

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7105797号
(P7105797)

(45)発行日 令和4年7月25日(2022.7.25)

(24)登録日 令和4年7月14日(2022.7.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/4985(2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

請求項の数 31 (全366頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-548536(P2019-548536)

(86)(22)出願日 平成29年11月28日(2017.11.28)

(65)公表番号 特表2019-535838(P2019-535838
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/063533

(87)国際公開番号 WO2018/098499

(87)国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

審査請求日 令和2年11月17日(2020.11.17)

(31)優先権主張番号 62/427,044

(32)優先日 平成28年11月28日(2016.11.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/458,306

(32)優先日 平成29年2月13日(2017.2.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 519190724

プラクシス プレシジョン メディシNZ
、 インコーポレイテッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
142, ケンブリッジ, メイン スト
リート 101

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

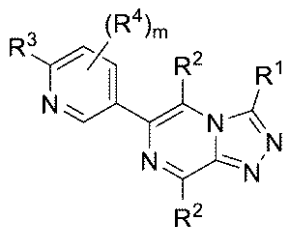
(54)【発明の名称】 化合物及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(VII)：

【化272】



(VII)

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₃－8カルボシクリル、フェニル、
O－フェニルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₃－8カルボ
シクリル、フェニル、またはO－フェニルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル
、または－OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁－6アルキル、またはハロであり；

R³はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環

のヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上の R^5 によって任意で置換され；

R^4 は C_1-6 アルキル、シアノ、ニトロ、 C_3-8 カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上の R^5 によって任意で置換され；

m は0、1または2であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

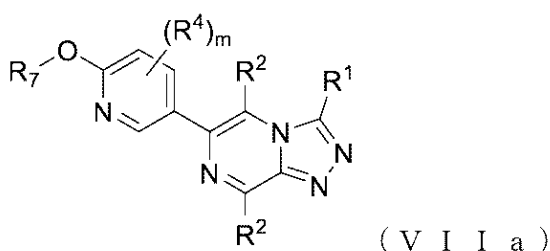
各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは1以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

【請求項2】

前記化合物が、式(VII a)：

【化275】

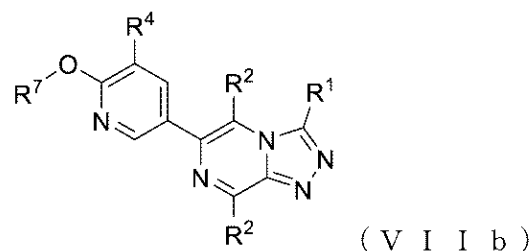


である、請求項1に記載の化合物または薬学上許容できるその塩であって、変数は請求項1で定義される通りである、化合物または薬学上許容できるその塩。

【請求項3】

前記化合物が、式(VII b)：

【化278】



である、請求項1または2に記載の化合物または薬学上許容できるその塩であって、変数は請求項1で定義される通りである、化合物または薬学上許容できるその塩。

【請求項4】

R^1 が、水素、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルで

あり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルが 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換される；または R^1 が CF_3 または CHF_2 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が水素である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が $-OR^7$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルによって置換された $C_1 - 6$ アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルである請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^7 が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキルである請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ であるかまたは R^7 が $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 が独立して $C_1 - 6$ アルキルまたは $-OR^c$ である請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 がメチルである請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

m が 1 または 2 である請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

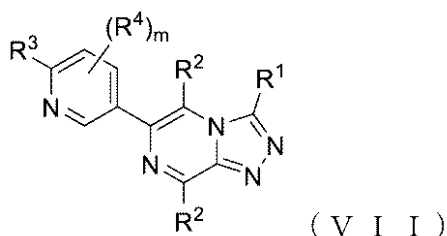
【請求項 13】

m が 1 である請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

式 (V I I) :

【化 2 7 2 A】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、フェニル、 O -フェニルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、フェニル、または O -フェニルは 1 以上のハロ、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルによって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 $C_1 - 6$ アルキル、またはハロであり；

R^3 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、ま

たは $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

R^4 は C_1-6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 0、1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

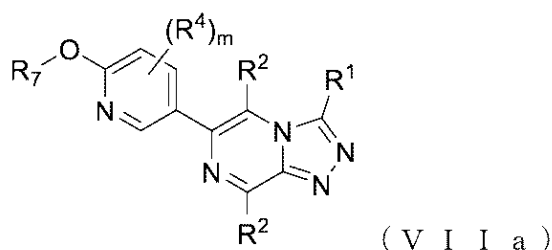
各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

【請求項 15】

前記化合物が、式 (VII a)：

【化 275】

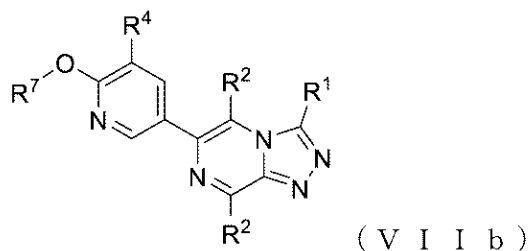


である、請求項 14 に記載の化合物または薬学上許容できるその塩であって、変数は請求項 14 で定義される通りである、化合物または薬学上許容できるその塩。

【請求項 16】

前記化合物が、式 (VII b)：

【化 278】



である、請求項 14 または 15 に記載の化合物または薬学上許容できるその塩であって、変数は請求項 14 で定義される通りである、化合物または薬学上許容できるその塩。

【請求項 17】

R^2 が水素である請求項 14～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R³が-O-R⁷である請求項14に記載の化合物。

【請求項19】

R⁷が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁₋₆アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃₋₈カルボシクリルによって置換されたC₁₋₆アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃₋₈カルボシクリルである請求項14～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R⁷が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁₋₆アルキルである請求項14～19のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項21】

R³が-O-CF₃または-O-CH₂CF₃であるかまたはR⁷が-CF₃または-CH₂CF₃である請求項14～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

R⁴が独立してC₁₋₆アルキル、-OR^c、またはハロゲンである請求項14～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

R⁴がメチルまたはフッ化物である請求項14～22のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

mが1または2である請求項14～23のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項25】

mが1である請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

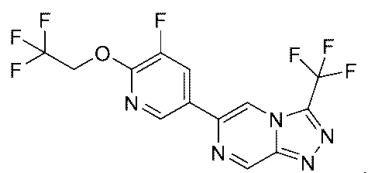
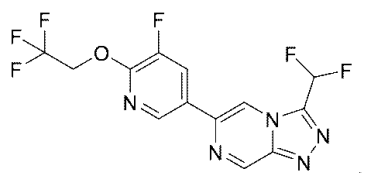
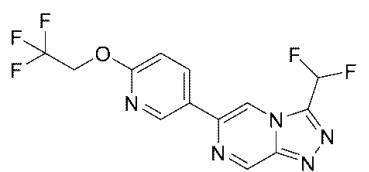
前記化合物が、

30

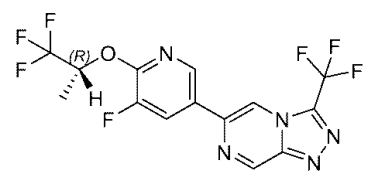
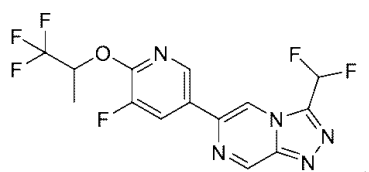
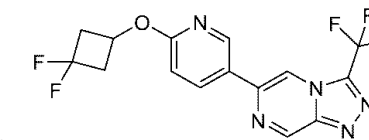
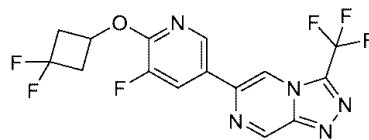
40

50

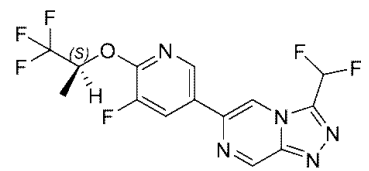
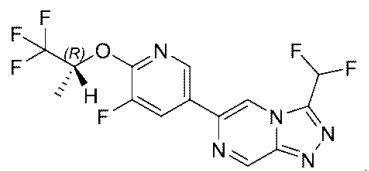
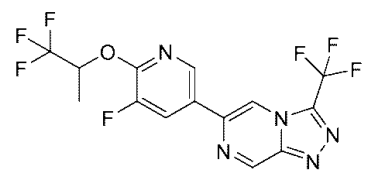
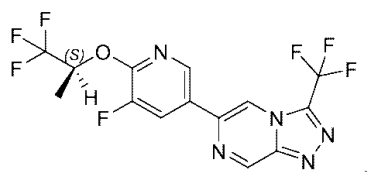
【化 2 7 3】



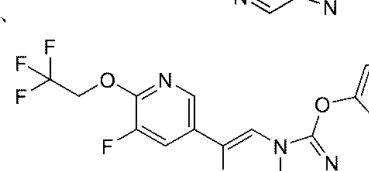
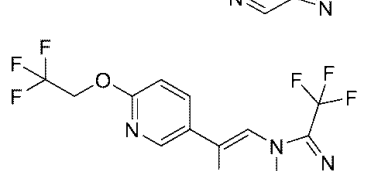
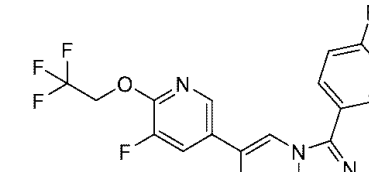
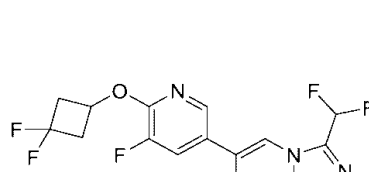
10



20



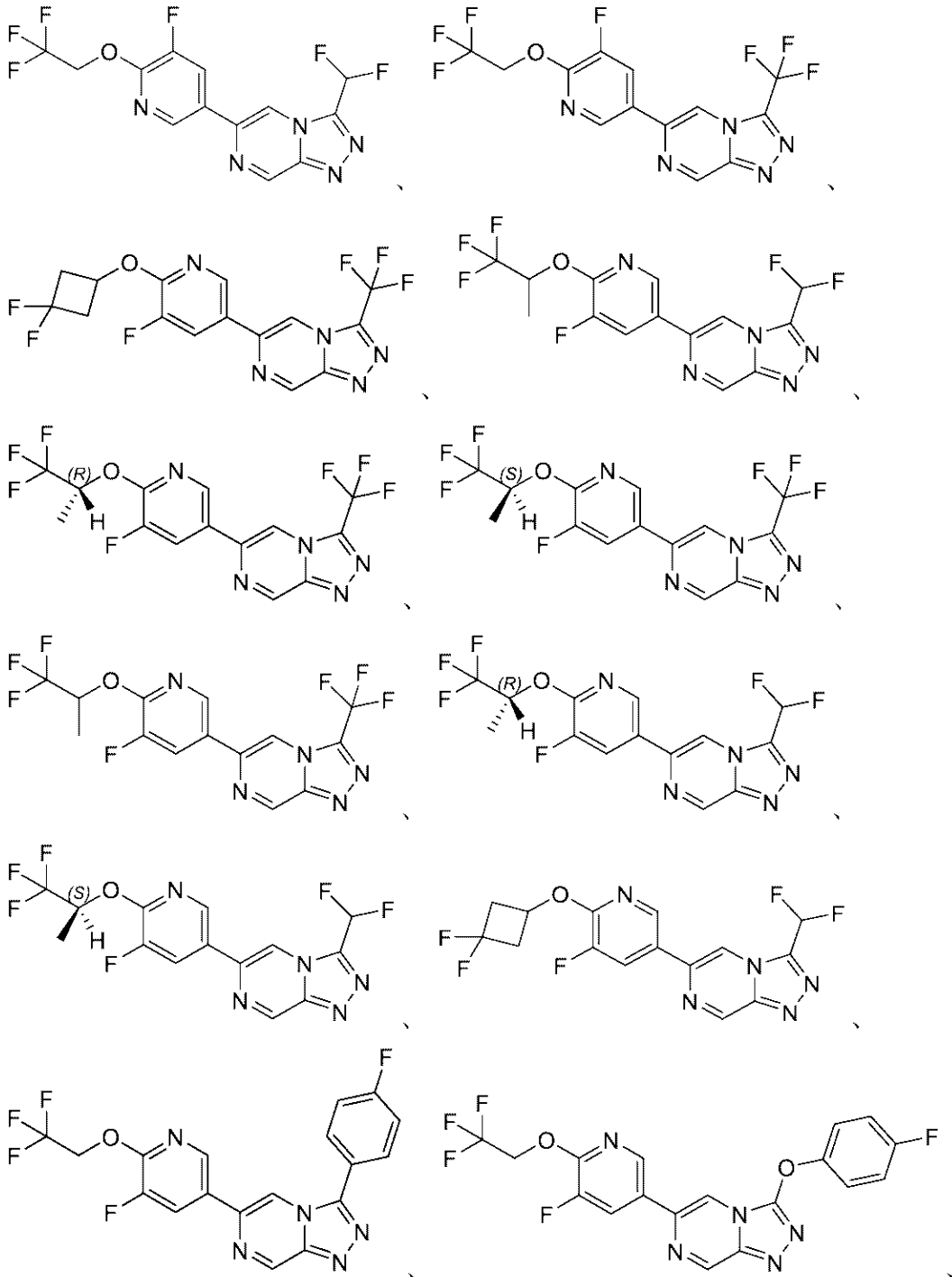
30



40

50

【化 2 7 4】



10

20

30

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 2 7】

請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学上許容できるその塩と薬学上許容できるキャリアとを含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

神経障害または精神障害の治療をそれを必要とする対象において行うための、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学上許容できるその塩を含む組成物、または請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記神経障害が、てんかんまたはてんかん性脳症である、請求項 28 に記載の化合物ま

50

たは薬学上許容できるその塩を含む組成物または医薬組成物。

【請求項 30】

前記てんかん性脳症が、Dravet 症候群、乳児けいれん、または Lennox-Gastaut 症候群である、請求項 29 に記載の化合物または薬学上許容できるその塩を含む組成物または医薬組成物。

【請求項 31】

神経発達障害、疼痛、または神経筋疾患の治療をそれを必要とする対象において行うための、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学上許容できるその塩を含む組成物または請求項 27 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、それぞれが全体として参照によって本明細書に組み入れられる 2016 年 11 月 28 日に出願された米国仮特許出願番号 62/427,044、2017 年 2 月 13 日に
出願された米国仮特許出願番号 62/458,306、及び 2017 年 8 月 30 日に
出願された米国仮特許出願番号 62/552,073 に対する優先権及びそれらの利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

ナトリウムイオン (Na^+) チャネルは主として一過性に開き、素早く不活化され、それによって高速 Na^+ 電流を生成し、活動電位を開始する。遅延または持続性のナトリウム電流 (I_{NaL}) は心筋及びニューロンの高速 Na^+ 電流の持続した成分である。多数の一般的な神経及び心臓の病気は正常ではない I_{NaL} の増強に関連し、それは哺乳類における電氣的機能不全及び収縮不全の双方の病態形成に寄与する（たとえば、*Pharmacol. Ther.* (2008) 119:326-339 を参照のこと）。従って、ナトリウムチャネル活性、たとえば、正常ではない I_{NaL} を選択的に調節する医薬化合物はそのような病状を治療するのに有用である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】*Pharmacol. Ther.* (2008) 119:326-339

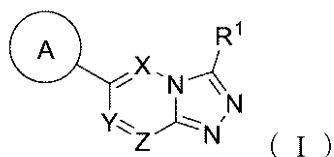
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書に記載されているのは、疾患、障害または状態、たとえば、ナトリウムイオンチャネルの異常な機能、たとえば、正常ではない遅延ナトリウム電流 (I_{NaL}) に関連する疾患、障害または状態を予防する及び／または治療するのに有用な縮合ヘテロアリールの化合物及び組成物である。態様の 1 つでは、本開示は、式 (I)：

【化 1】



の化合物または薬学上許容できるその塩を特徴とし、

式中、X、Y、及び Z のそれぞれは独立して N または CR^2 であり、その際、X、Y、及び Z の少なくとも 1 つは独立して N であり；A はアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式 6 員環のアリールまたはヘテロアリール）であり、そのそれぞれは任意で 1 以

10

20

30

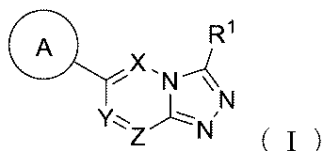
40

50

上の R^3 によって置換され； R^2 は水素、アルキル、またはハロであり； R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-OR^b$ 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは任意で1以上の R^4 によって置換され；各 R^3 は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは任意で1以上の R^5 によって置換され； R^4 及び R^5 のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上の R^7 によって任意で置換され；各 R^b は水素であり；各 R^c は独立して水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは1以上の R^6 によって任意で置換され；各 R^d は独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；各 R^6 は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または $-OH$ であり；且つ、各 R^7 は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

態様の1つでは、本開示は、神経障害または精神障害を治療する方法を提供し、該方法は、それを必要とする対象に式 (I)：

【化2】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含み、
式中、

X 、 Y 、及び Z のそれぞれは独立して N または CR^2 であり、その際、 X 、 Y 、及び Z の少なくとも1つは独立して N であり；

A はアリールまたはヘテロアリールの環であり、そのそれぞれが任意で1以上の R^3 によって置換され；

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-OR^b$ 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは任意で1以上の R^4 によって置換され；

R^2 は水素、アルキル、またはハロであり；

各 R^3 は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、アルキル、カルボシクリル及びヘテロシクリルは任意で1以上の R^5 によって置換され；

R^4 及び R^5 のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは任意で1以上の R^7 によって置換され；

各 R^b は水素であり；

各 R^c は独立して水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、またはヘテロアリールは任意で1以上の R^6 によって置換され；

R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは任意で1以上のR⁶によって置換され；

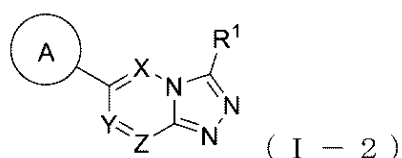
各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または-OHであり；且つ

各R⁷は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

【0005】

別の態様では、本開示は神経障害または精神障害を治療する方法を提供し、該方法は、それを必要とする対象に式(I-2)：

【化3】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含み、

式中、

X、Y、及びZは独立してNまたはC R²であり、その際、X、Y、及びZの少なくとも1つは独立してNであり；

Aはアリールまたはヘテロアリールの環であり、そのそれぞれが任意で1以上のR³によって置換され；

R¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR^b、-N(R^d)₂、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは任意で1以上のR⁴によって置換され；

R²は水素、アルキル、ハロ、N(R^d)₂、-C(O)OR^c、-NR^dC(O)(R^c)、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキルは任意で-OHまたは-O-アルキルによって置換され；

各R³は独立してアルキル、カルボシクリルヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは任意で1以上のR⁵によって置換され；

R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは任意で1以上のR⁷によって置換され；

各R^bは水素、アルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり、その際、アルキルまたはアリールは任意で1以上のハロゲンによって置換され；

各R^cは独立して水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、またはヘテロアリールは任意で1以上のR⁶によって置換され；

R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは任意で1以上のR⁶によって置換され；その際、2つのR^dはそれらが連結される窒素原子と一緒になってヘテロシクリルを形成することができ；

各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または-OHであり；且つ

各R⁷は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

【0006】

一部の実施形態では、神経障害はてんかんである。

【0007】

一部の実施形態では、神経障害はてんかん性脳症である。

【0008】

一部の実施形態では、てんかん性脳症は、Dravet症候群、乳児けいれん、またはLennox-Gastaut症候群を含む。

【0009】

一部の実施形態では、XはNであり、且つY及びZのそれぞれは独立してCR²である。

【0010】

一部の実施形態では、YはNであり、且つX及びZのそれぞれは独立してCR²である。

【0011】

一部の実施形態では、ZはNであり、且つX及びYのそれぞれは独立してCR²である。

10

【0012】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0013】

一部の実施形態では、Aは1～3のR³によって置換されるアリールである。

【0014】

一部の実施形態では、Aはフェニルである。

【0015】

一部の実施形態では、Aは1～3のR³によって置換されるヘテロアリールである。

【0016】

一部の実施形態では、Aはピリジルである。

20

【0017】

一部の実施形態では、各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリル、または-OR^Cである。

【0018】

一部の実施形態では、R³はアルキルまたは-OR^Cである。

【0019】

一部の実施形態では、R¹はアルキルまたはカルボシクリルである。

【0020】

一部の実施形態では、R¹は置換されたアルキルである。

【0021】

一部の実施形態では、R¹は、ハロ、ヘテロシクリル、または-OHによって置換されたアルキルである。

30

【0022】

一部の実施形態では、R¹は-CF₃である。

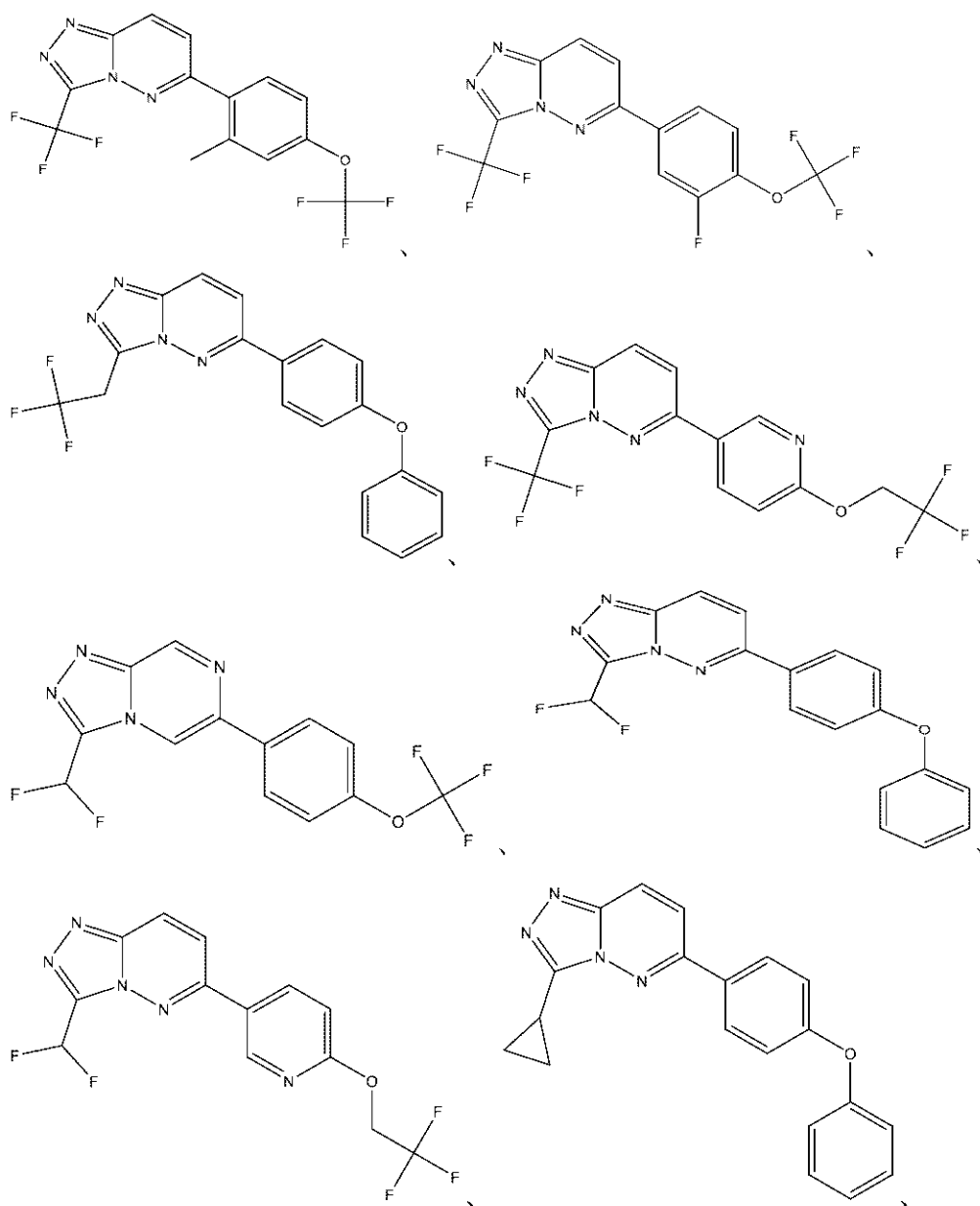
【0023】

一部の実施形態では、化合物は、

40

50

【化 4 - 1】



10

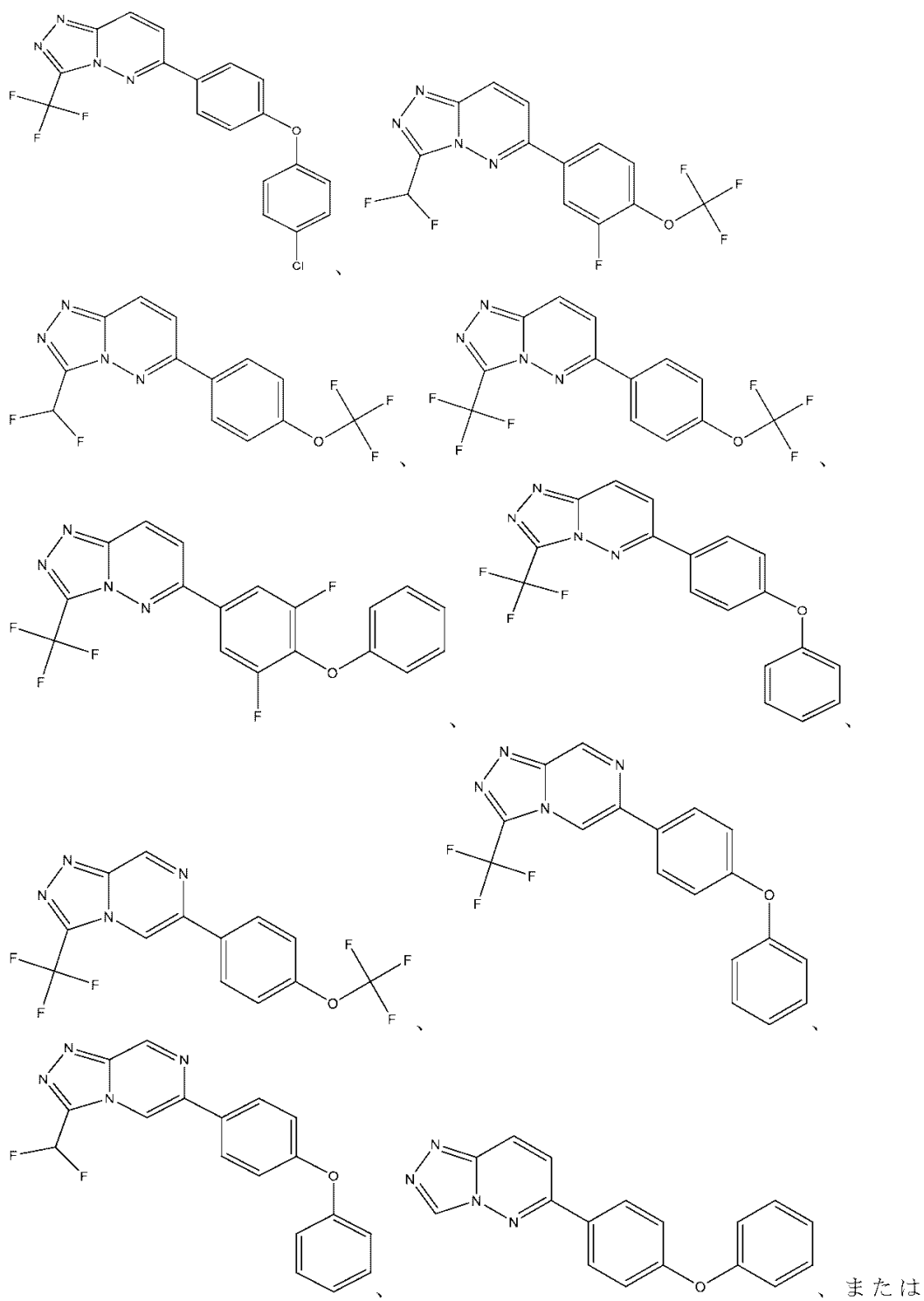
20

30

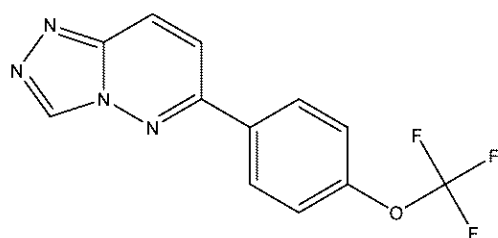
40

50

【化 4 - 2】



【化 4 - 3】



10

20

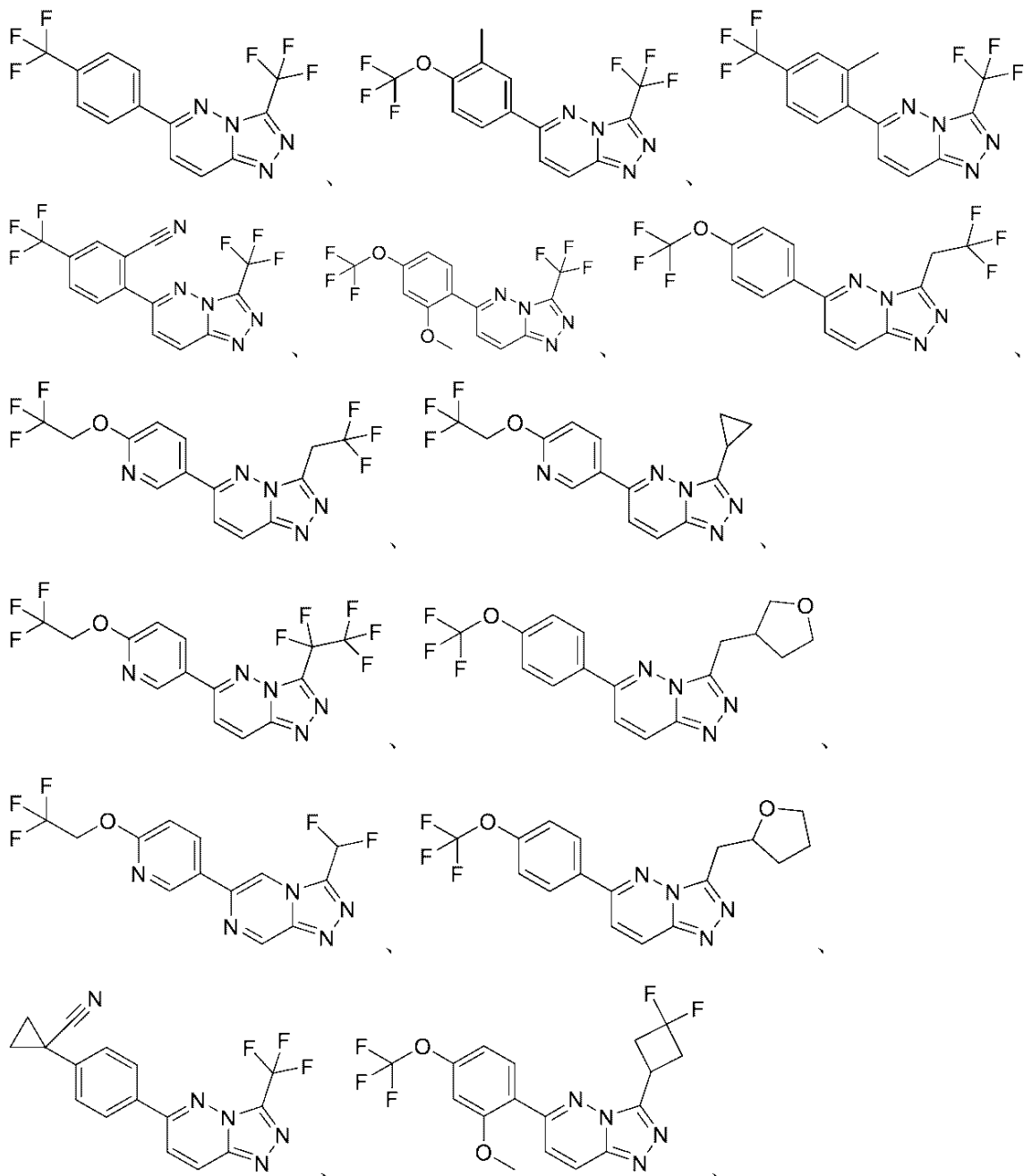
30

40

50

【 0 0 2 4 】

【化 5 - 1】

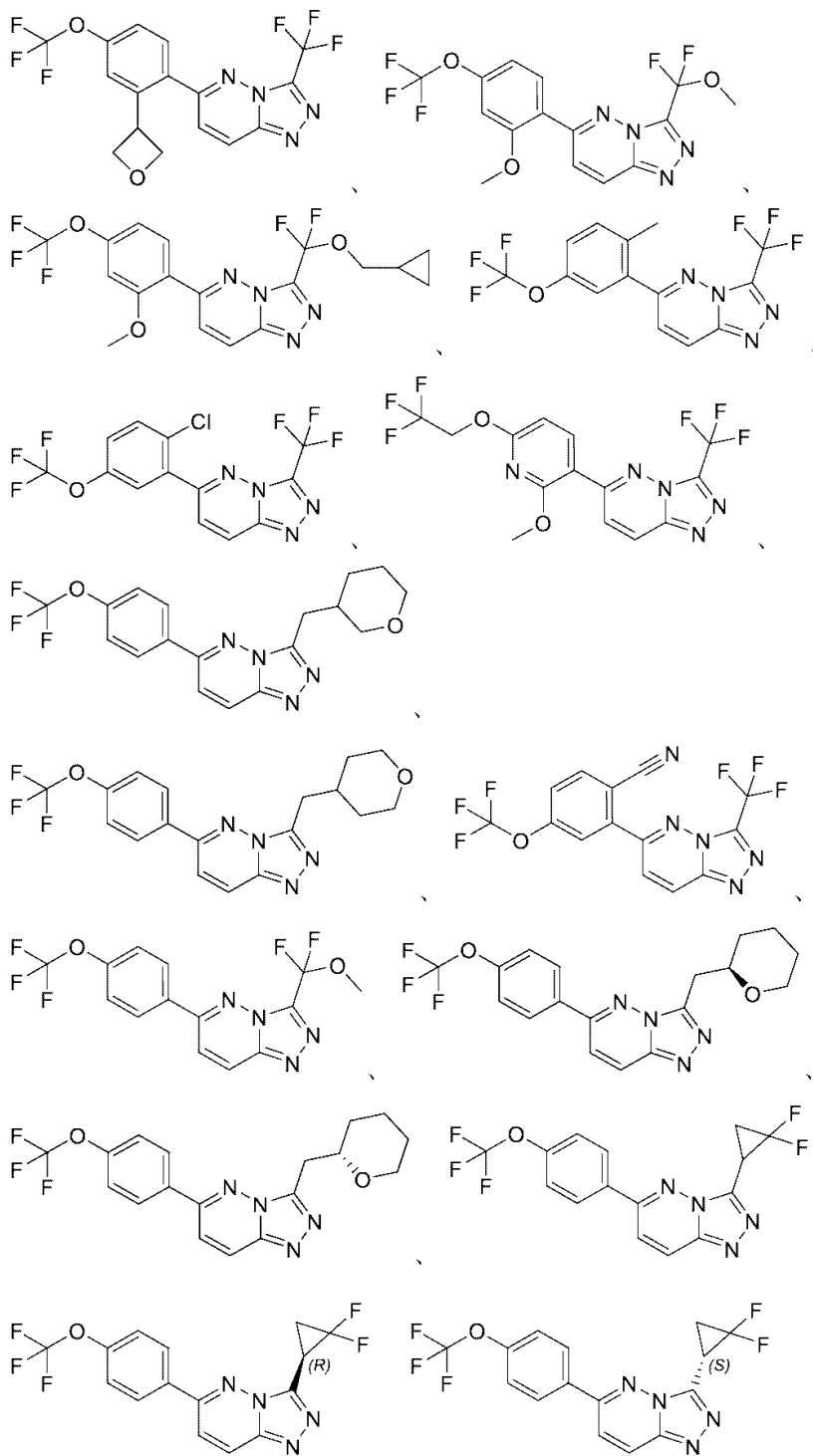


40

Chemical structures 1-12 are displayed in a 6x2 grid. Each structure is a derivative of a pyrimidine or triazole ring system, substituted with various groups. The structures are numbered 1 through 12.

40

【化 5 - 3】



10

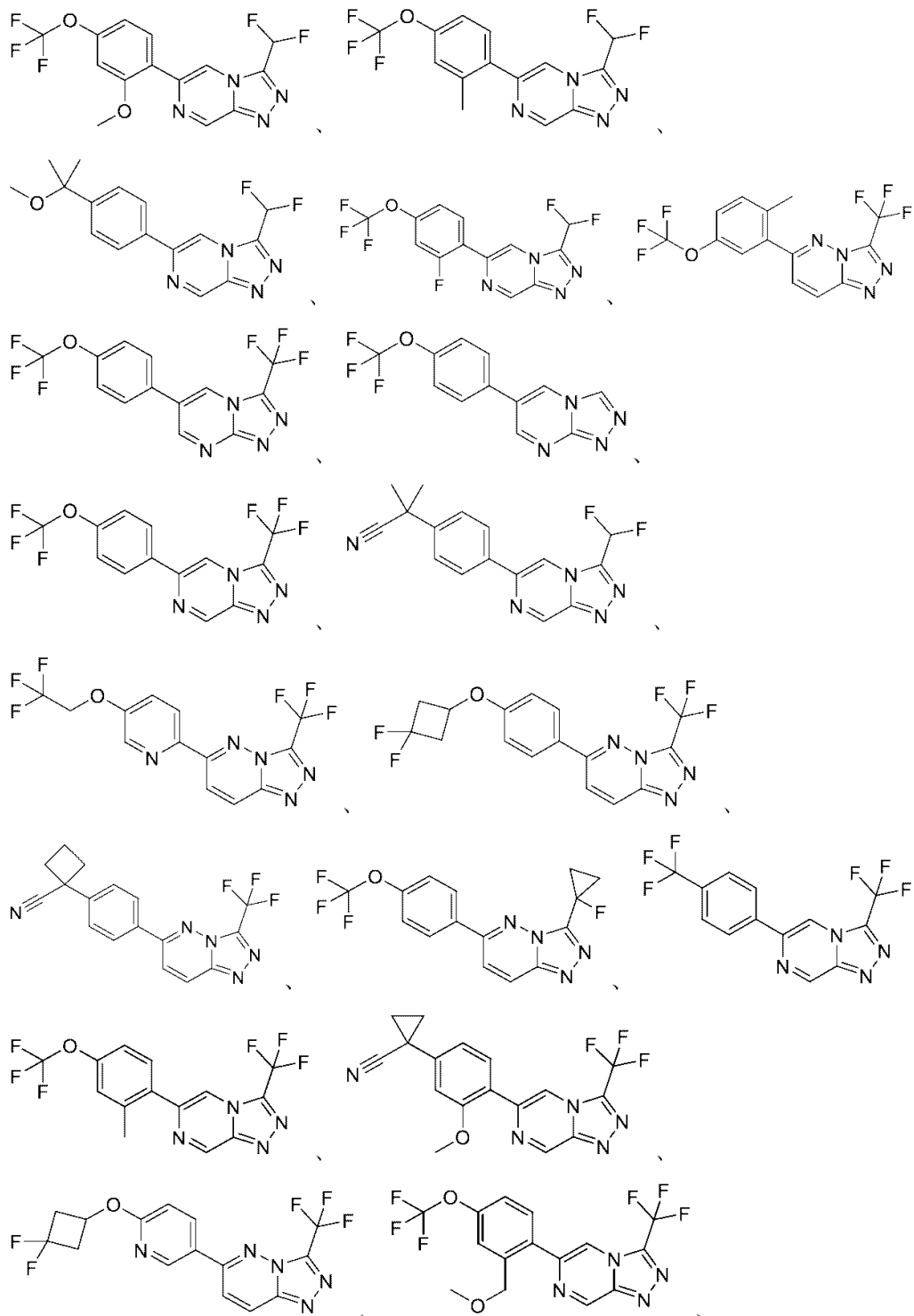
20

30

40

50

【化 5 - 4】



10

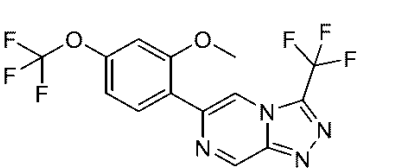
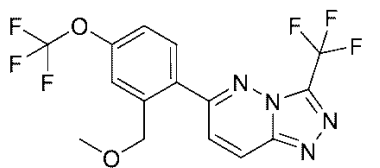
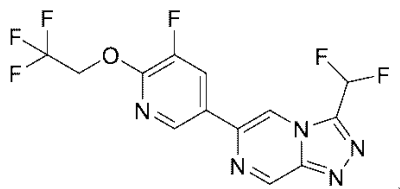
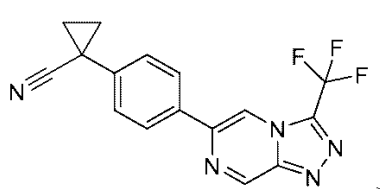
20

30

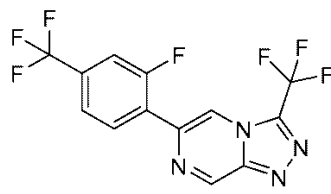
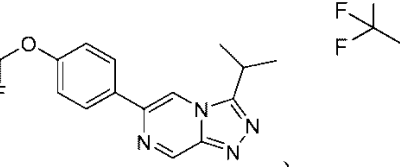
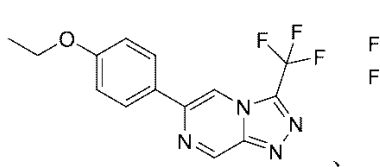
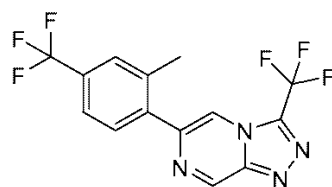
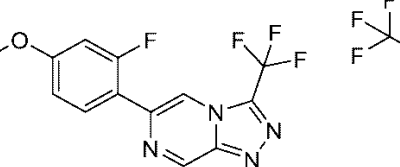
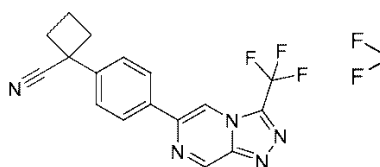
40

50

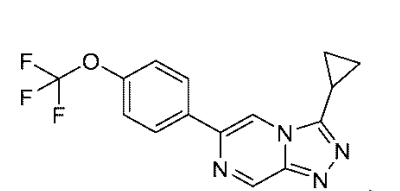
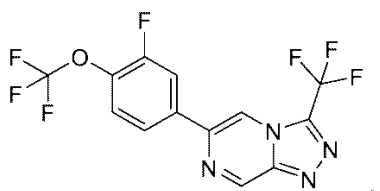
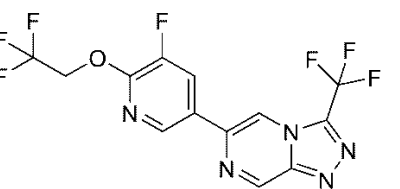
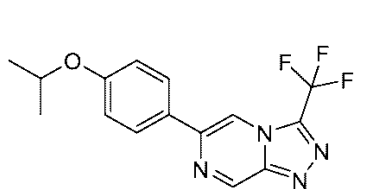
【化 5 - 5】



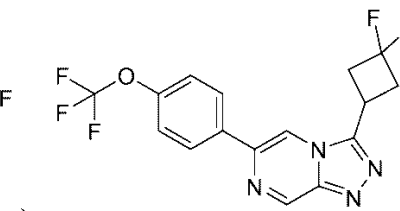
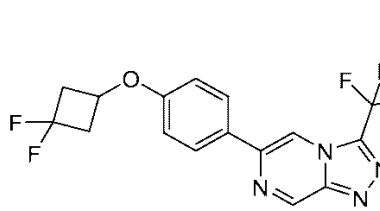
10



20



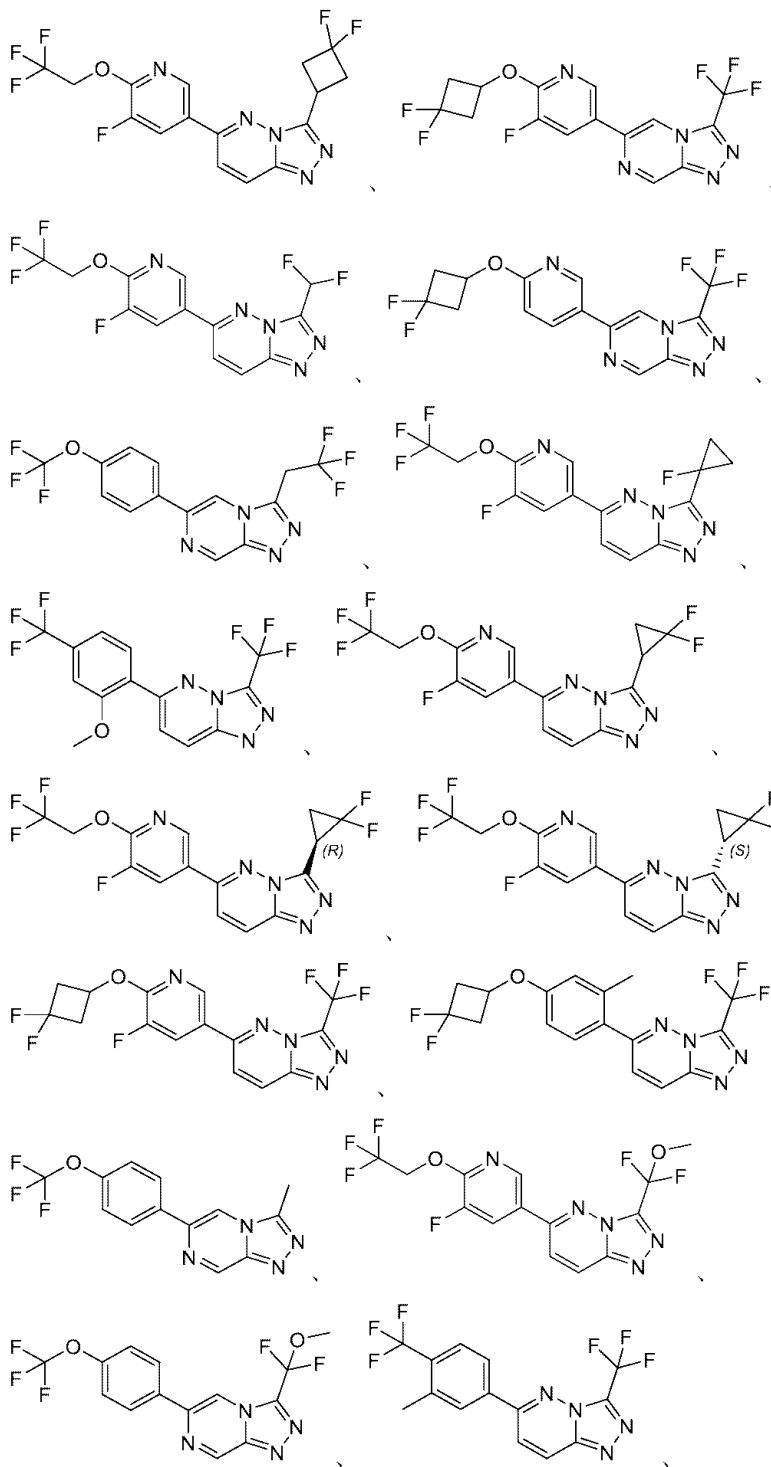
30



40

50

【化 5 - 6】



10

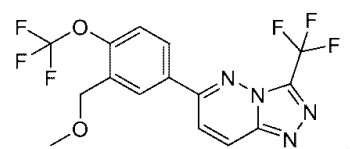
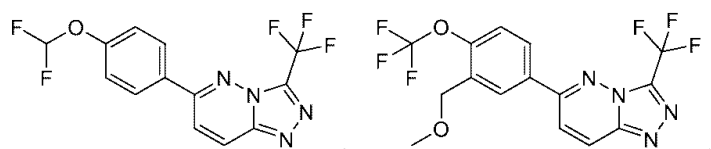
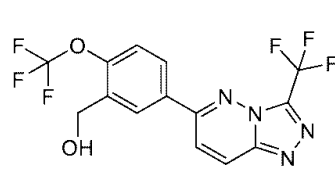
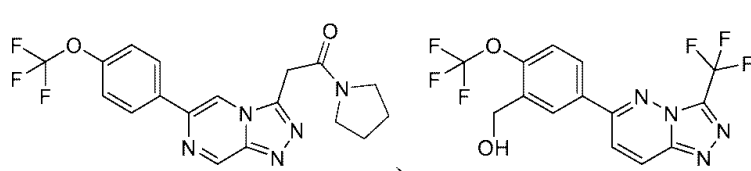
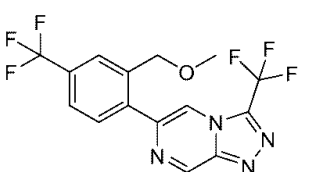
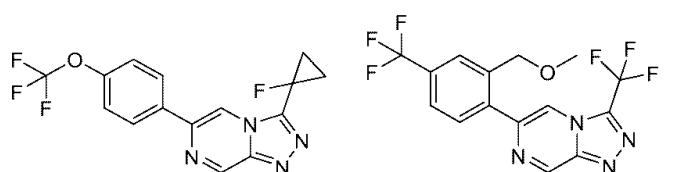
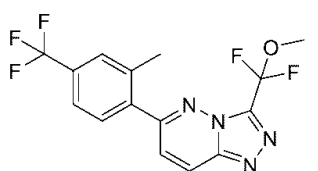
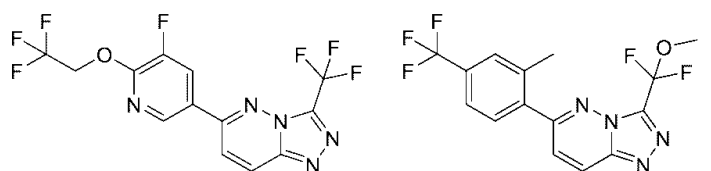
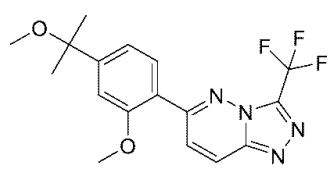
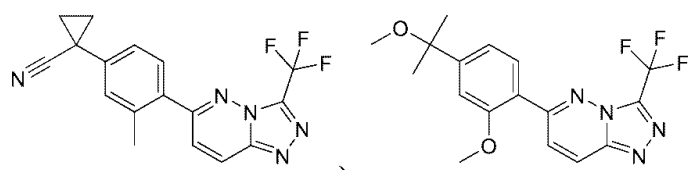
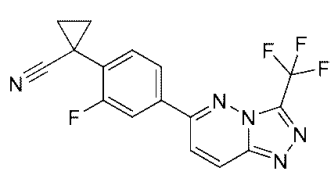
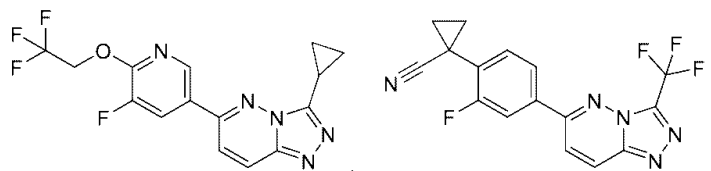
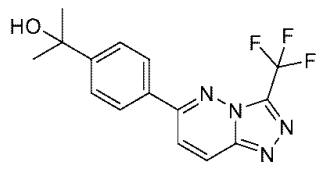
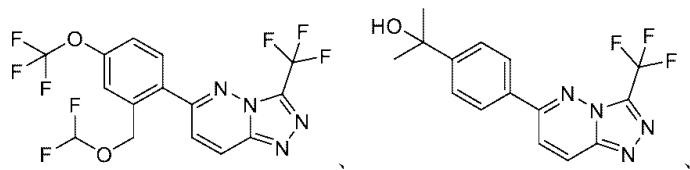
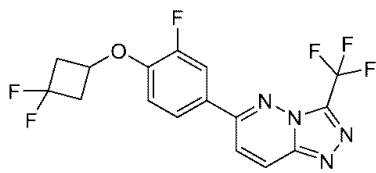
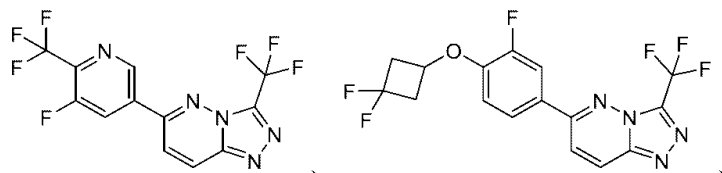
20

30

40

50

【化 5 - 7】



10

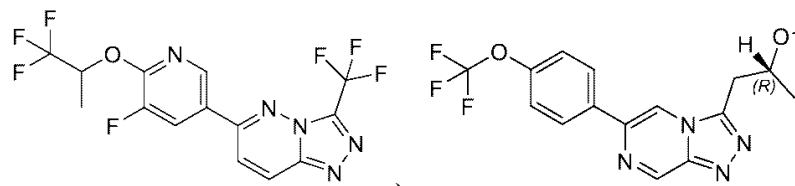
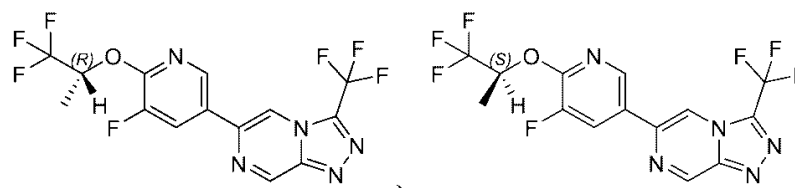
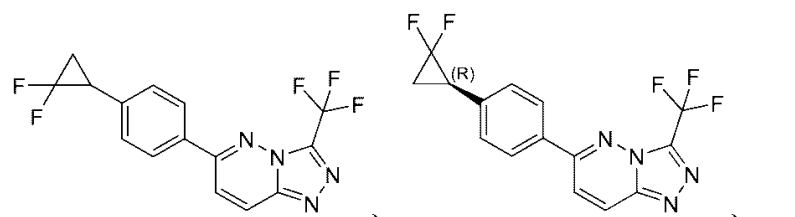
20

30

40

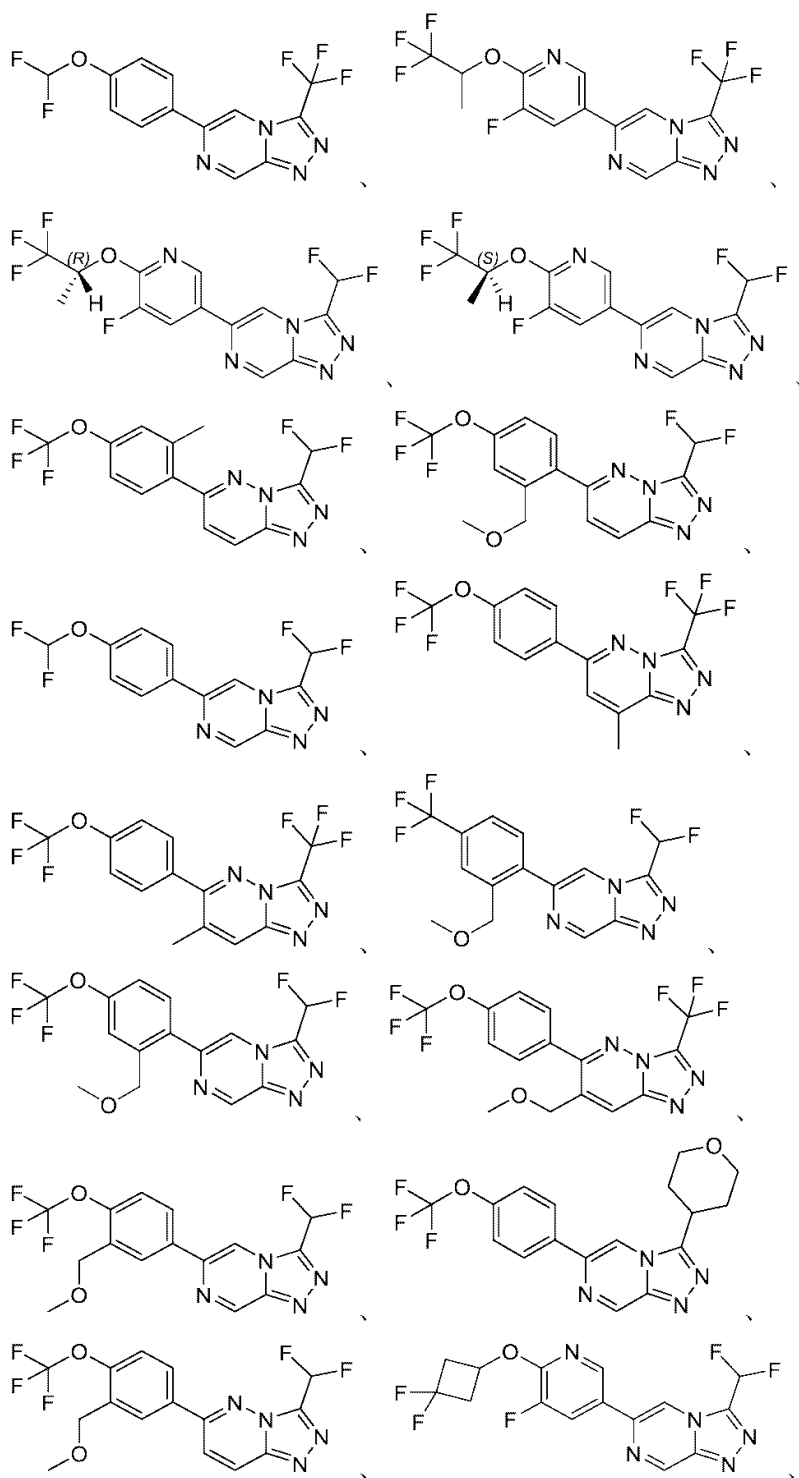
50

Chemical structures of two compounds are shown. The left structure is 1,1,1-trifluoro-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzene, and the right structure is 1,1,1-trifluoro-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzene.



50

【化 5 - 9】



10

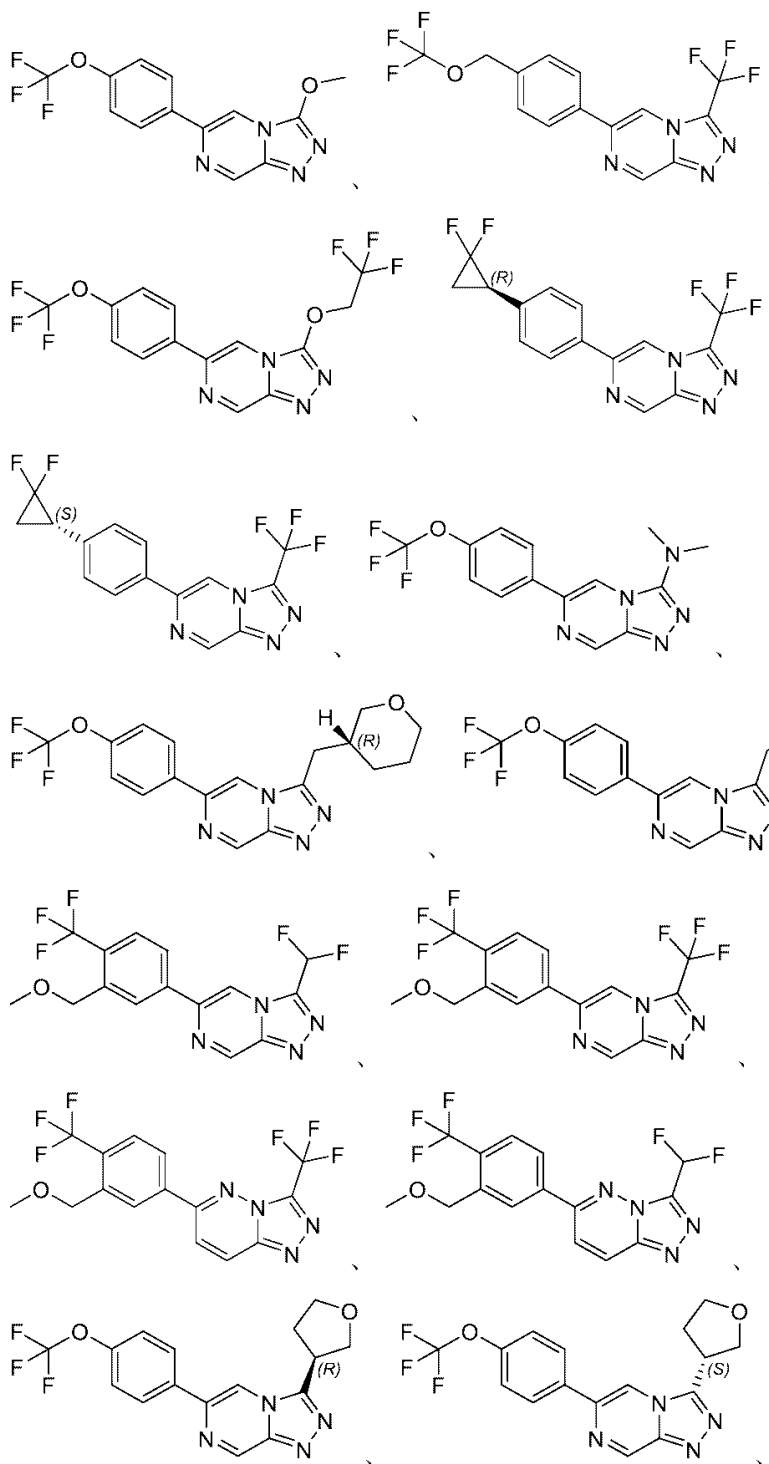
20

30

40

50

【化 5 - 1 0】



10

20

30

40

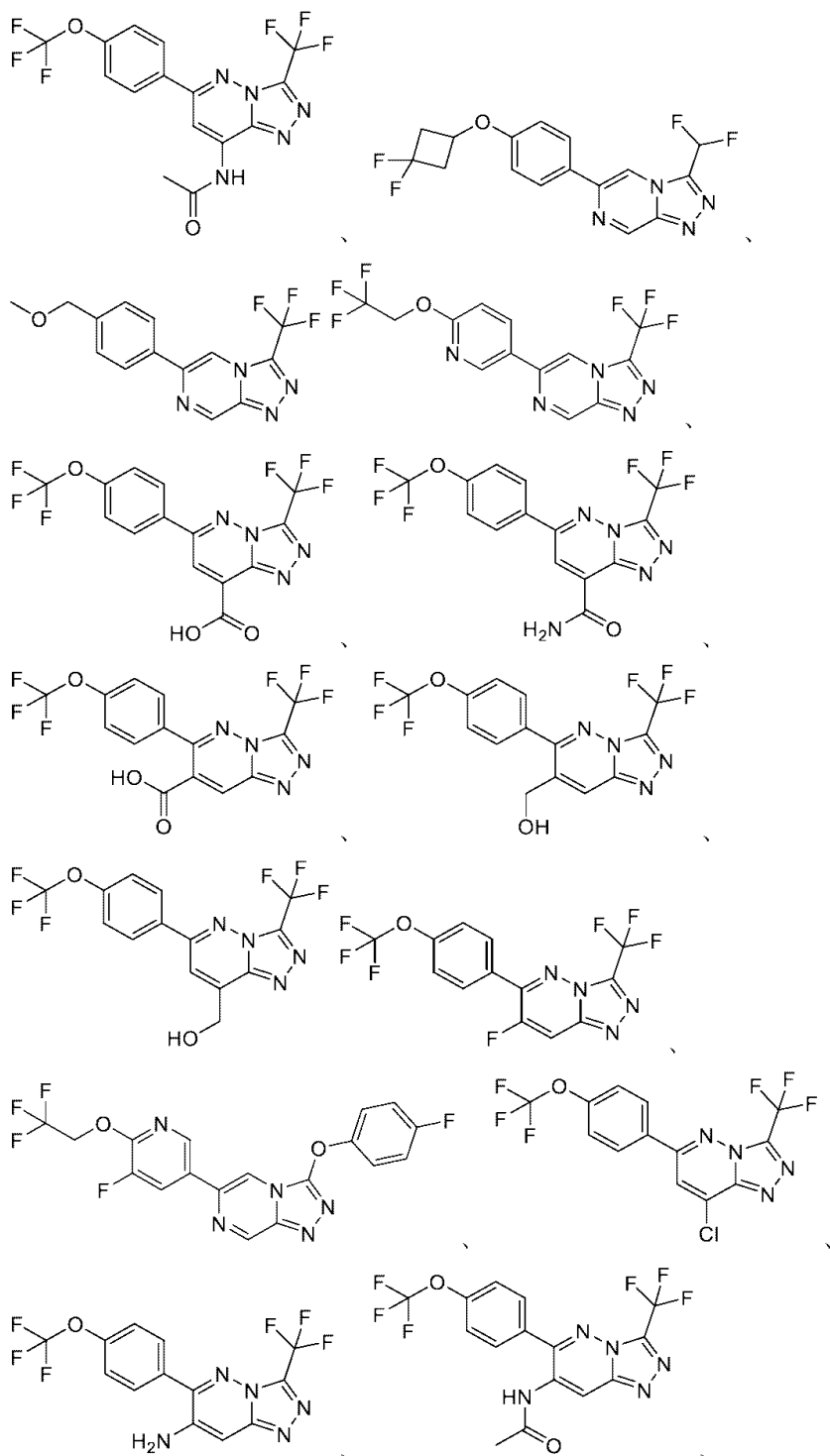
50

Chemical structures of 12 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, separated by commas:

- 4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- 4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-(methoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- (R)-1-(4-(2-(difluoromethyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ethane-1,1-difluoride
- (S)-1-(4-(2-(difluoromethyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ethane-1,1-difluoride
- (R)-1-(4-(2-(difluoromethyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ethane-1,1-difluoride
- (S)-1-(4-(2-(difluoromethyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ethane-1,1-difluoride
- 4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- 4-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-2-(difluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- 4-(4-(methoxymethyl)phenyl)-2-(difluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- 4-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-2-(difluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- 4-(4-(methoxymethyl)phenyl)-2-(difluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
- 4-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-2-(difluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

40

【化 5 - 1 2】



10

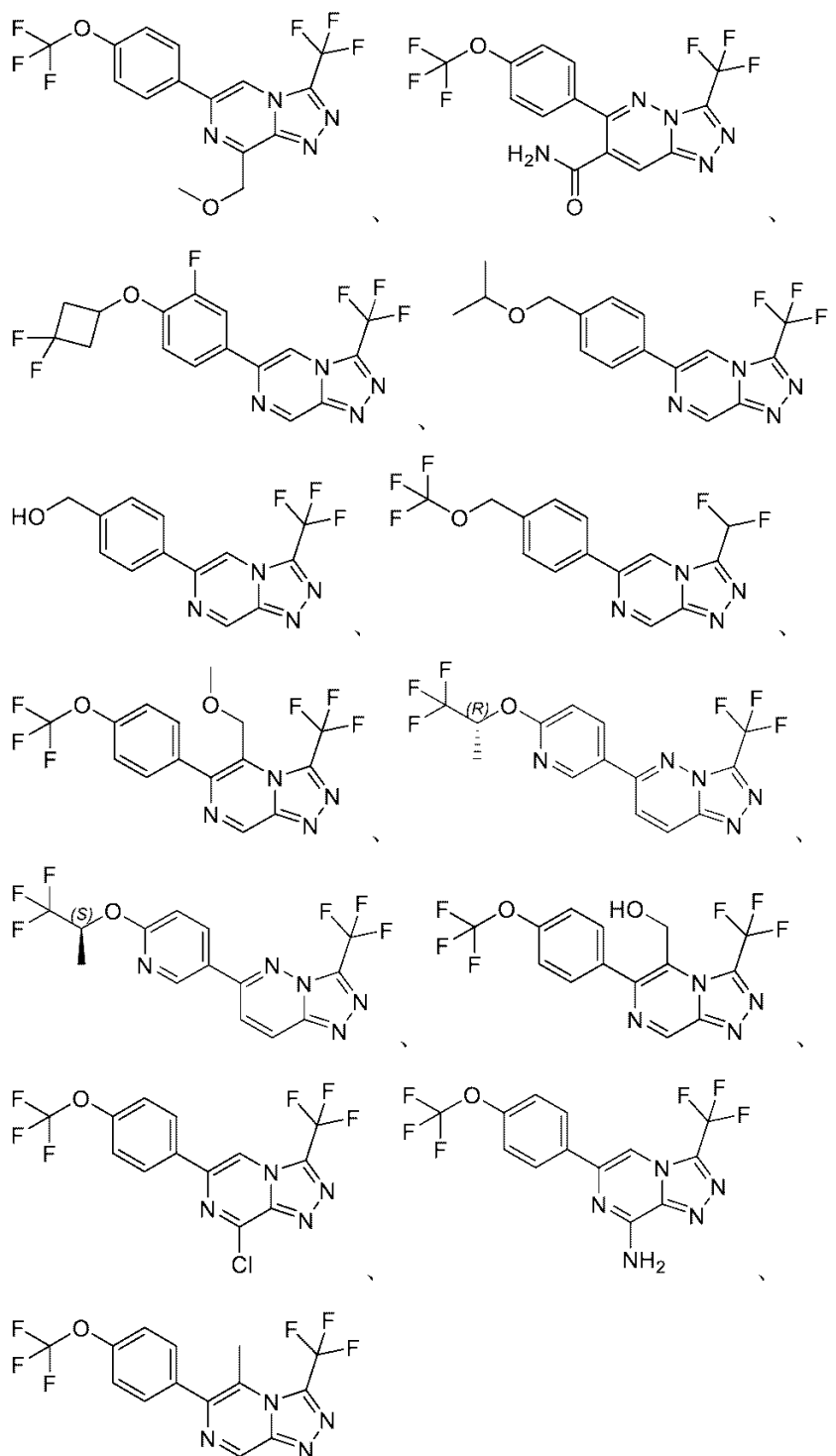
20

30

40

50

【化 5 - 1 3】

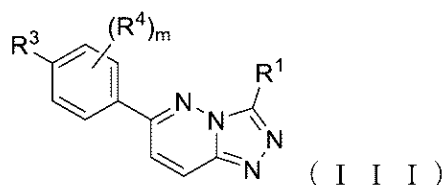


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【 0 0 2 5】

別の態様では、本開示は式 (I I I) :

【化 6】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、

式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは任意で 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または -OR^c によって置換され；

R³ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR⁷、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは任意で 1 以上の R⁵ によって置換され；

R⁴ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは任意で 1 以上の R⁵ によって置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R⁵ は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または -N(R^d)₂ であり；

各 R^c は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、その際、各 C₁ - 6 アルキルは任意で 1 以上の R⁶ によって置換され；

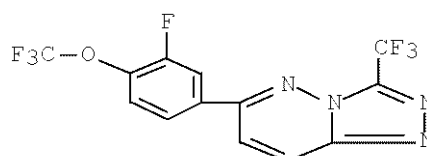
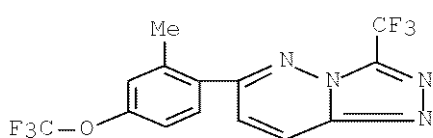
各 R^d は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり；

各 R⁶ は独立してハロゲン、シアノ、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃ - 8 カルボシクリルは任意で 1 以上のハロゲンまたはシアノによって置換され；

R⁷ は、C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 カルボシクリルは任意で 1 以上の R⁶ によって置換され；

その際、化合物は、以下：

【化 7 - 1】



10

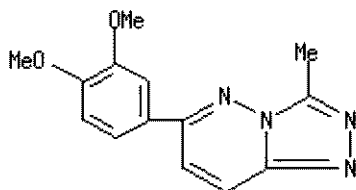
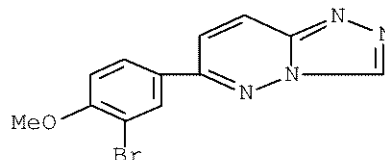
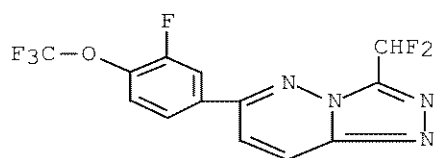
20

30

40

50

【化 7 - 2】



10

または薬学上許容できるそれらの塩のうちの1つではない。

【0026】

一部の実施形態では、 R^1 は任意で $-OR^C$ によって置換された C_{1-6} ハロアルキルまたは任意で1または2のハロゲンによって置換された C_{3-4} カルボシクリルである。

【0027】

一部の実施形態では、 R^1 は CF_3 または CHF_2 である。

20

【0028】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^7$ である。

【0029】

一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである。

【0030】

一部の実施形態では、 R^7 は、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである。

30

【0031】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である。

【0032】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである。

【0033】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルまたはフッ化物である。

【0034】

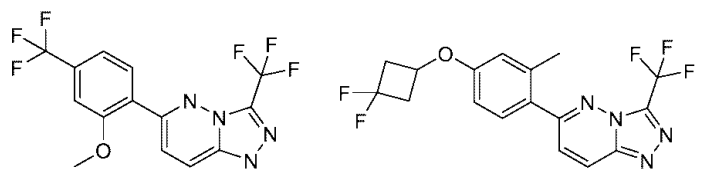
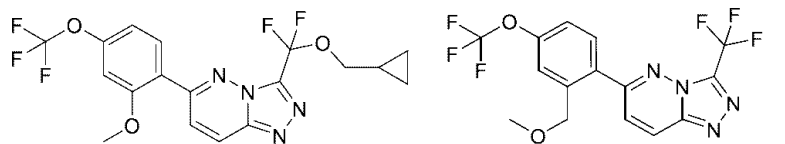
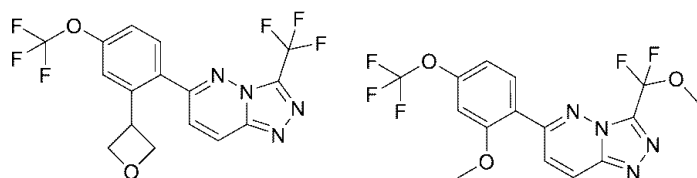
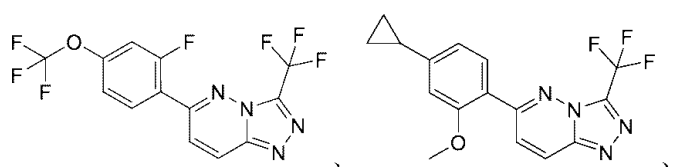
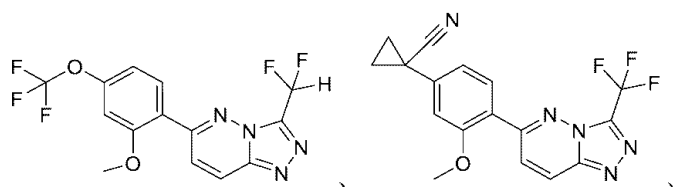
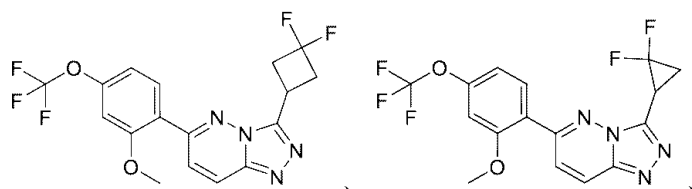
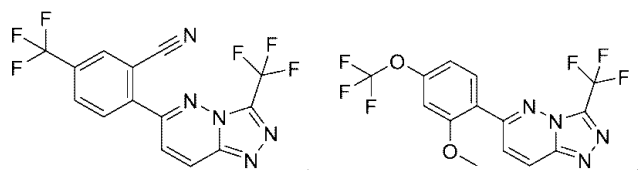
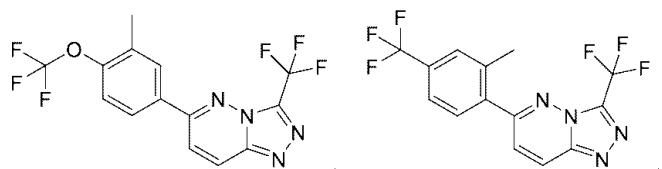
一部の実施形態では、 m は1である。

40

【0035】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 - 1】



10

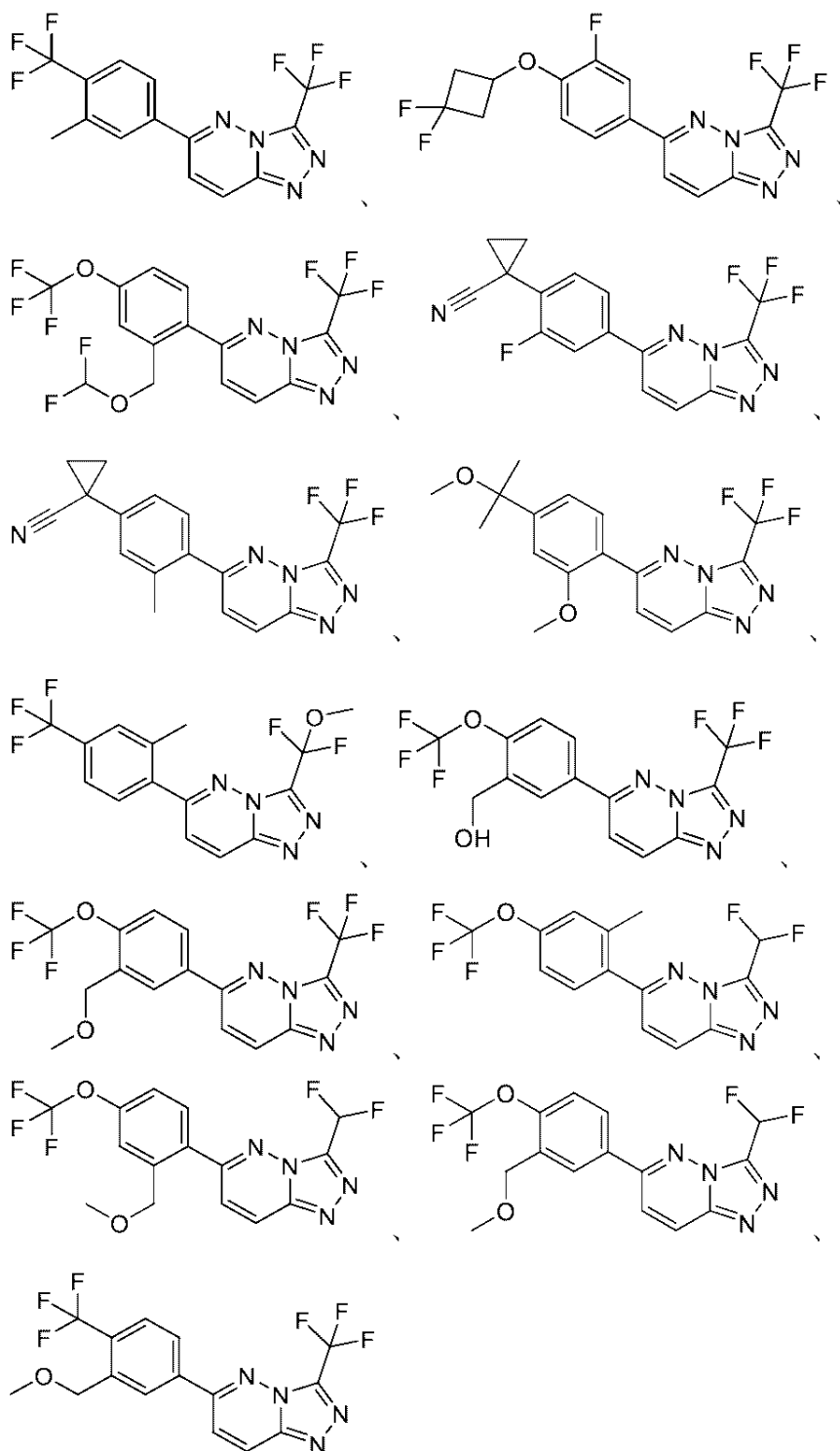
20

30

40

50

【化 8 - 2】



または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0036】

別の態様では、本開示は式（III a）：

10

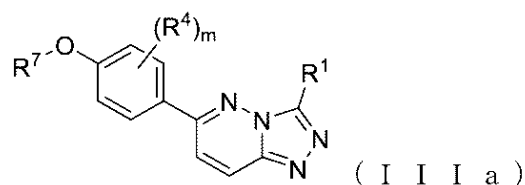
20

30

40

50

【化 9】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹はC₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルは任意で1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって置換され；

R⁴はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－N(R^d)₂、－C(O)R^c、－C(O)OR^c、または－C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは任意で1以上のR⁵によって置換され；

mは1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは任意で1以上のR⁶によって置換され；

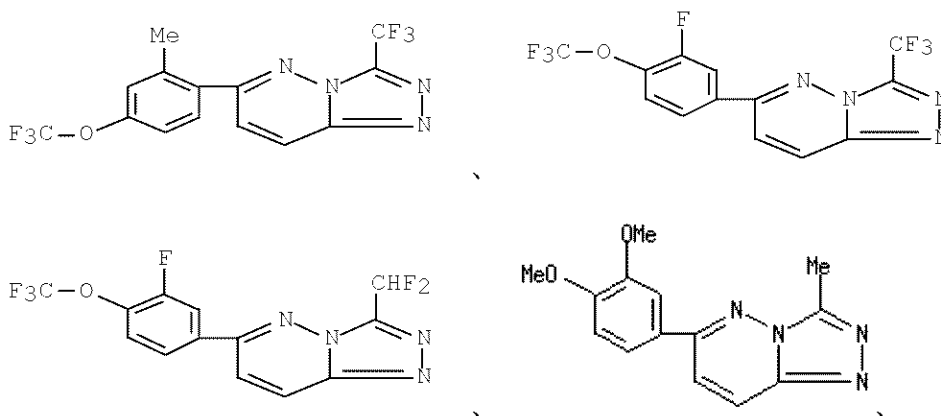
各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは任意で1以上のハロゲンまたはシアノによって置換され；

R⁷は、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは任意で1以上のR⁶によって置換され；

化合物は、以下：

【化 10】



または薬学上許容できるそれらの塩の1つではない。

【0037】

一部の実施形態では、R¹は任意で－OR^cによって置換されたC₁－6ハロアルキルまたは任意で1または2のハロゲンによって置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0038】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0039】

一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである。

【0040】

一部の実施形態では、 R^7 は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである。

【0041】

一部の実施形態では、 $-OR^7$ は $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である。

【0042】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである。

【0043】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルまたはフッ化物である。

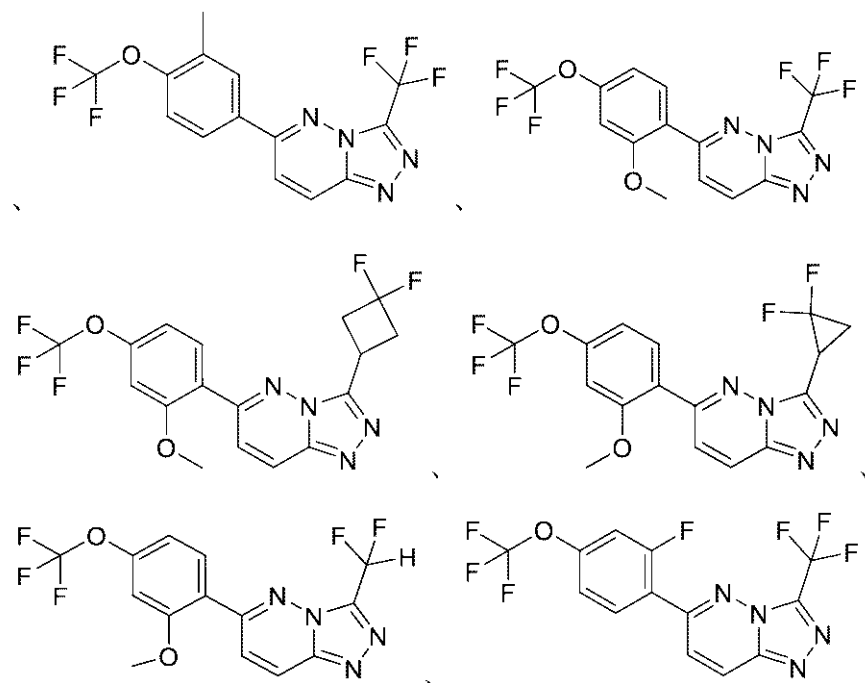
【0044】

一部の実施形態では、 m は1である。

【0045】

一部の実施形態では、化合物は、

【化11-1】



10

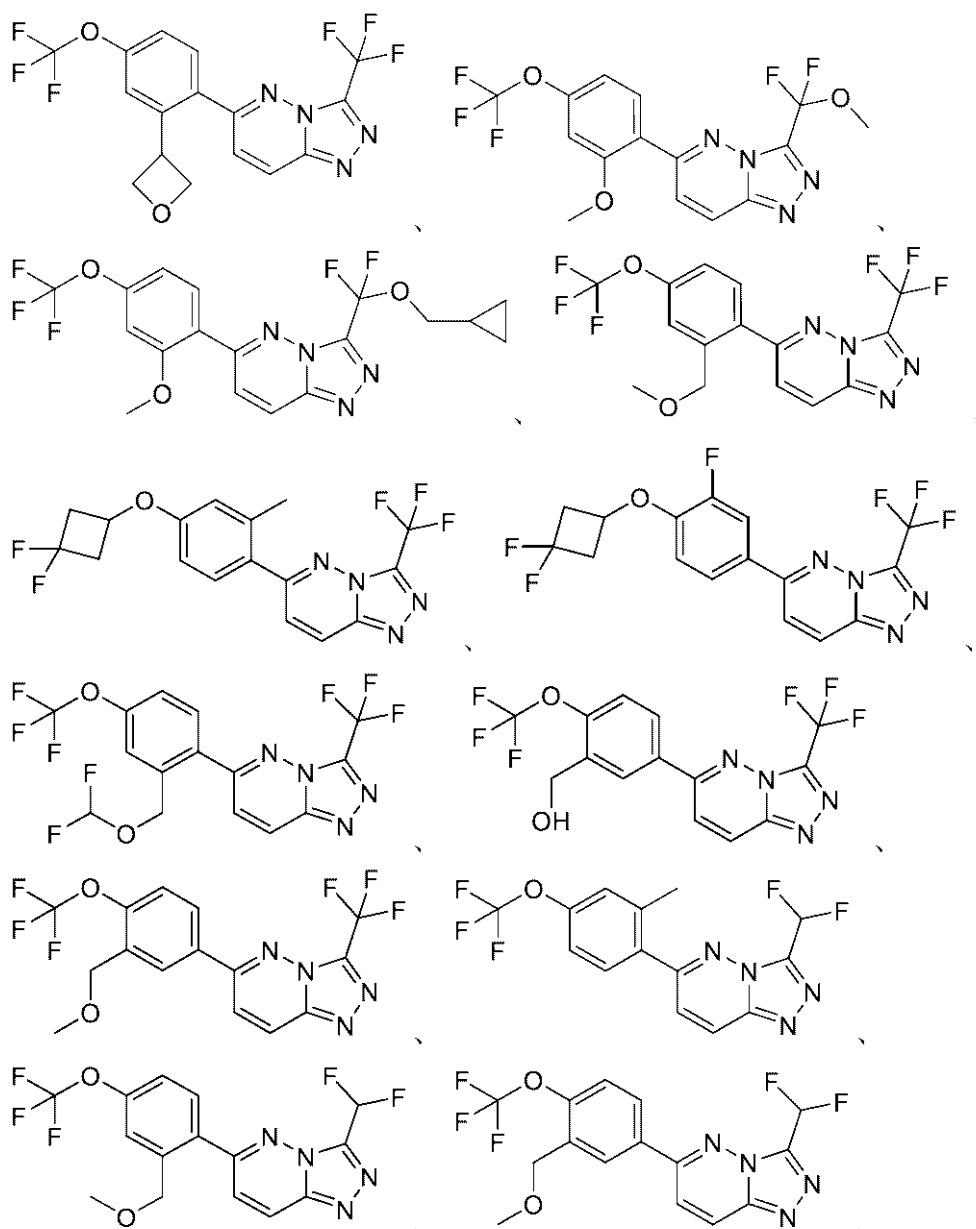
20

30

40

50

【化 1 1 - 2】



10

20

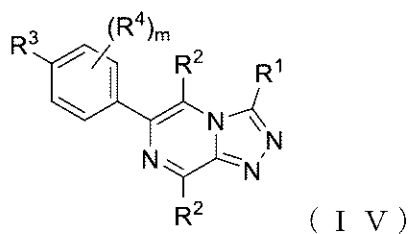
30

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【 0 0 4 6】

別の態様では、本開示は、式 (I V) :

【化 1 2】



40

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、

式中、

R^1 は、水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルで

50

あり、その際、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3～8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^C$ によって任意で置換され；
 R^2 は独立して水素、 C_1-6 アルキル、またはハロであり；

R^3 は C_1-6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^C$ 、 $-C(O)OR^C$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

R^4 は C_1-6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^C$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^C$ 、 $-C(O)OR^C$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^C$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-SO_2OR^C$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^C)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^C は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される。

【0047】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OR^C$ によって任意で置換された C_1-6 ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_3-4 カルボシクリルである。

【0048】

一部の実施形態では、 R^1 は CF_3 または CHF_2 である。

【0049】

一部の実施形態では、 R^2 は水素である。

【0050】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^7$ である。

【0051】

一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンもしくはシアノから選択された 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_1-6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルによって置換された C_1-6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルである。

【0052】

一部の実施形態では、 R^7 は 1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C_1-6 アルキルである。

【0053】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である。

【0054】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して C_1-6 アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである。

【0055】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルまたはフッ化物である。

【0056】

10

20

30

40

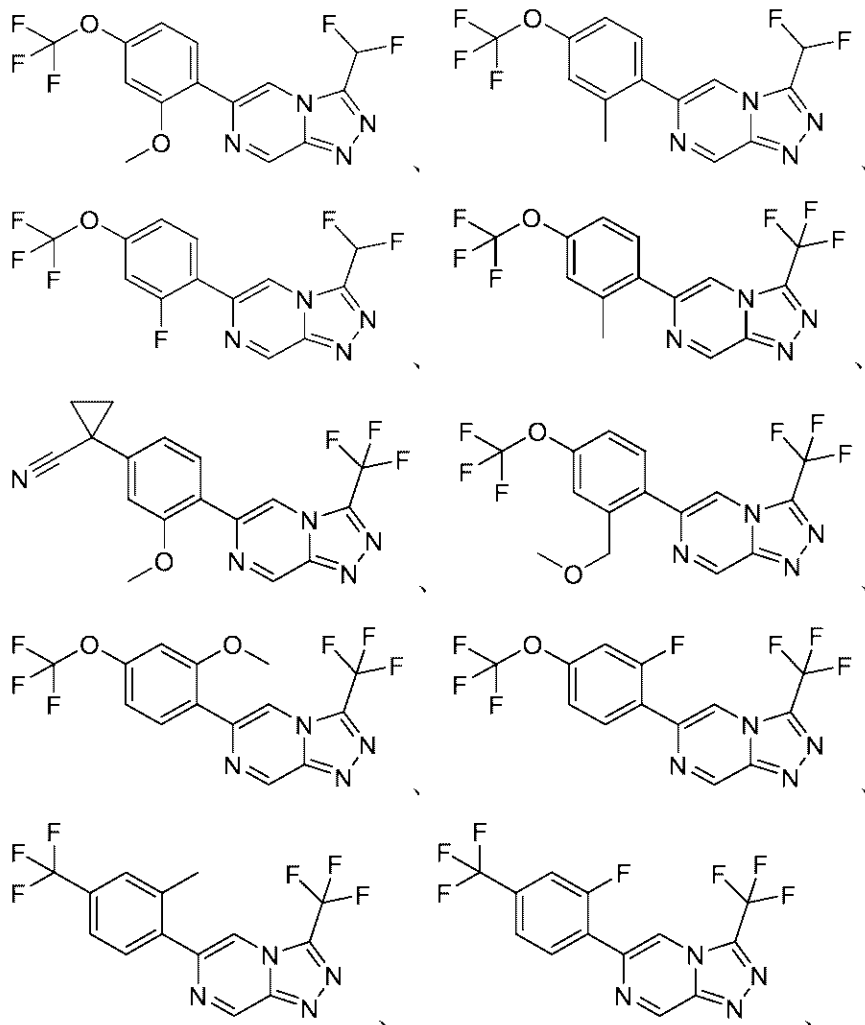
50

一部の実施形態では、mは1である。

【0057】

一部の実施形態では、化合物は、

【化13-1】



10

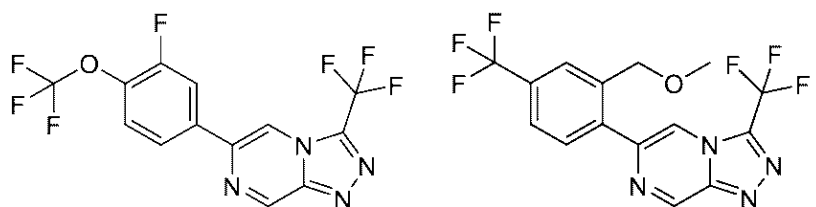
20

30

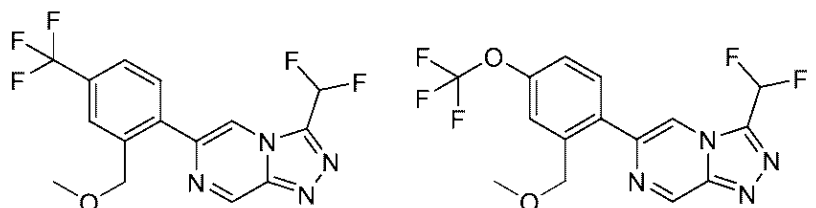
40

50

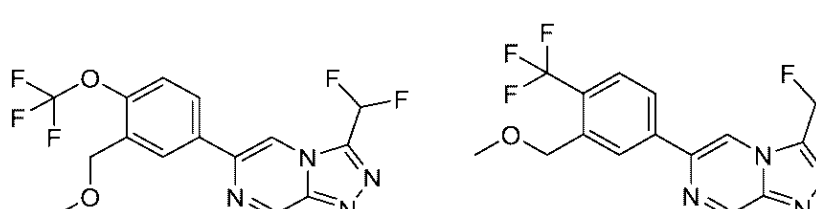
【化 1 3 - 2】



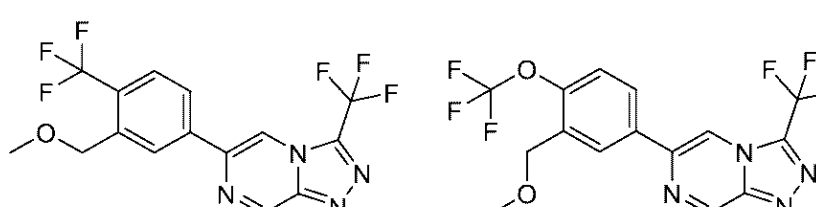
、



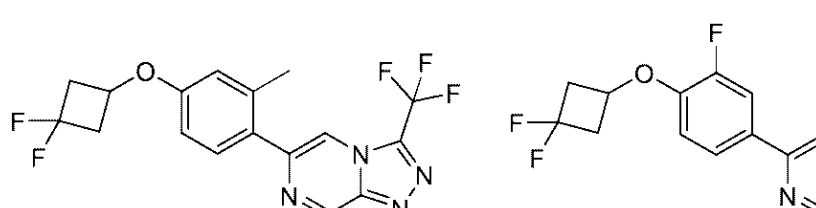
10



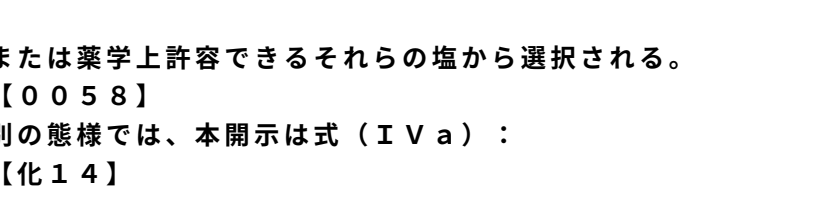
、



、



、



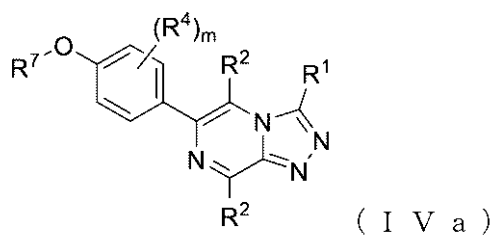
30

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【 0 0 5 8】

別の態様では、本開示は式 (I V a) :

【化 1 4】



40

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または -OR^c によって任意で置換され；

R² は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

50

R⁴はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－N(R^d)₂、－C(O)R^c、－C(O)OR^c、または－C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

mは1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0059】

一部の実施形態では、R¹は、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0060】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0061】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0062】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0063】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0064】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－O－CH₂CF₃である。

【0065】

一部の実施形態では、R⁴は独立してC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンである。

【0066】

一部の実施形態では、R⁴はメチルまたはフッ化物である。

【0067】

一部の実施形態では、mは1である。

【0068】

一部の実施形態では、化合物は、

10

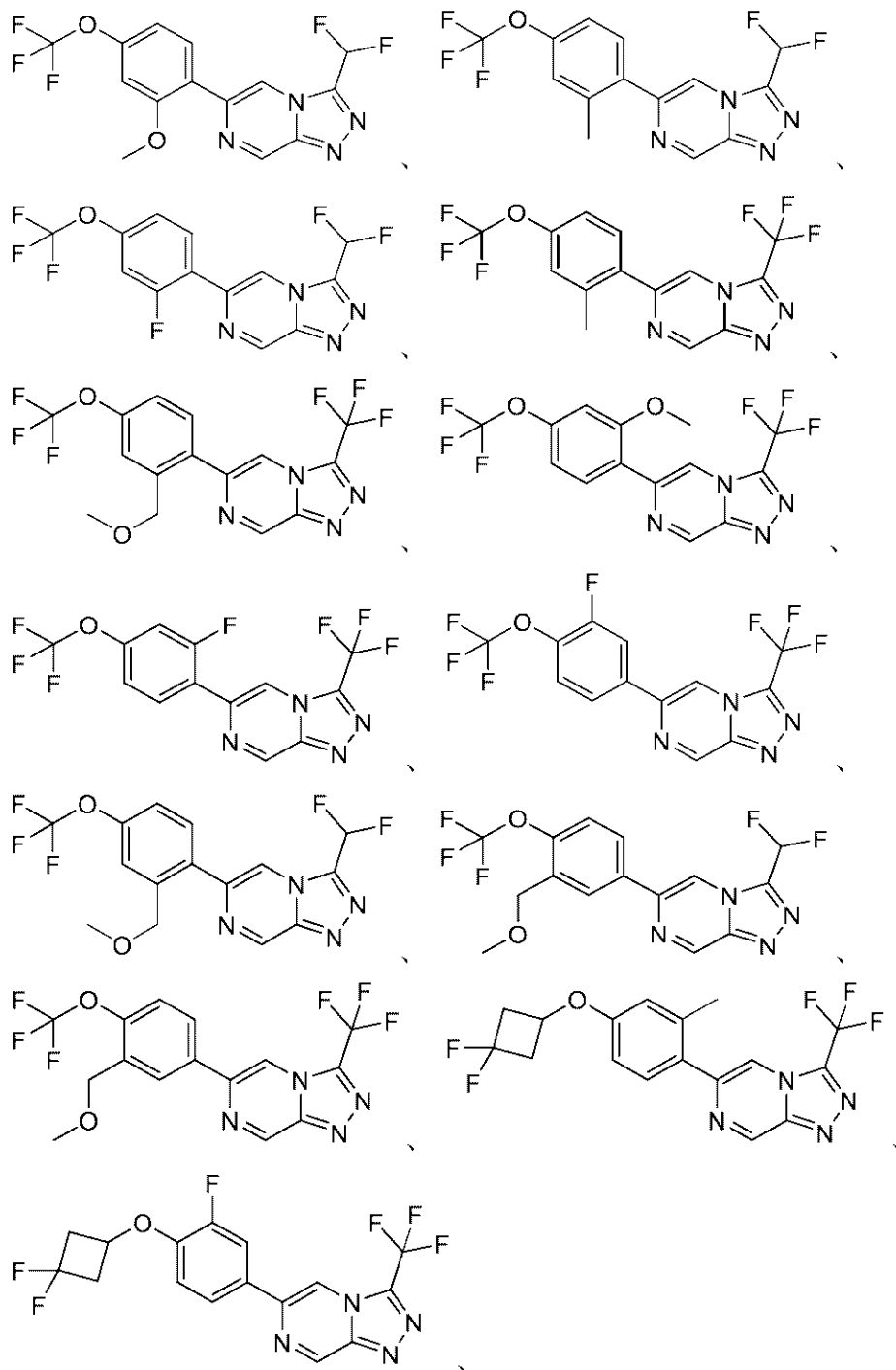
20

30

40

50

【化 1 5】

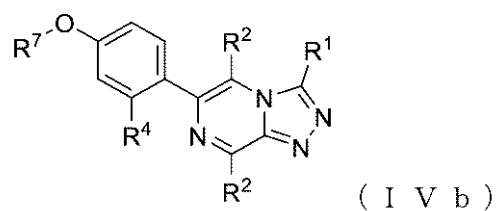


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0069】

別の態様では、本開示は式 (I V b) :

【化 1 6】



10

20

30

40

50

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹は、水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁－6アルキル、またはハロであり；

R⁴は1以上のR⁵によって任意で置換されたC₁－6アルキルであり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0070】

一部の実施形態では、R¹は、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0071】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0072】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0073】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0074】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0075】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－O－CH₂CF₃である。

【0076】

一部の実施形態では、R⁴はメチルである。

【0077】

一部の実施形態では、化合物は、

10

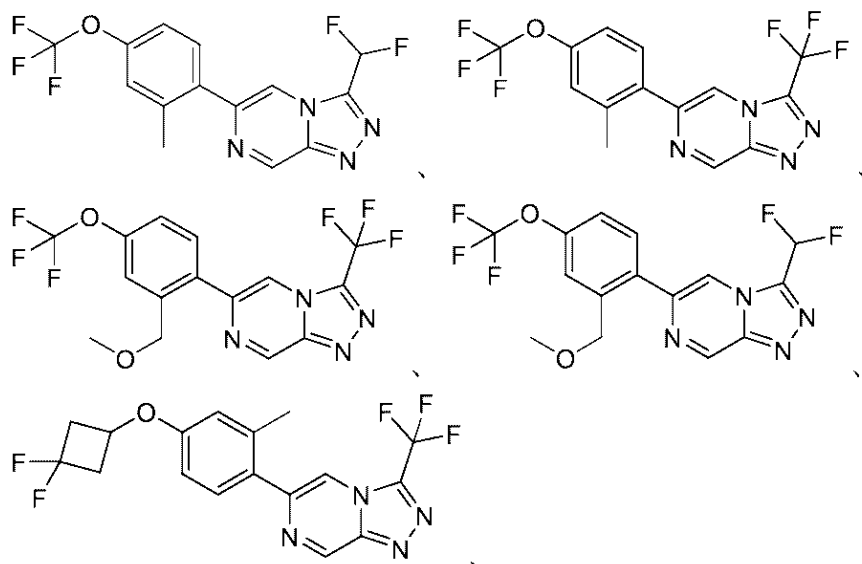
20

30

40

50

【化 17】



10

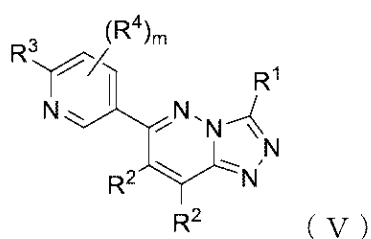
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0078】

別の態様では、本開示は式 (V) :

20

【化 18】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、

30

式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または -OR^c によって任意で置換され；

R² は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

R³ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR⁷、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R⁵ によって任意で置換され；

R⁴ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R⁵ によって任意で置換され；

40

m は 1 または 2 であり；

各 R⁵ は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または -N(R^d)₂ であり；

各 R^c は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、その際、各 C₁ - 6 アルキルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換され；

50

各 R^d は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_{3-8} カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_{3-8} カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルであり、その際、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される。

【0079】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_{1-6} ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_{3-4} カルボシクリルである。

【0080】

一部の実施形態では、 R^1 は CF_3 または CHF_2 である。

【0081】

一部の実施形態では、 R^2 は水素である。

【0082】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^7$ である。

【0083】

一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである。

【0084】

一部の実施形態では、 R^7 は 1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである。

【0085】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である。

【0086】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^c$ 、またはハロゲンである。

【0087】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルである。

【0088】

一部の実施形態では、 R^4 はフッ化物である。

【0089】

一部の実施形態では、 m は 1 である。

【0090】

一部の実施形態では、化合物は、

10

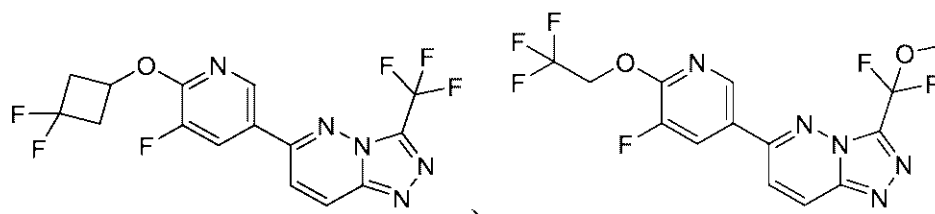
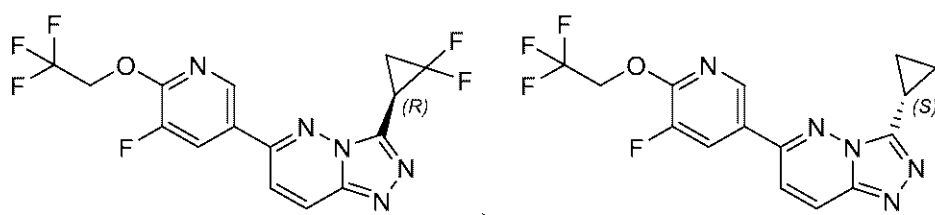
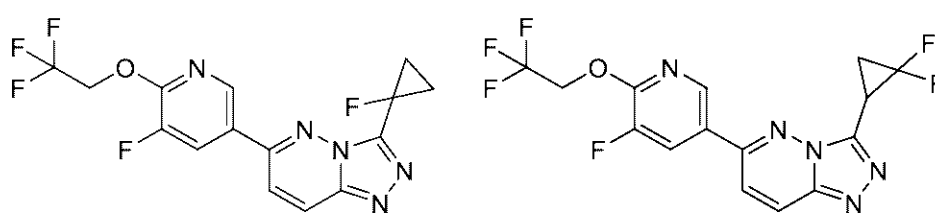
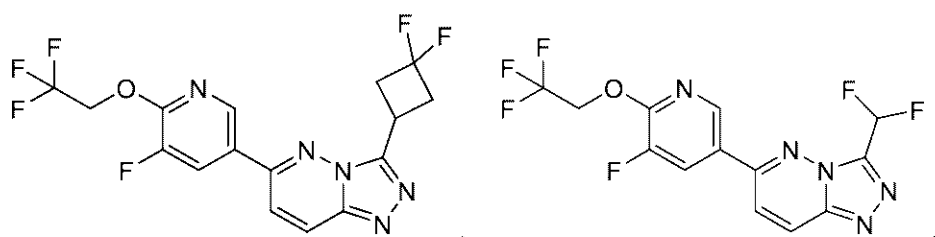
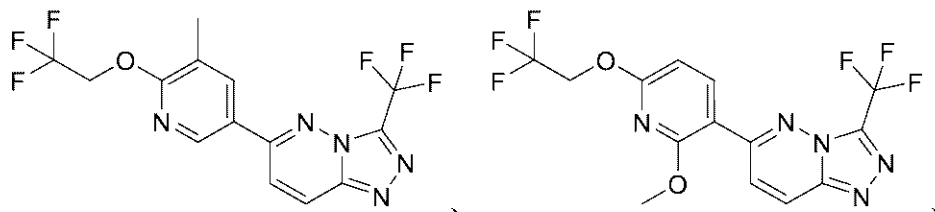
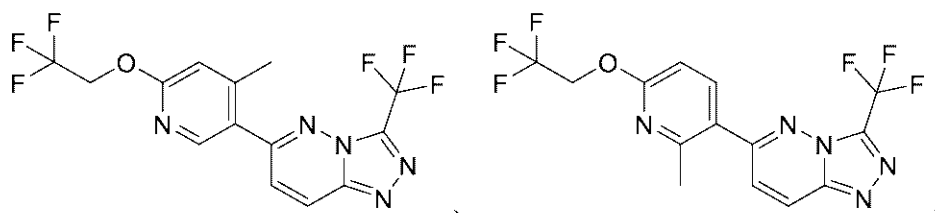
20

30

40

50

【化 19 - 1】



10

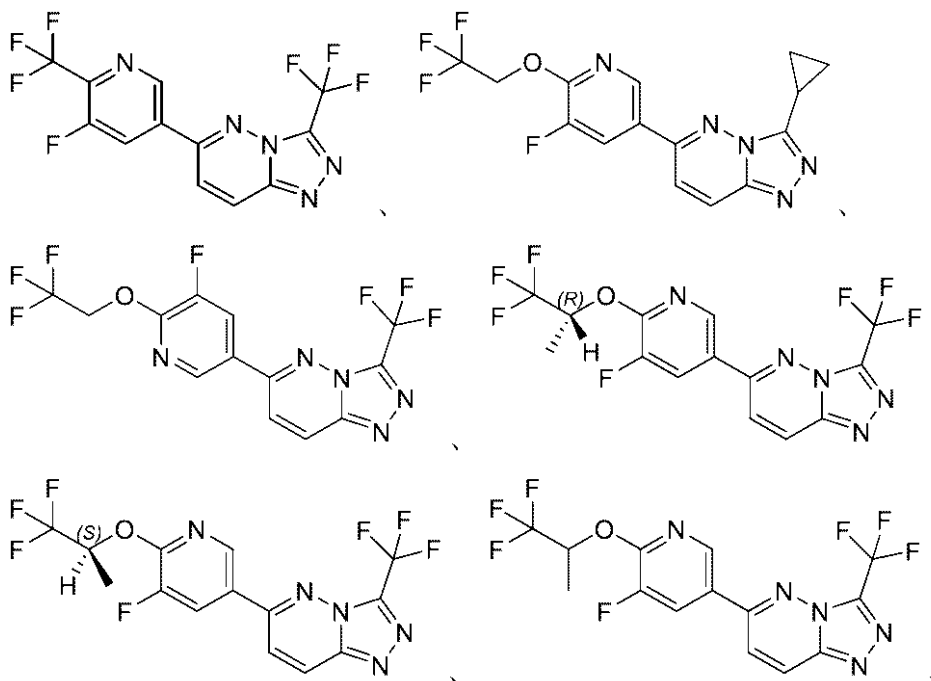
20

30

40

50

【化 19 - 2】



10

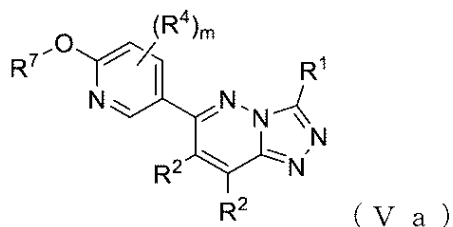
20

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0091】

別の態様では、本開示は式 (V a) :

【化 20】



30

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または -OR^c によって任意で置換され；

R² は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

R⁴ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R⁵ によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R⁵ は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または -N(R^d)₂ であり；

各 R^c は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、その際、各 C₁ - 6 アルキルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり；

40

50

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される。

【0092】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OR^C$ によって任意で置換された $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された $C_3 - 4$ カルボシクリルである。

【0093】

一部の実施形態では、 R^1 は CF_3 または CHF_2 である。

10

【0094】

一部の実施形態では、 R^2 は水素である。

【0095】

一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルによって置換された $C_1 - 6$ アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルである。

【0096】

一部の実施形態では、 R^7 は 1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキルである。

20

【0097】

一部の実施形態では、 $-OR^7$ は $-OCF_3$ または $-OCH_2CF_3$ である。

【0098】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して $C_1 - 6$ アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである。

【0099】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルである。

【0100】

一部の実施形態では、 R^4 はフッ化物である。

30

【0101】

一部の実施形態では、 m は 1 である。

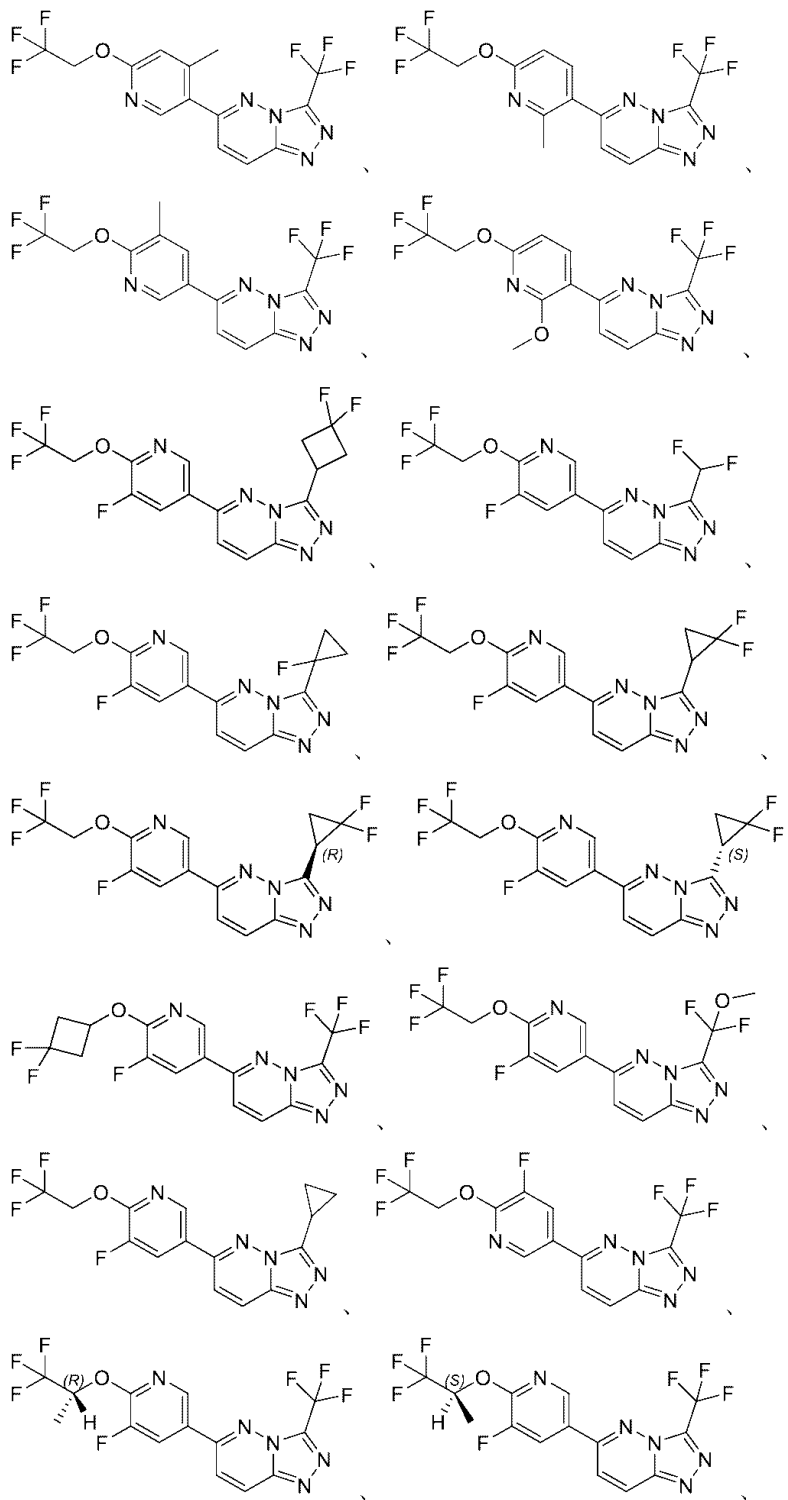
【0102】

一部の実施形態では、化合物は、

40

50

【化 2 1 - 1】



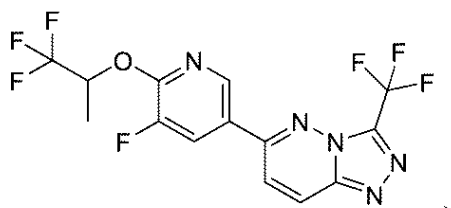
10

20

30

40

【化 2 1 - 2】



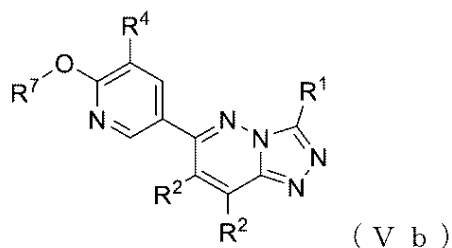
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

50

【0103】

別の態様では、本開示は式 (V b) :

【化22】



10

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または -OR^c によって任意で置換され；

R² は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

R⁴ はハロゲンであり；

各 R⁵ は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または -N(R^d)₂ であり；

20

各 R^c は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、その際、各 C₁ - 6 アルキルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり；

各 R⁶ は独立してハロゲン、シアノ、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷ は C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換される。

30

【0104】

一部の実施形態では、R¹ は、-OR^c によって任意で置換された C₁ - 6 ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C₃ - 4 カルボシクリルである。

【0105】

一部の実施形態では、R¹ は CF₃ または CHF₂ である。

【0106】

一部の実施形態では、R² は水素である。

【0107】

一部の実施形態では、R⁷ は、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C₁ - 6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C₃ - 8 カルボシクリルによって置換された C₁ - 6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C₃ - 8 カルボシクリルである。

40

【0108】

一部の実施形態では、R⁷ は 1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C₁ - 6 アルキルである。

【0109】

一部の実施形態では、-OR⁷ は -OCF₃ または -O-CH₂CF₃ である。

【0110】

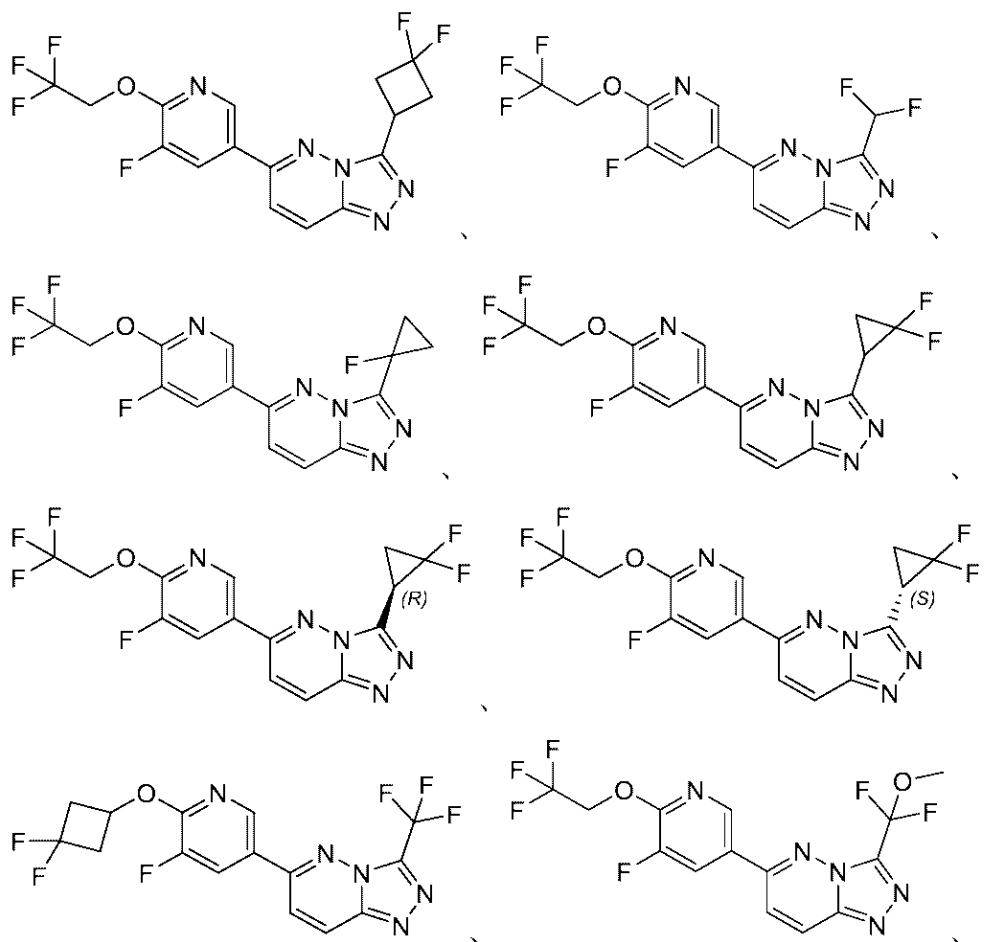
一部の実施形態では、R⁴ はフッ化物である。

50

【 0 1 1 1 】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 2 3 - 1】

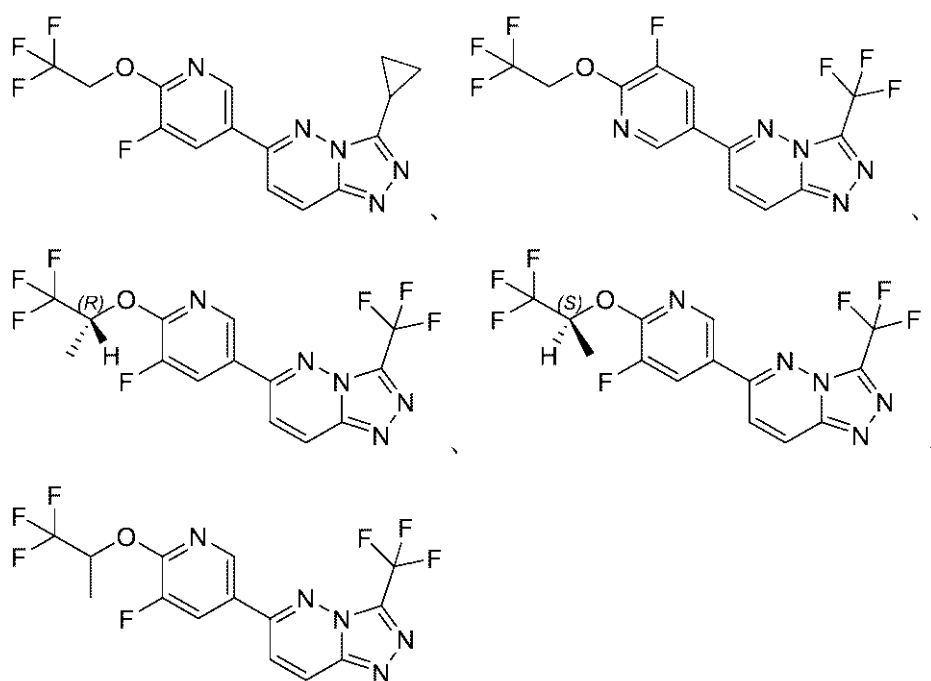


10

20

30

【化 2 3 - 2】



40

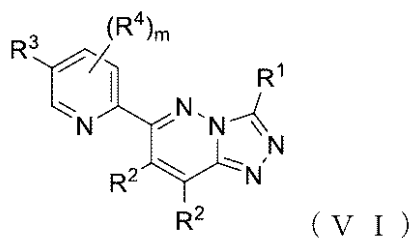
50

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0112】

別の態様では、本開示は式(VI)：

【化24】



10

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、

式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁–6ハロアルキル、またはC₃–8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁–6ハロアルキル、またはC₃–8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または–OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁–6アルキル、またはハロであり；

R³はC₁–6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃–8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、–OR⁷、–N(R^d)₂、–C(O)R^c、–C(O)OR^c、または–C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁–6アルキル、C₃–8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

20

R⁴はC₁–6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃–8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、–OR^c、–N(R^d)₂、–C(O)R^c、–C(O)OR^c、または–C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁–6アルキル、C₃–8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

mは0、1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁–6アルキル、C₃–8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、–OR^c、–C(O)N(R^d)₂、–SO₂R^c、–SO₂OR^c、–SO₂N(R^d)₂、–NR^dC(O)(R^c)、または–N(R^d)₂であり；

30

各R^cは独立して水素またはC₁–6アルキルであり、その際、各C₁–6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁–6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃–8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃–8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁–6アルキルまたはC₃–8カルボシクリルであり、その際、C₁–6アルキルまたはC₃–8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0113】

40

一部の実施形態では、R¹は、–OR^cによって任意で置換されたC₁–6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃–4カルボシクリルである。

【0114】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0115】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0116】

一部の実施形態では、R³は–OR⁷である。

【0117】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは

50

3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0118】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0119】

一部の実施形態では、R³は－OCF₃または－O－CH₂CF₃である。

【0120】

一部の実施形態では、R⁴は独立してC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンである。

【0121】

一部の実施形態では、R⁴はメチルまたはフッ化物である。

【0122】

一部の実施形態では、mは1または2である。

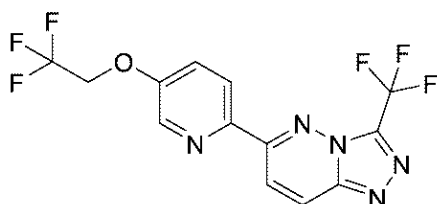
【0123】

一部の実施形態では、mは1である。

【0124】

一部の実施形態では、化合物は、

【化25】

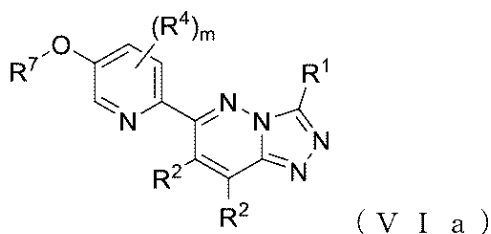


または薬学上許容できるその塩である。

【0125】

別の態様では、本開示は式(VIa)：

【化26】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁－6アルキル、またはハロであり；

R⁴はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－N(R^d)₂、－C(O)R^c、－C(O)OR^c、または－C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

mは1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0126】

一部の実施形態では、R¹は、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0127】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0128】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0129】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0130】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0131】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－O－CH₂CF₃である。

【0132】

一部の実施形態では、R⁴は独立してC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンである。

【0133】

一部の実施形態では、R⁴はメチルまたはフッ化物である。

【0134】

一部の実施形態では、mは1または2である。

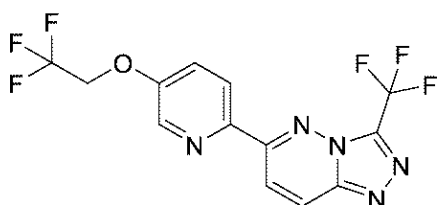
【0135】

一部の実施形態では、mは1である。

【0136】

一部の実施形態では、化合物は、

【化27】



10

20

30

40

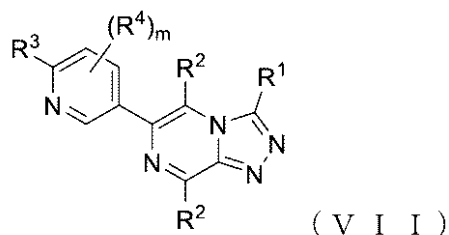
50

または薬学上許容できるその塩である。

【0137】

別の態様では、本開示は式(VII)：

【化28】



10

の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、

式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–8カルボシクリル、フェニル、O–フェニルであり、その際、C₁アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–8カルボシクリル、フェニル、またはO–フェニルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または–OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁–6アルキル、またはハロであり；

R³はC₁–6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃–8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、–OR⁷、–N(R^d)₂、–C(O)R^c、–C(O)OR^c、または–C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁–6アルキル、C₃–8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

20

R⁴はC₁–6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃–8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、–OR^c、–N(R^d)₂、–C(O)R^c、–C(O)OR^c、または–C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁–6アルキル、C₃–8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

mは0、1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁–6アルキル、C₃–8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、–OR^c、–C(O)N(R^d)₂、–SO₂R^c、–SO₂OR^c、–SO₂N(R^d)₂、–NR^dC(O)(R^c)、または–N(R^d)₂であり；

30

各R^cは独立して水素またはC₁–6アルキルであり、その際、各C₁–6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁–6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃–8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃–8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁–6アルキルまたはC₃–8カルボシクリルであり、その際、C₁–6アルキルまたはC₃–8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

40

【0138】

一部の実施形態では、R¹は水素、C₁アルキル、C₁–6ハロアルキル、またはC₃–8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁–6ハロアルキル、またはC₃–8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または–OR^cによって任意で置換される。

【0139】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0140】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0141】

50

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^7$ である。

【0142】

一部の実施形態では、 R^7 は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである。

【0143】

一部の実施形態では、 R^7 は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである。

【0144】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である。

【0145】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである。

【0146】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルまたはフッ化物である。

【0147】

一部の実施形態では、 m は1または2である。

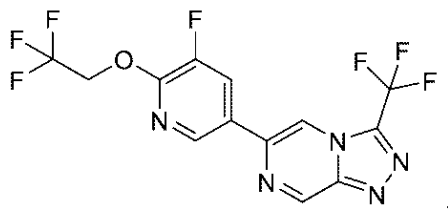
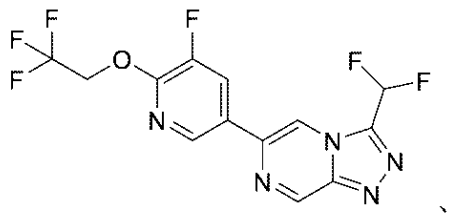
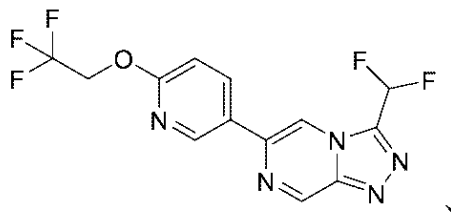
【0148】

一部の実施形態では、 m は1である。

【0149】

一部の実施形態では、化合物は、

【化29-1】



10

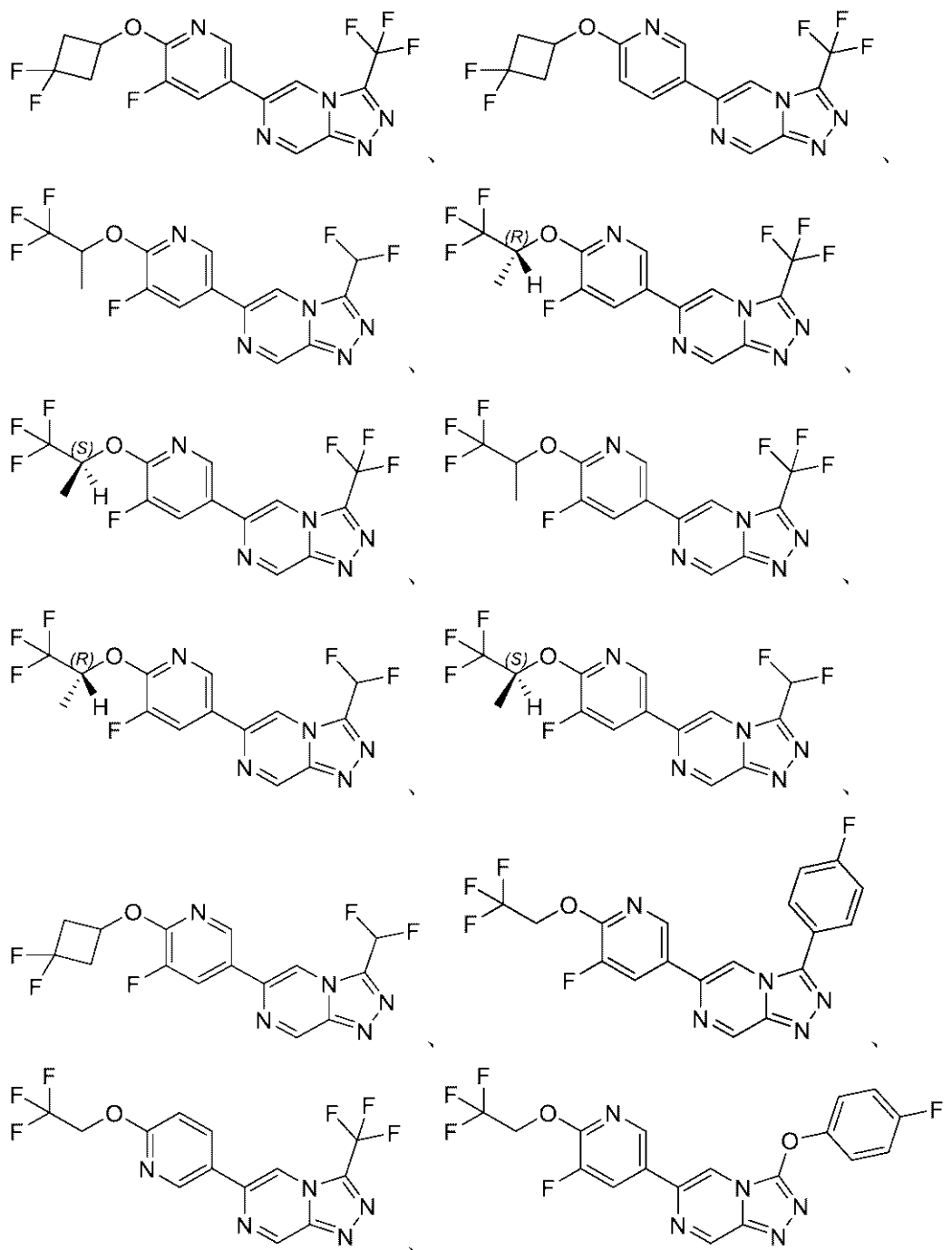
20

30

40

50

【化 2 9 - 2】



10

20

30

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

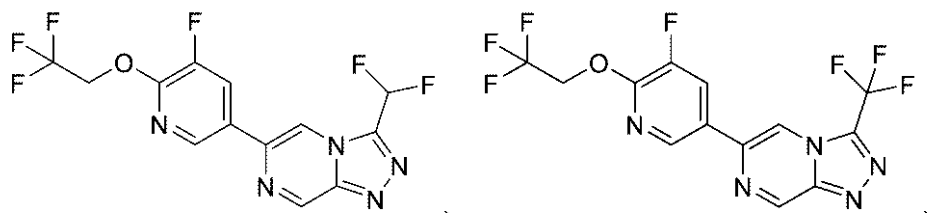
40

【0150】

一部の実施形態では、化合物は、

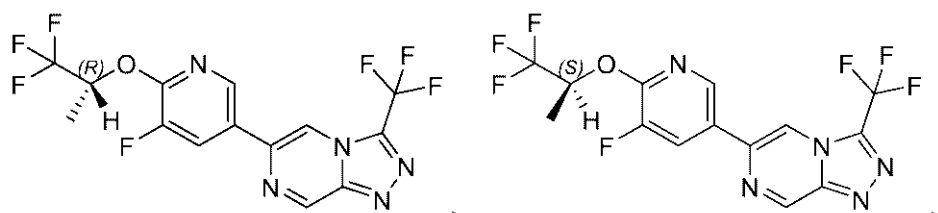
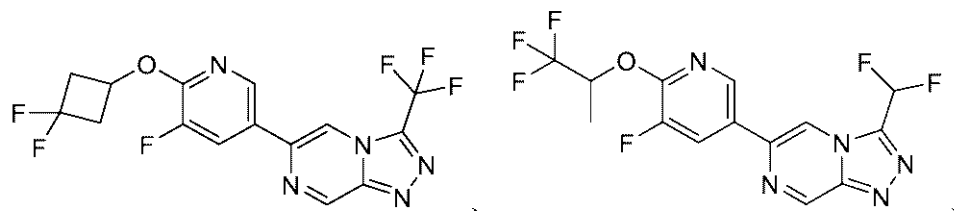
50

【化 3 0 - 1】

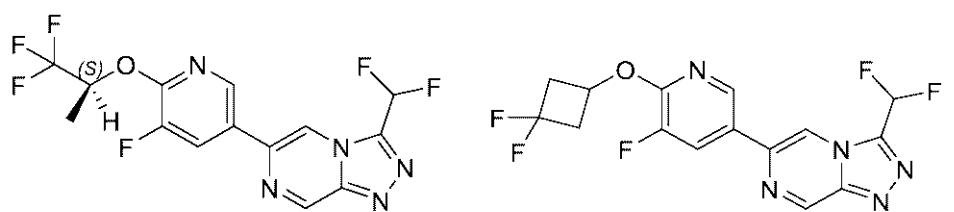
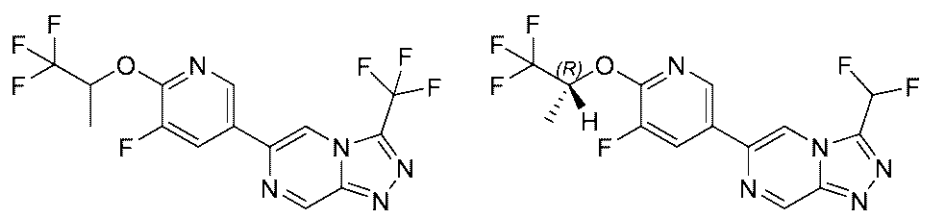


【化 3 0 - 2】

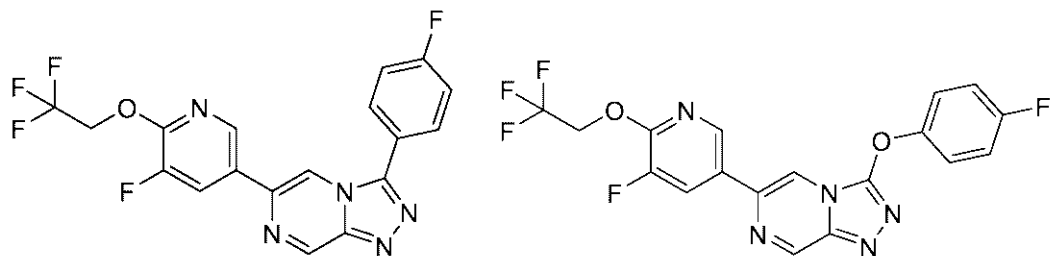
10



20



30



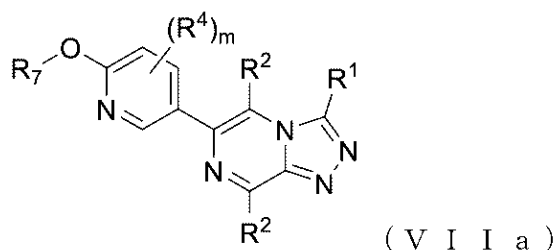
40

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【 0 1 5 1】

別の態様では、本開示は式 (V I I a) :

【化 3 1】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁－6アルキル、またはハロであり；

R⁴はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－N(R^d)₂、－C(O)R^c、－C(O)OR^c、または－C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

mは0、1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0152】

一部の実施形態では、R¹は、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0153】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0154】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0155】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0156】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0157】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－OCH₂CF₃である。

【0158】

一部の実施形態では、 R^4 は独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである。

【0159】

一部の実施形態では、 R^4 はメチルまたはフッ化物である。

【0160】

一部の実施形態では、 m は1または2である。

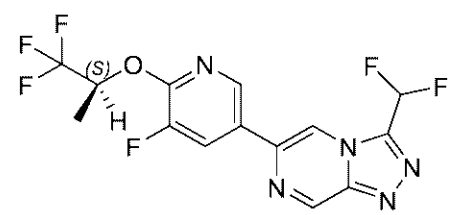
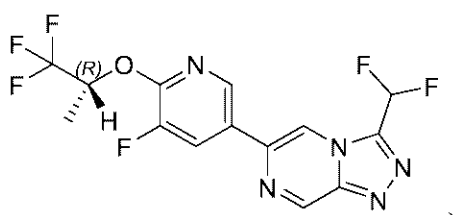
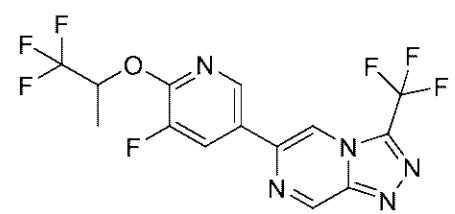
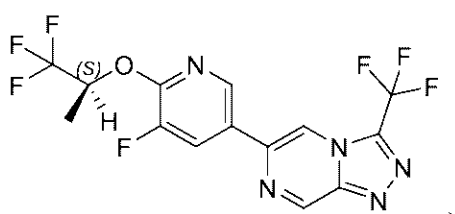
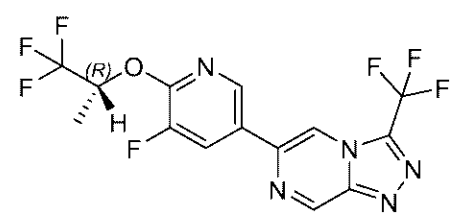
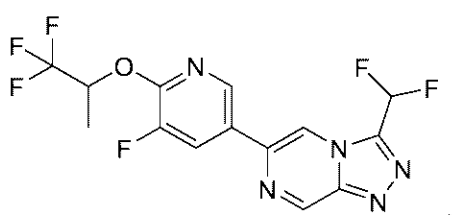
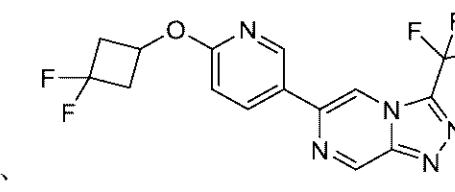
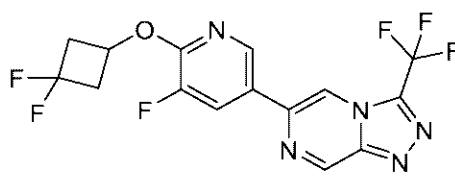
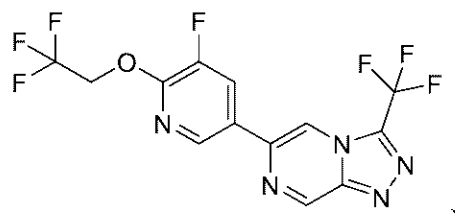
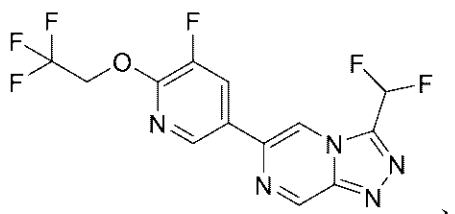
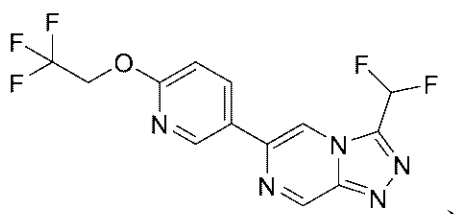
【0161】

一部の実施形態では、 m は1である。

【0162】

一部の実施形態では、化合物は、

【化32-1】



10

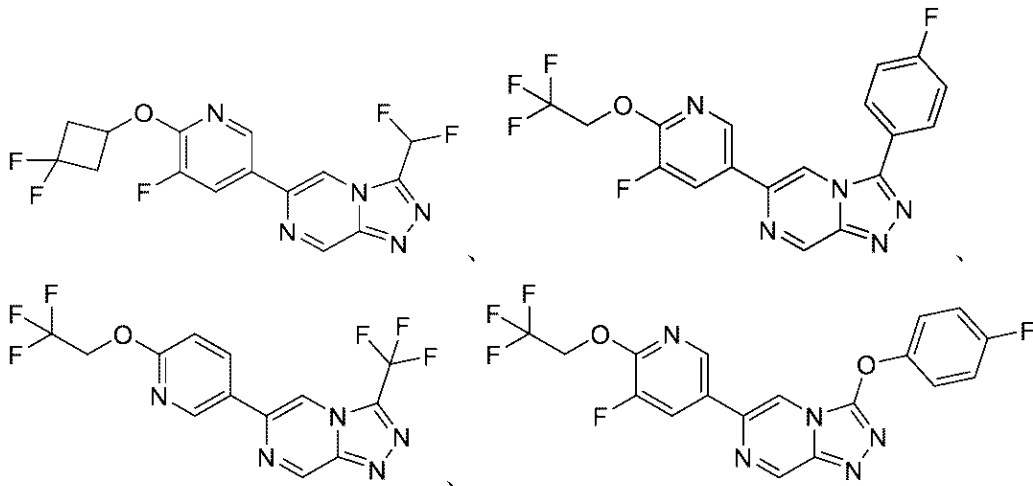
20

30

40

50

【化 3 2 - 2】



10

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【 0 1 6 3】

一部の実施形態では、化合物は、

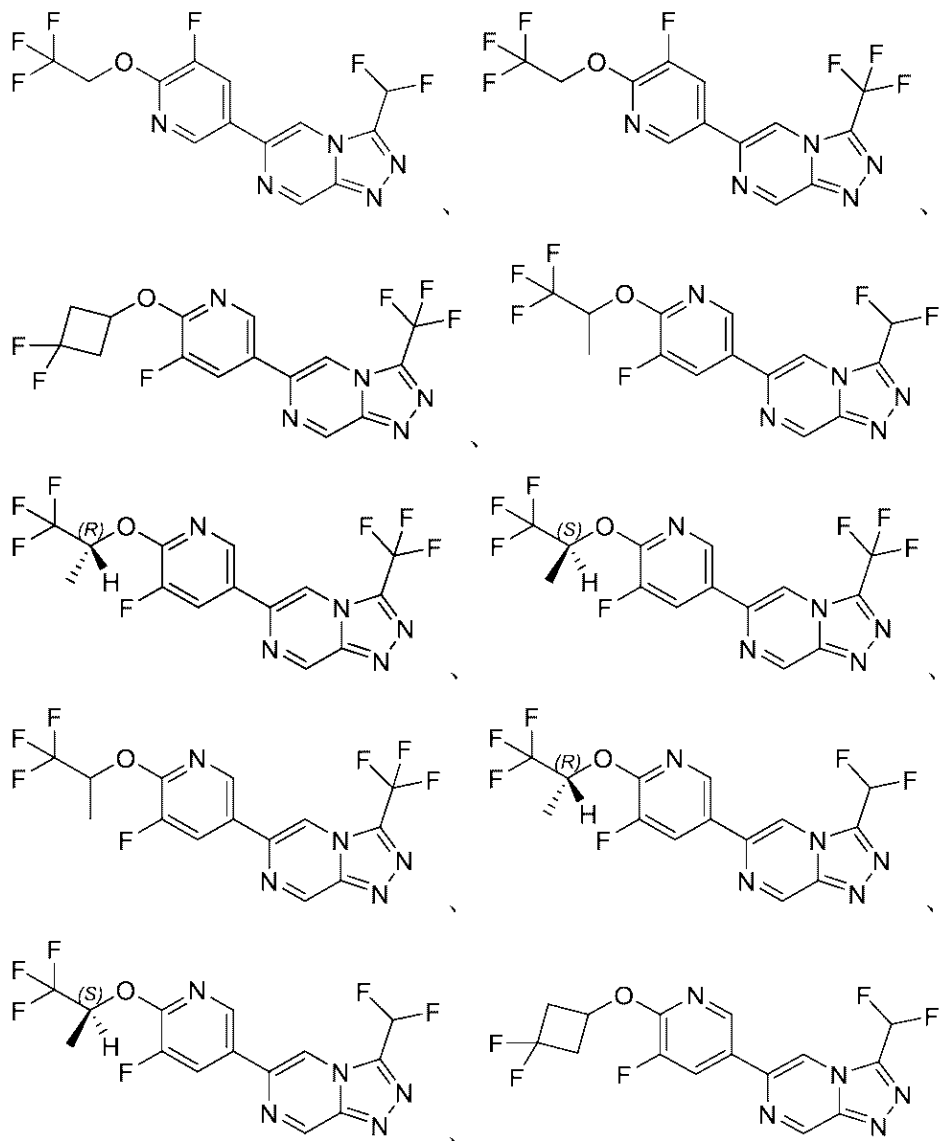
20

30

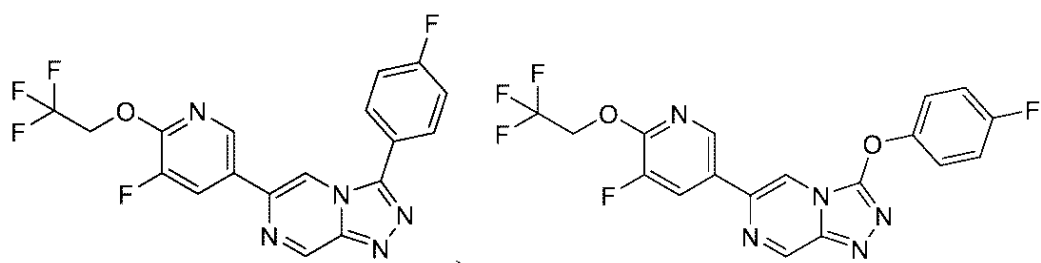
40

50

【化 3 3 - 1】



【化 3 3 - 2】

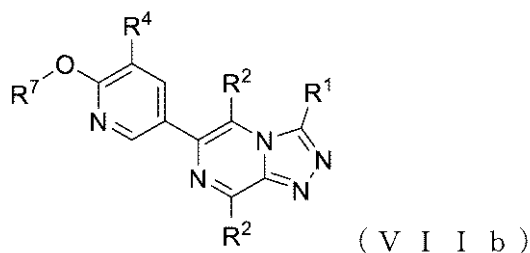


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0164】

別の態様では、本開示は式 (VII b) :

【化 3 4】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁－6アルキル、またはハロであり；

R⁴はハロゲンであり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0165】

一部の実施形態では、R¹は、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0166】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0167】

一部の実施形態では、R²は水素である。

【0168】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0169】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0170】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－OCH₂CF₃である。

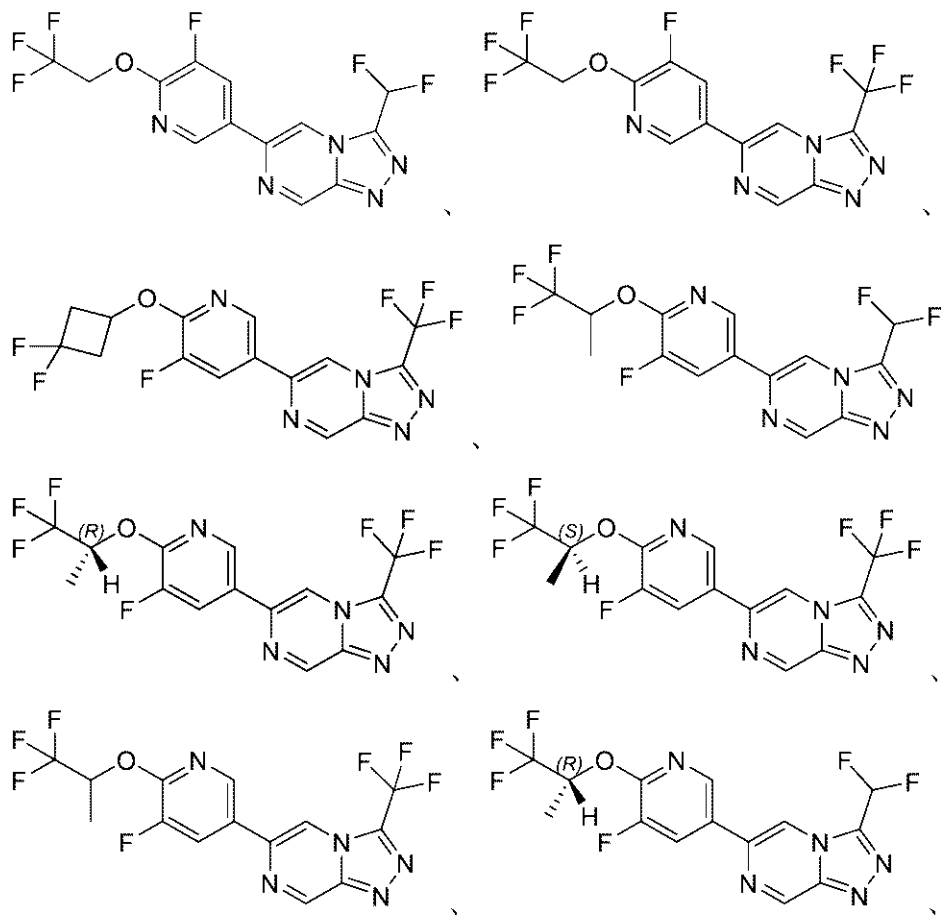
【0171】

一部の実施形態では、R⁴はフッ化物である。

【0172】

一部の実施形態では、化合物は、

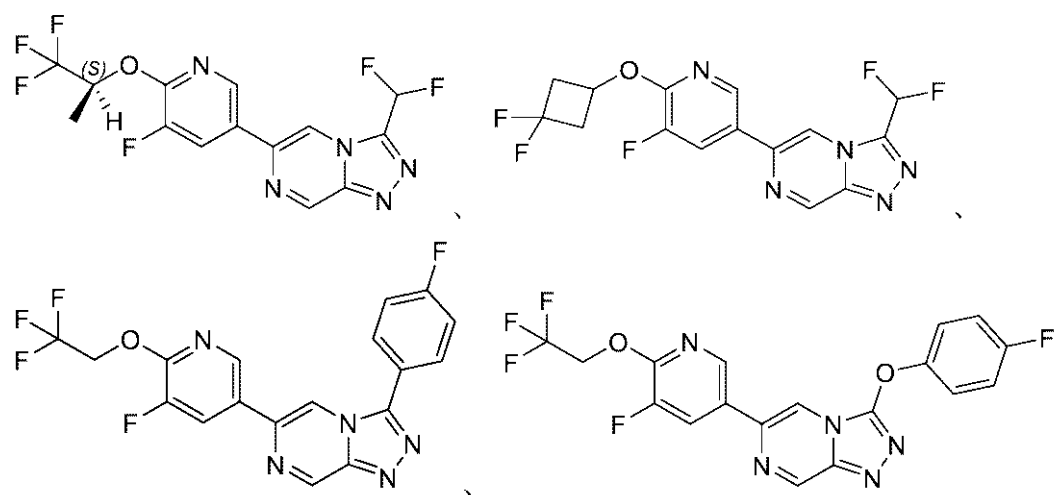
【化 3 5 - 1】



10

20

【化 3 5 - 2】



30

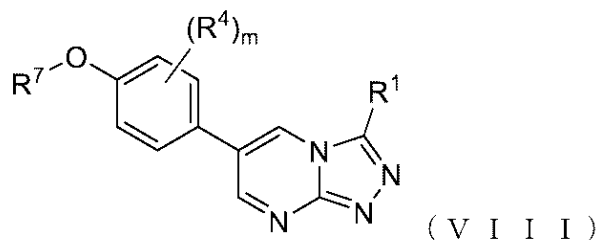
40

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0173】

別の態様では、本開示は式 (VII) :

【化 3 6】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって任意で置換され；

R⁴はC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンであり；

mは0、1、または2であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される。

【0174】

一部の実施形態では、R¹は、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである。

【0175】

一部の実施形態では、R¹はCF₃またはCHF₂である。

【0176】

一部の実施形態では、R⁷は、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0177】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0178】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－O－CH₂CF₃である。

【0179】

一部の実施形態では、R⁴はフッ化物である。

【0180】

一部の実施形態では、R⁴はメチルである。

【0181】

一部の実施形態では、mは0である。

【0182】

一部の実施形態では、mは1である。

【0183】

一部の実施形態では、化合物は、

10

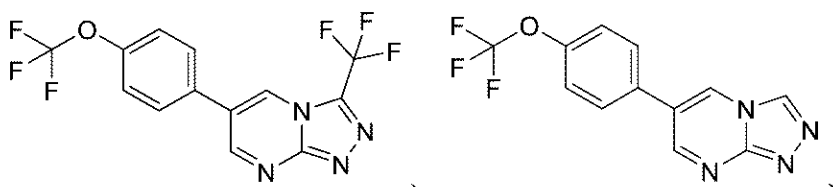
20

30

40

50

【化 3 7】

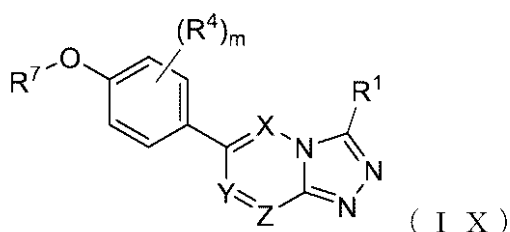


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0184】

別の態様では、本開示は式 (IX) :

【化 3 8】



の化合物または薬学上許容できるその塩を提供し、
式中、

X、Y、及び Z の 1 つが N であり、且つ他の 2 つが C R² であり、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または -O R^c によって任意で置換され；

R² の一方が水素であり、且つ他方の R² は C₁ - 6 アルキル、ハロゲン、-C (O) O (R^c)、-C (O) N (R^d)₂、-N R^d C (O) (R^c)、または -N (R^d)₂ から選択され；その際、C₁ - 6 アルキルは -O (R^d) によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり；

R⁴ は C₁ - 6 アルキル、-O R^c、またはハロゲンであり；

m は 0、1、または 2 であり；

各 R^c は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、その際、各 C₁ - 6 アルキルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換され；

各 R⁶ は独立してハロゲン、シアノ、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷ は C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ - 6 アルキルまたは C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換される。

【0185】

一部の実施形態では、X は N であり、Y 及び Z は C R² である。

【0186】

一部の実施形態では、Y は N であり、且つ X 及び Z は C R² である。

【0187】

一部の実施形態では、R¹ は、-O R^c によって任意で置換された C₁ - 6 ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C₃ - 4 カルボシクリルである。

【0188】

一部の実施形態では、R¹ は C F₃ または C H F₂ である。

【0189】

一部の実施形態では、R⁷ は、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは

10

20

30

40

50

3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである。

【0190】

一部の実施形態では、R⁷は1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである。

【0191】

一部の実施形態では、－OR⁷は－OCF₃または－O－CH₂CF₃である。

【0192】

一部の実施形態では、R⁴はフッ化物である。

【0193】

一部の実施形態では、R⁴はメチルである。

【0194】

一部の実施形態では、mは0である。

【0195】

一部の実施形態では、mは1である。

【0196】

一部の実施形態では、化合物は、

10

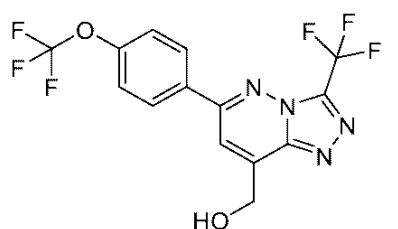
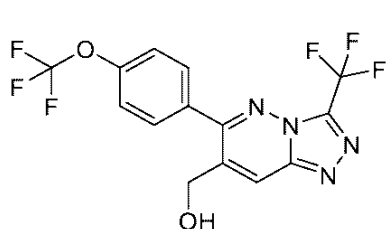
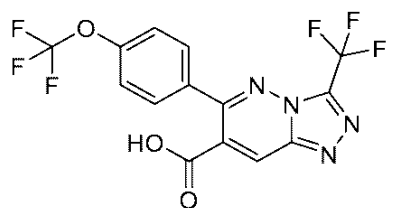
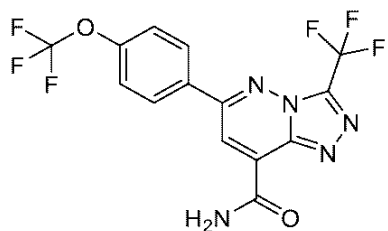
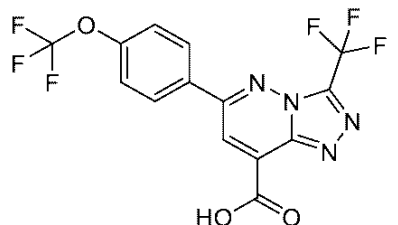
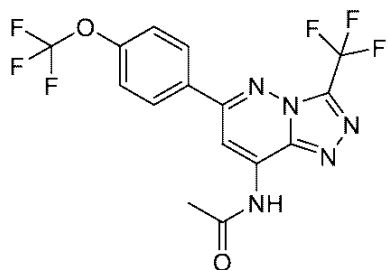
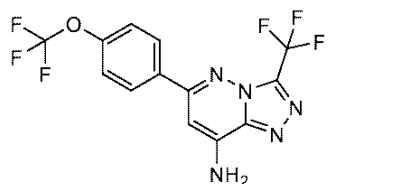
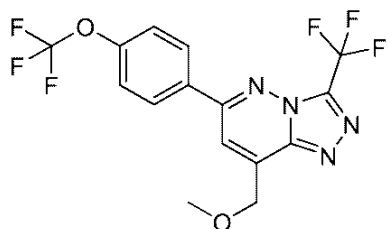
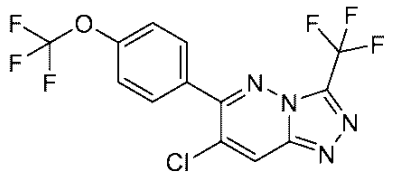
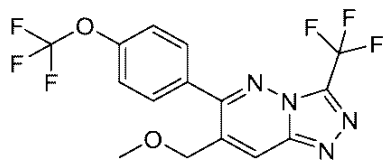
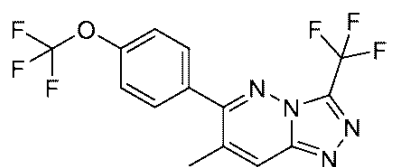
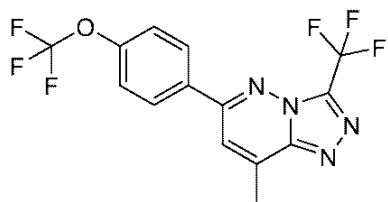
20

30

40

50

【化 3 9 - 1】



10

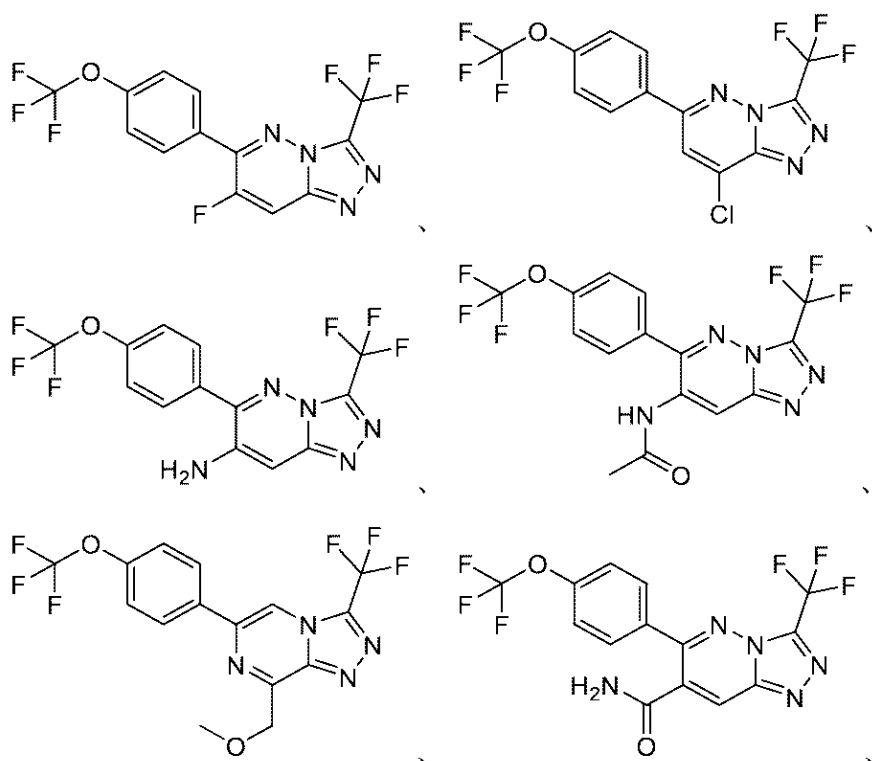
20

30

40

50

【化 3 9 - 2】



10

20

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0197】

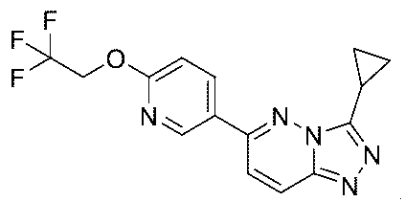
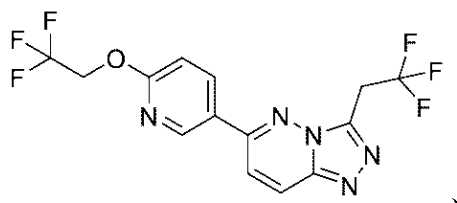
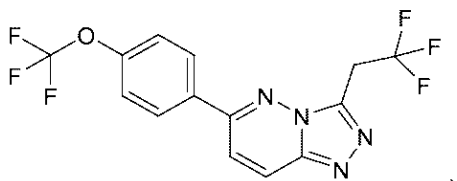
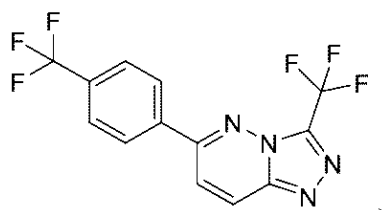
別の態様では、本開示は、

30

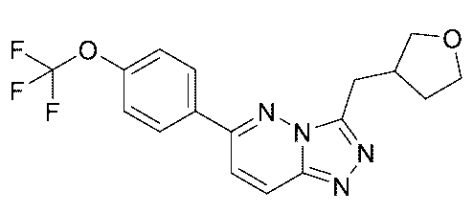
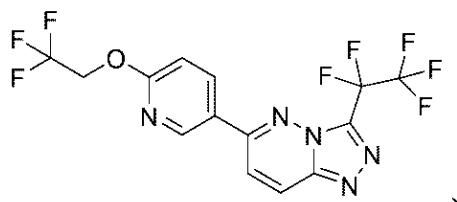
40

50

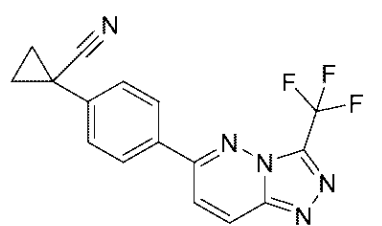
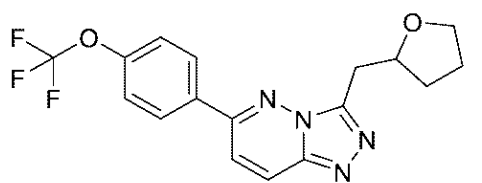
【化 40 - 1】



10



20

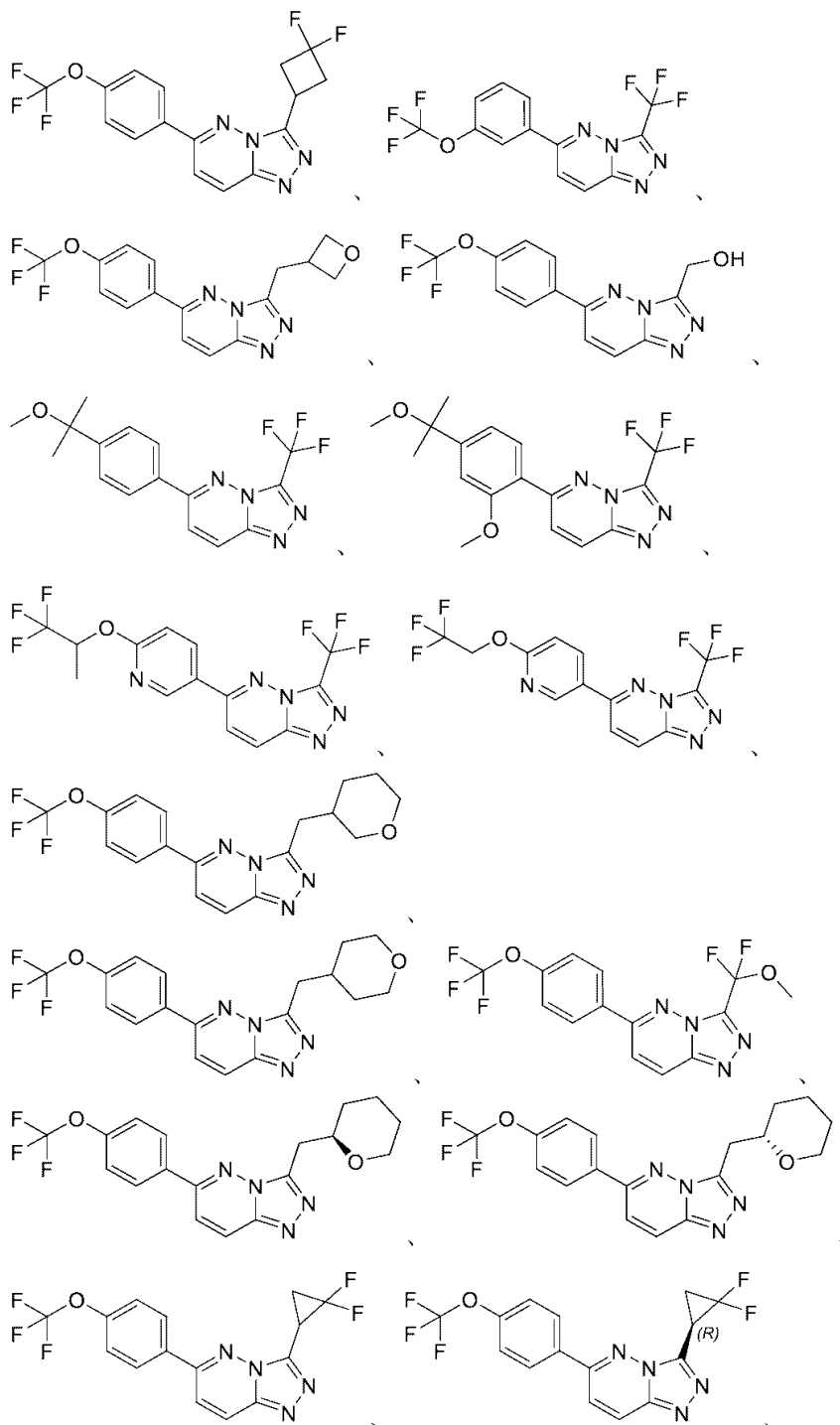


30

40

50

【化 40 - 2】



10

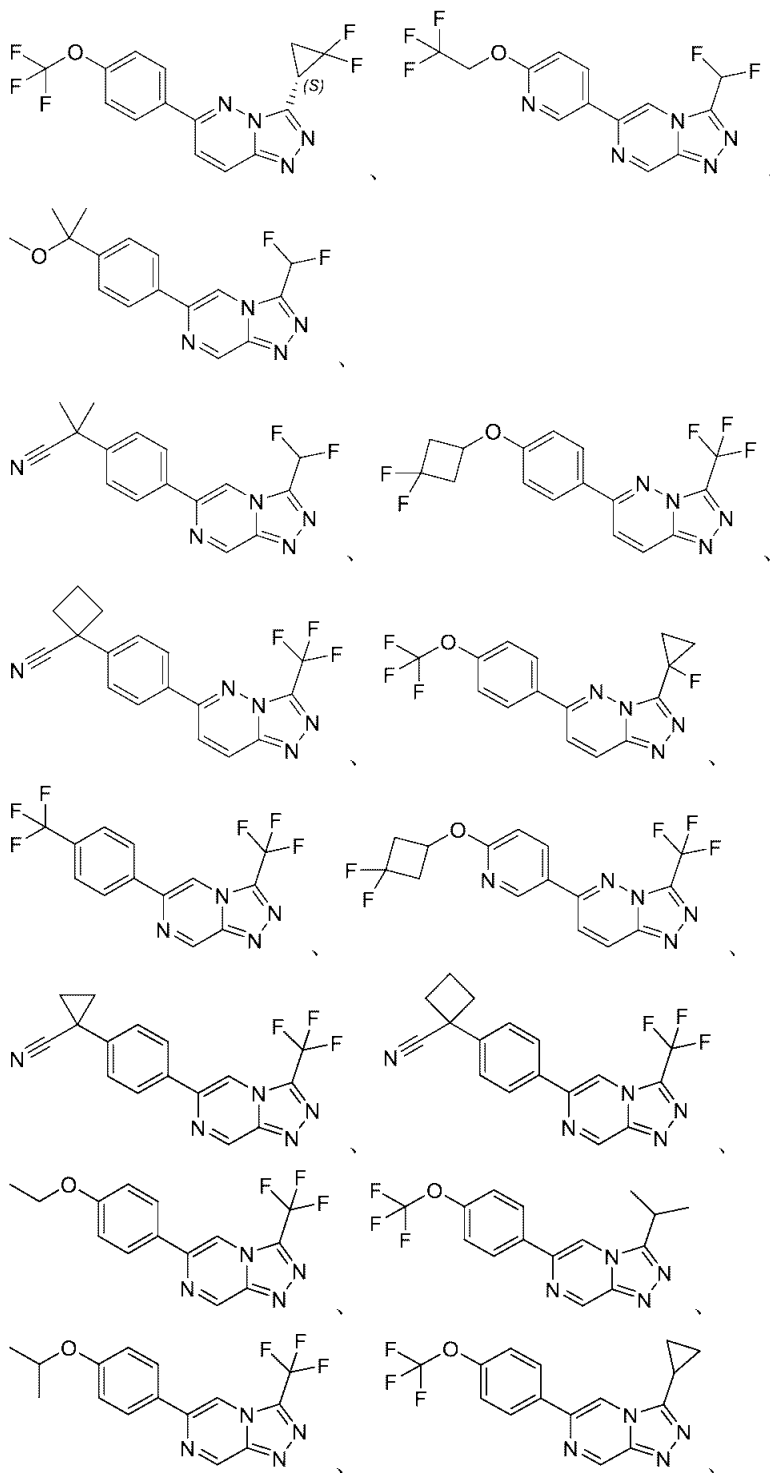
20

30

40

50

【化 40 - 3】



10

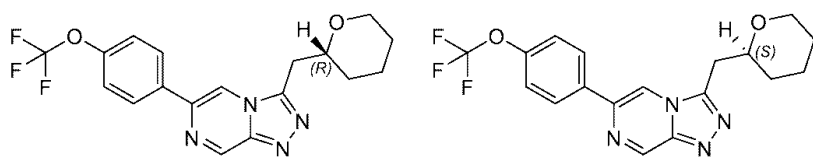
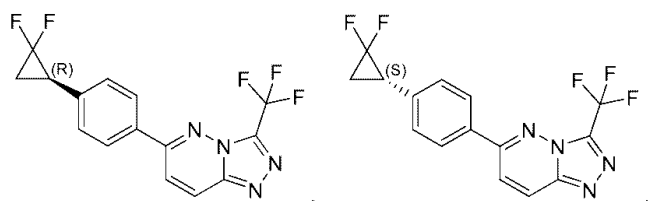
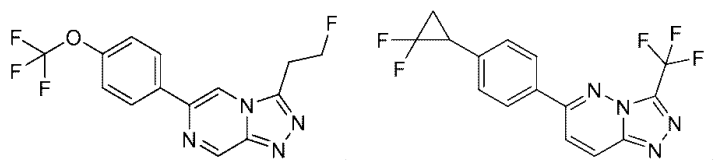
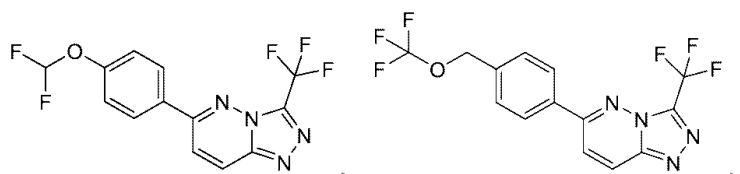
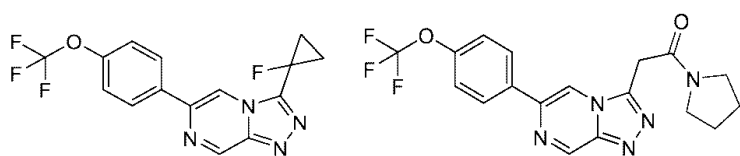
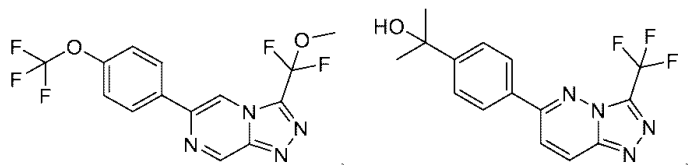
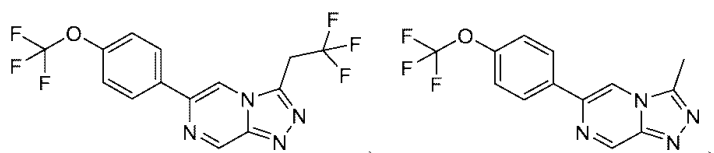
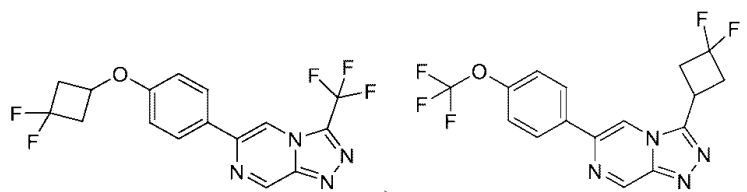
20

30

40

50

【化 40 - 4】



10

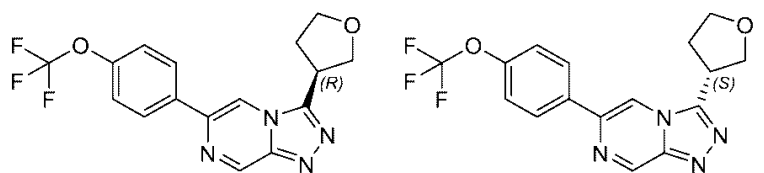
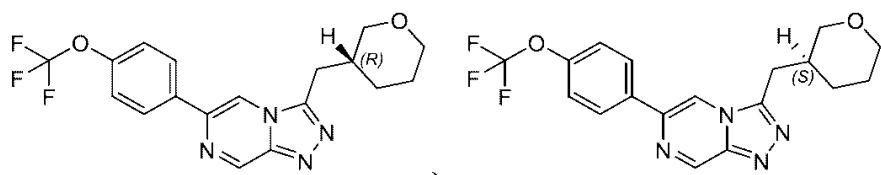
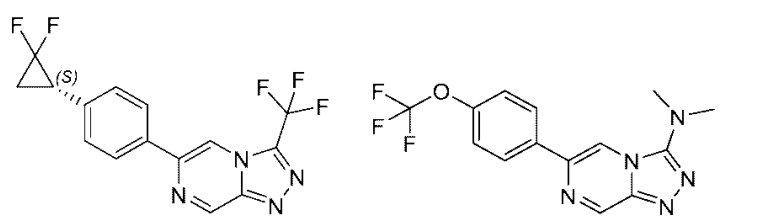
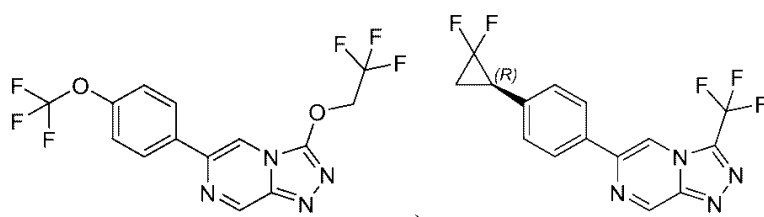
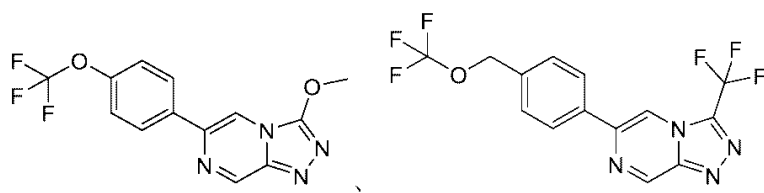
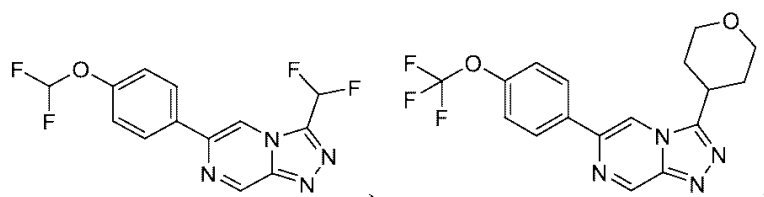
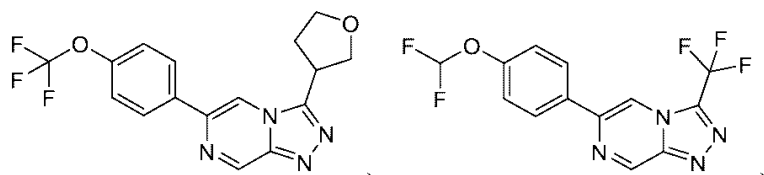
20

30

40

50

【化 40 - 5】



10

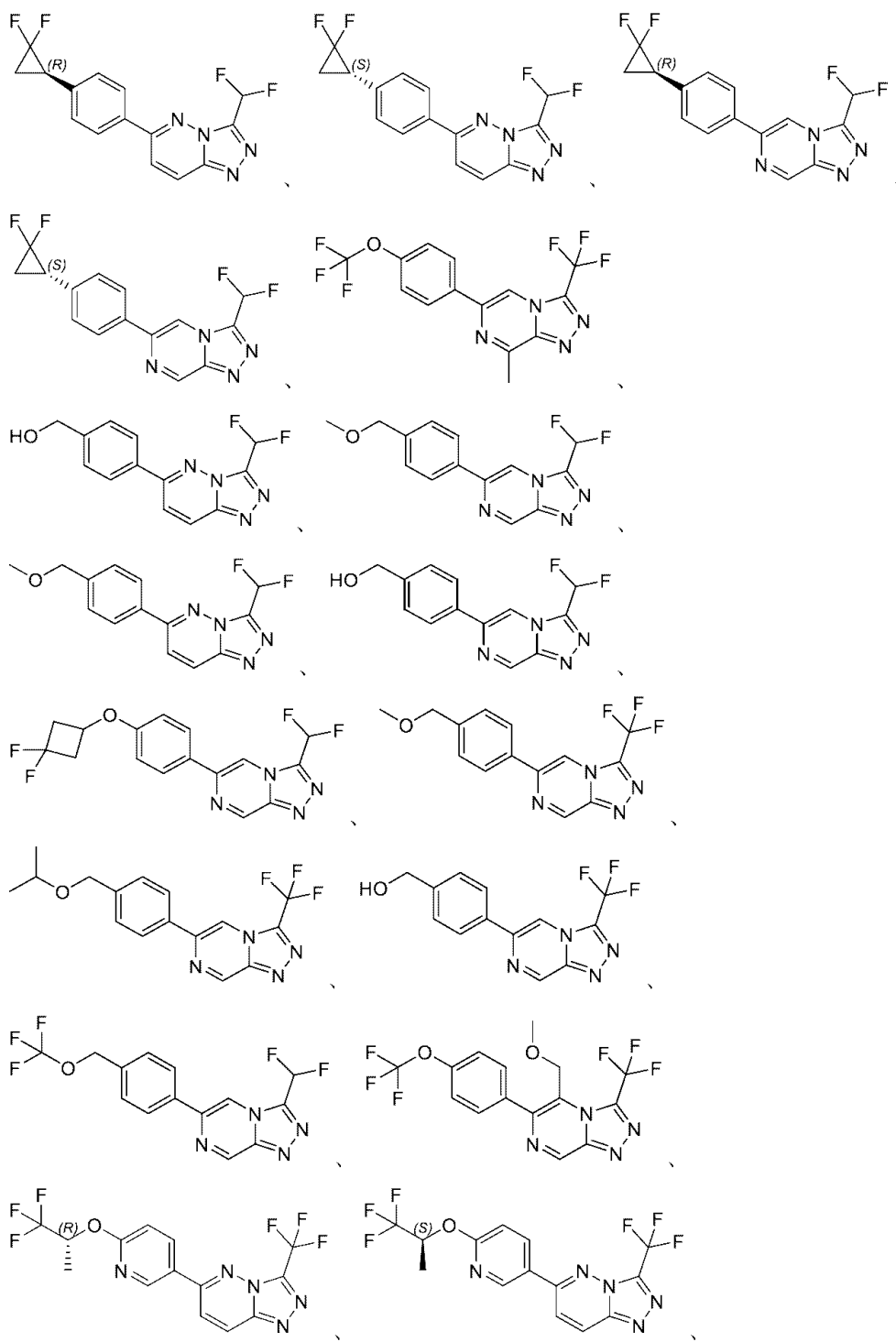
20

30

40

50

【化 4 0 - 6】



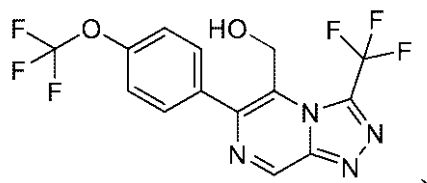
10

20

30

40

【化 4 0 - 7】



から選択される化合物または薬学上許容できるそれらの塩を提供する。

【0198】

50

別の態様では、本開示は、開示されている化合物または薬学上許容できるその塩と、薬学上許容できるキャリアとを含む医薬組成物を提供する。

【0199】

別の態様では、本開示は、神経障害または精神障害を治療する方法を提供し、該方法は、それを必要とする対象に開示されている化合物または薬学上許容できるその塩または開示されている医薬組成物を投与することを含む。

【0200】

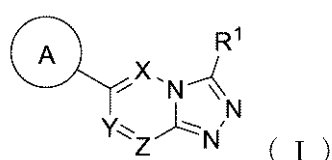
他の目的及び利点は、後に続く発明を実施するための形態、実施例及び請求項を考慮することから当業者に明らかになるであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

神経障害または精神障害を治療する方法であって、
前記方法が、それを必要とする対象に式(I)：

【化246】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含み、
式中、

X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及びZの少なくとも1つは独立してNであり；

Aはアリール環またはヘテロアリール環であり、そのそれぞれは1以上のR³によって任意で置換され；

R¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR^b、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁴によって任意で置換され；

R²は水素、アルキル、またはハロゲンであり；

各R³は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁷によって任意で置換され；

各R^bは水素であり；

各R^cは独立して水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、またはヘテロアリールは1以上のR⁶によって任意で置換され；

R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または-OHであり；且つ

各R⁷は独立してアルキル、ハロゲン、またはオキソである、前記方法。

(項目2)

神経障害または精神障害を治療する方法であって、
前記方法が、それを必要とする対象に式(I-2)：

10

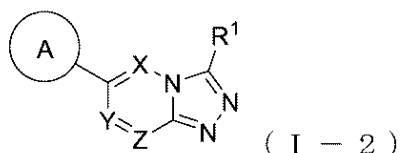
20

30

40

50

【化 2 4 7】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含み、
式中、

X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及びZの
少なくとも1つは独立してNであり；

Aはアリール環またはヘテロアリール環であり、そのそれぞれが1以上のR³によって任
意で置換され；

R¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR^b、-N(R^d)₂、カルボシ
クリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、
アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリ
ールは1以上のR⁴によって任意で置換され；

R²は水素、アルキル、ハロ、N(R^d)₂、-C(O)OR^c、-NR^dC(O)(R^c)、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、前記アルキルは-OHまたは-O
-アルキルによって任意で置換され；

各R³は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、
-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以上のR⁵
によって任意で置換され；

R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリ
ール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-S
O₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または
-N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール
、及びヘテロアリールは1以上のR⁷によって任意で置換され；

各R^bは水素、アルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり、その際、前記アルキ
ルまたはアリールは1以上のハロゲンによって任意で置換され；

各R^cは独立して水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、ア
ルキル、アリール、またはヘテロアリールは1以上のR⁶によって任意で置換され；

R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によっ
て任意で置換され；その際、2つのR^dはそれらが連結される窒素原子と一緒になってヘテ
ロシクリルを形成することができ；

各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、
または-OHであり；且つ

各R⁷は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである、前記方法。

(項目3)

前記神経障害がてんかんである項目2に記載の方法。

(項目4)

前記神経障害がてんかん性脳症である項目2に記載の方法。

(項目5)

前記てんかん性脳症がDravet症候群、乳児けいれんまたはLennox-Gastaut症候群である項目3に記載の方法。

(項目6)

XがNであり、且つY及びZのそれぞれが独立してCR²である項目2に記載の方法。

(項目7)

YがNであり、且つX及びZのそれぞれが独立してCR²である項目2に記載の方法。

(項目8)

10

20

30

40

50

ZがNであり、且つX及びYのそれぞれが独立してC R₂である項目2に記載の方法。

(項目9)

R₂が水素である項目2に記載の方法。

(項目10)

Aが1～3のR₃によって置換されたアリールである項目1～9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

Aがフェニルである項目10に記載の方法。

(項目12)

Aが1～3のR₃によって置換されたヘテロアリールである項目1～11のいずれか1項に記載の方法。

10

(項目13)

Aがピリジルである項目12に記載の方法。

(項目14)

各R₃が独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリルまたは-O R_Cである項目1～13のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

R₃がアルキルまたは-O R_Cである項目14に記載の方法。

(項目16)

R₁がアルキルまたはカルボシクリルである項目1～15のいずれか1項に記載の方法。

20

(項目17)

R₁が置換されたアルキルである項目1～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

R₁がハロ、ヘテロシクリルまたは-O Hによって置換されたアルキルである項目1～17のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

R₁が-C F₃である項目1～18のいずれか1項に記載の方法。

(項目20)

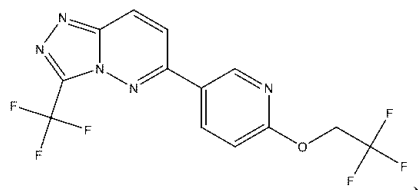
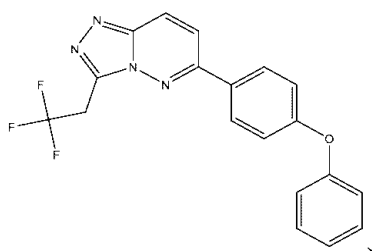
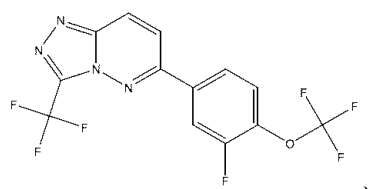
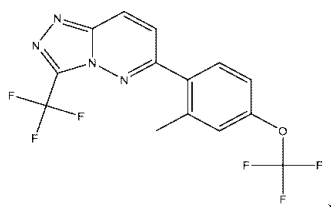
前記化合物が、

30

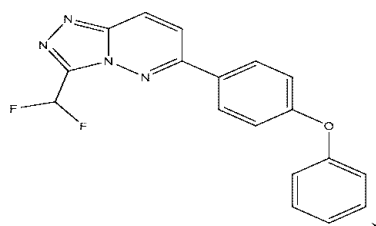
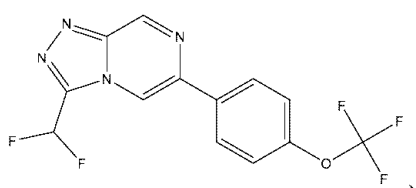
40

50

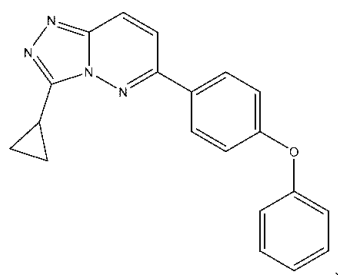
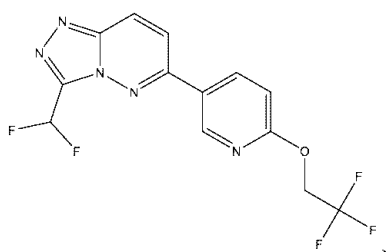
【化 2 4 8 - 1】



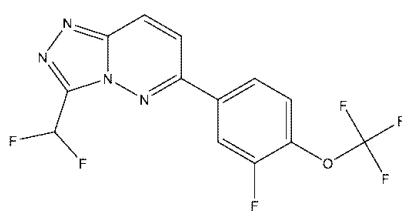
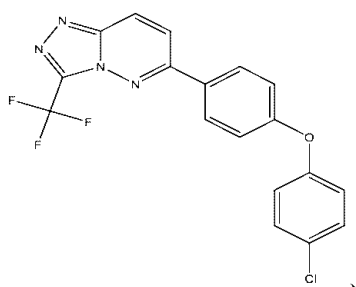
10



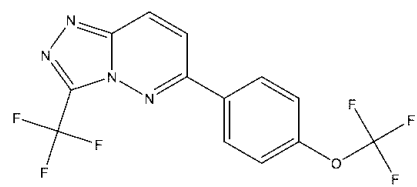
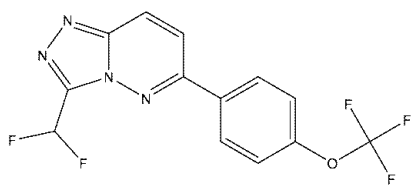
20



30

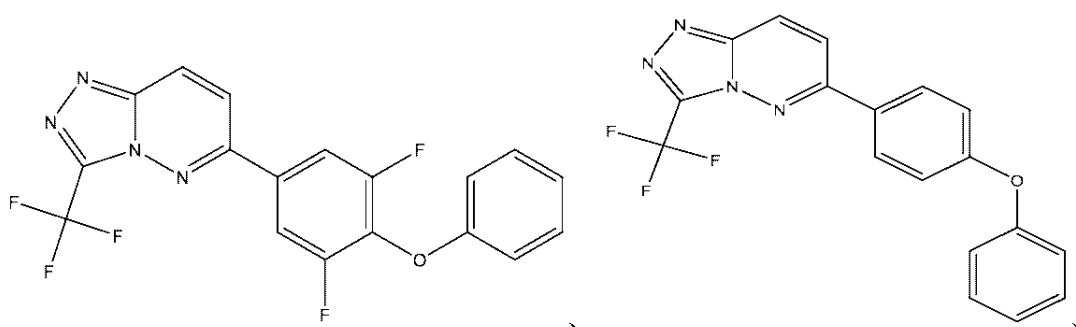


40

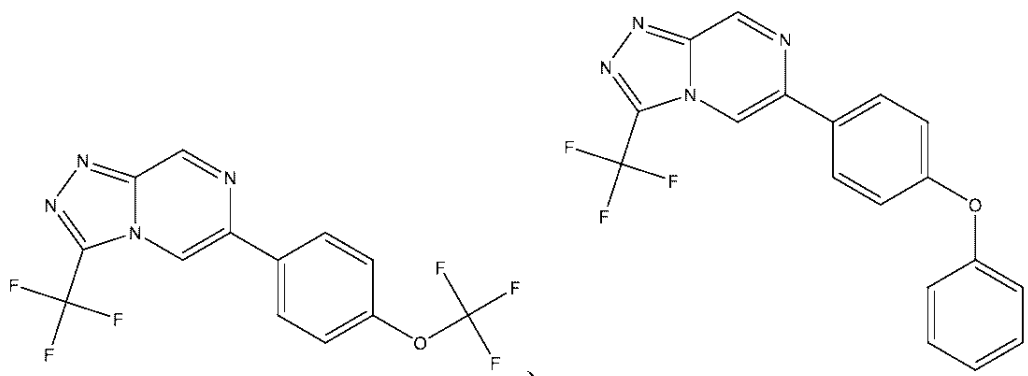


50

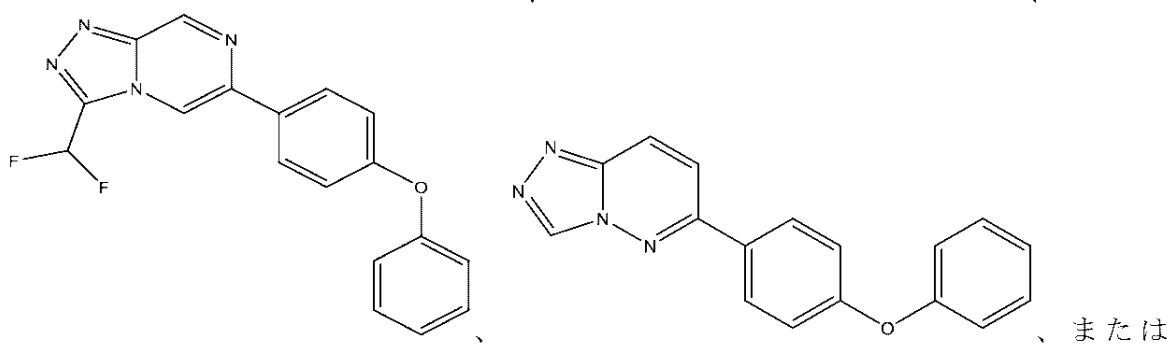
【化 2 4 8 - 2】



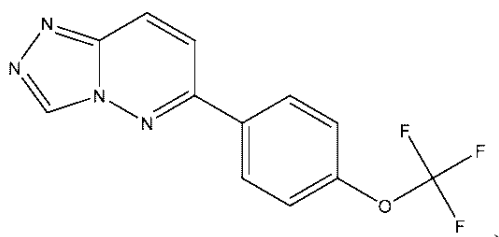
10



20



30

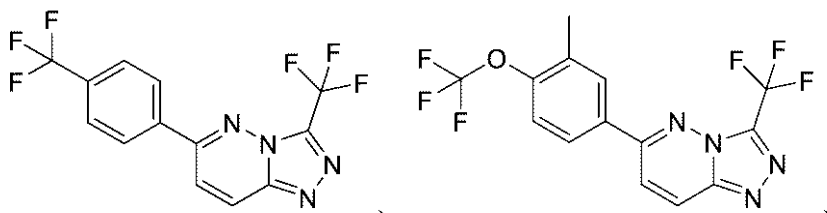


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記化合物が、

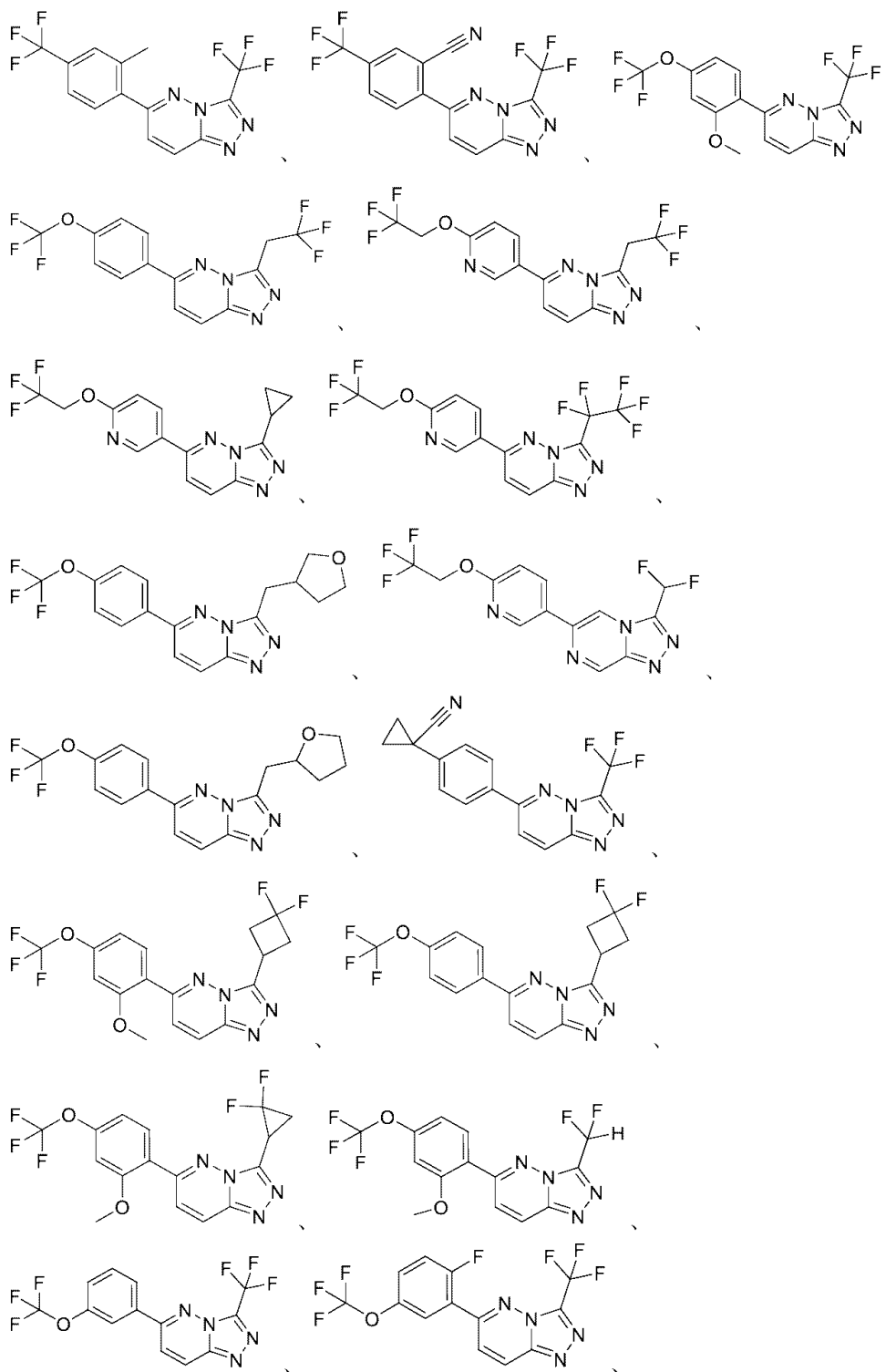
【化 2 4 9 - 1】



40

50

【化 2 4 9 - 2】



10

20

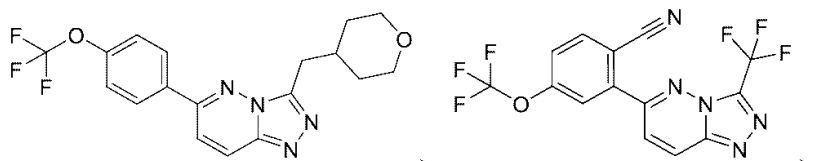
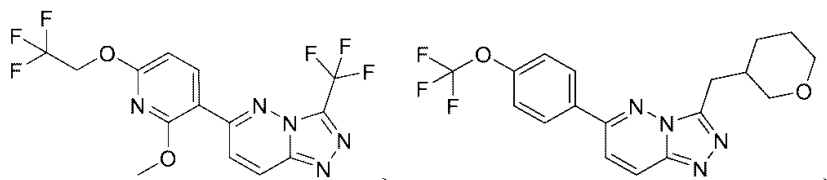
30

40

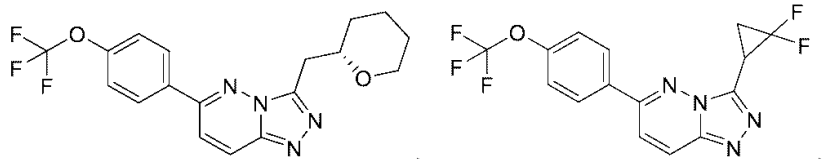
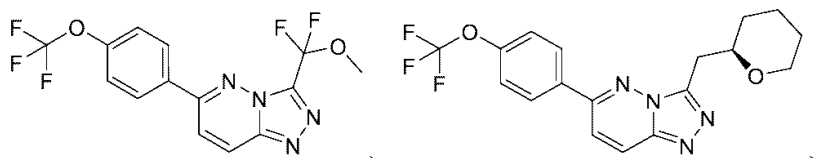
50

40

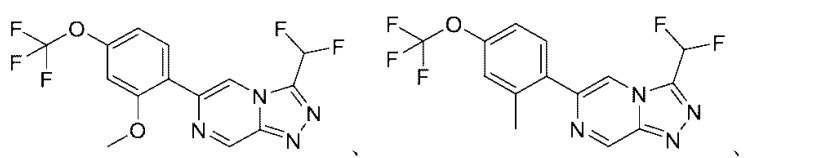
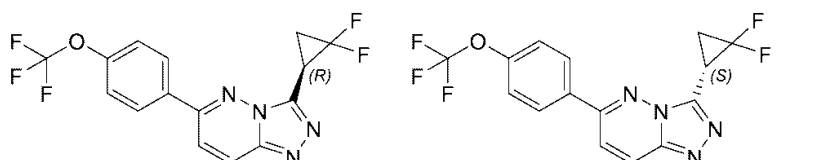
【化 2 4 9 - 4】



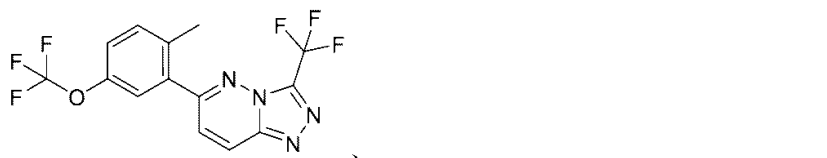
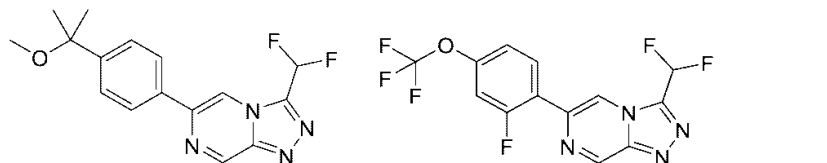
10



20



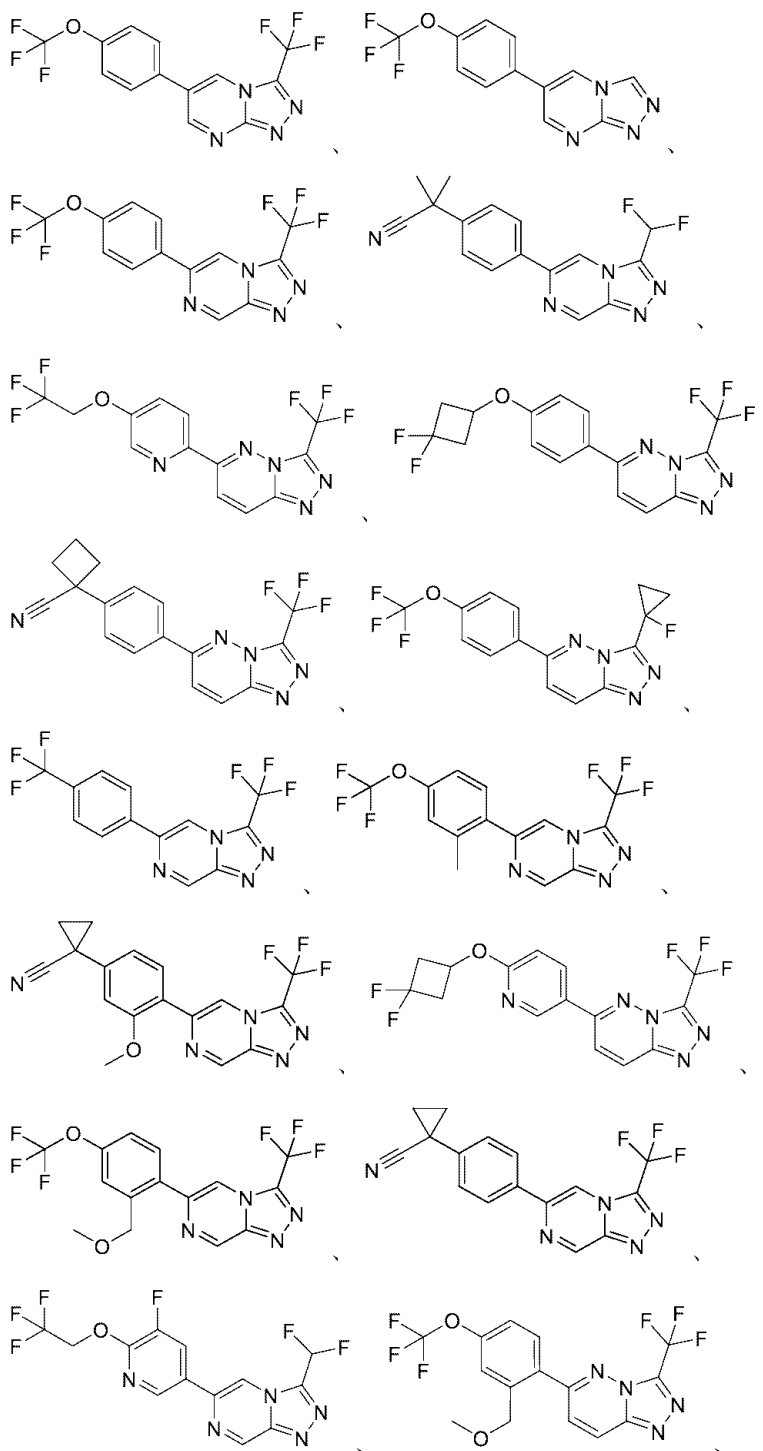
30



40

50

【化 2 4 9 - 5】



10

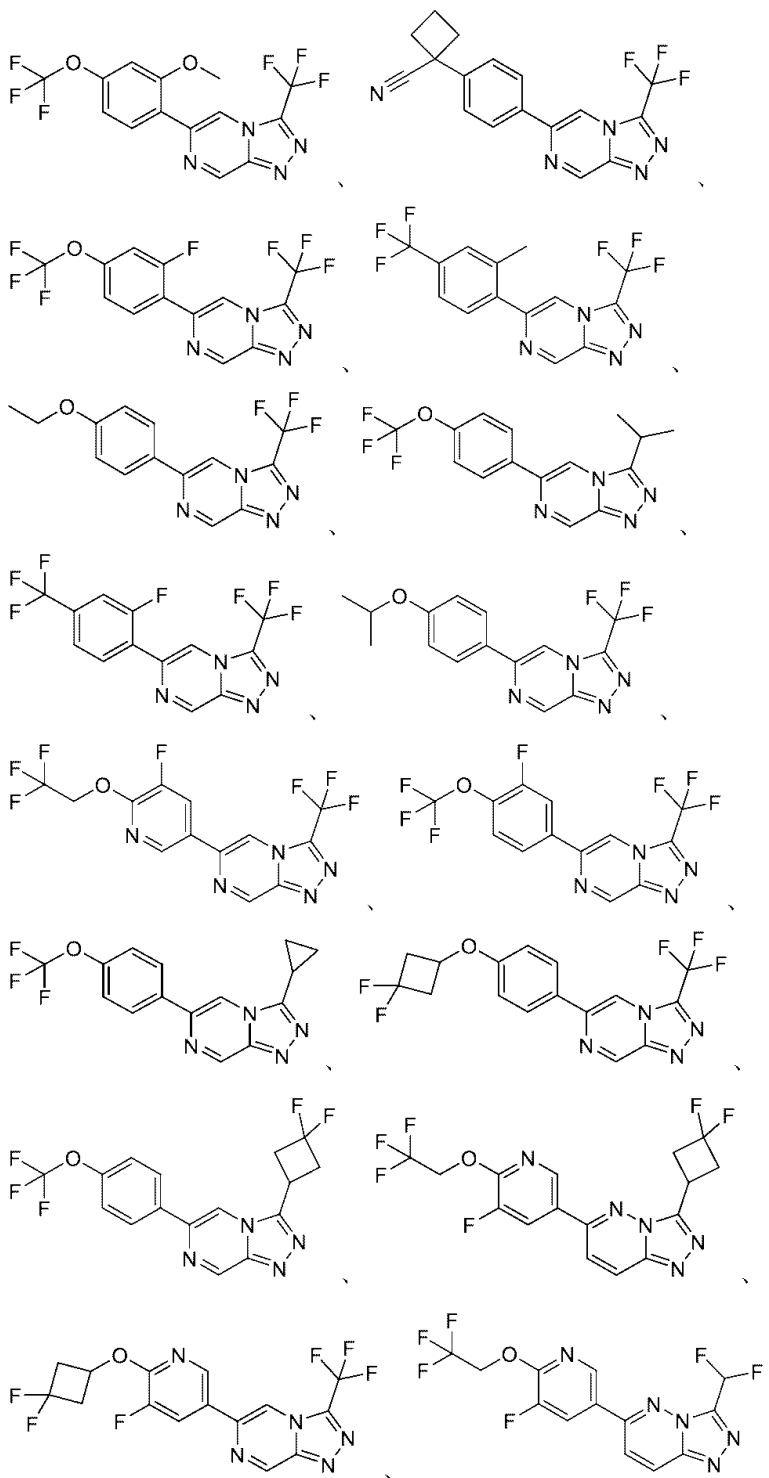
20

30

40

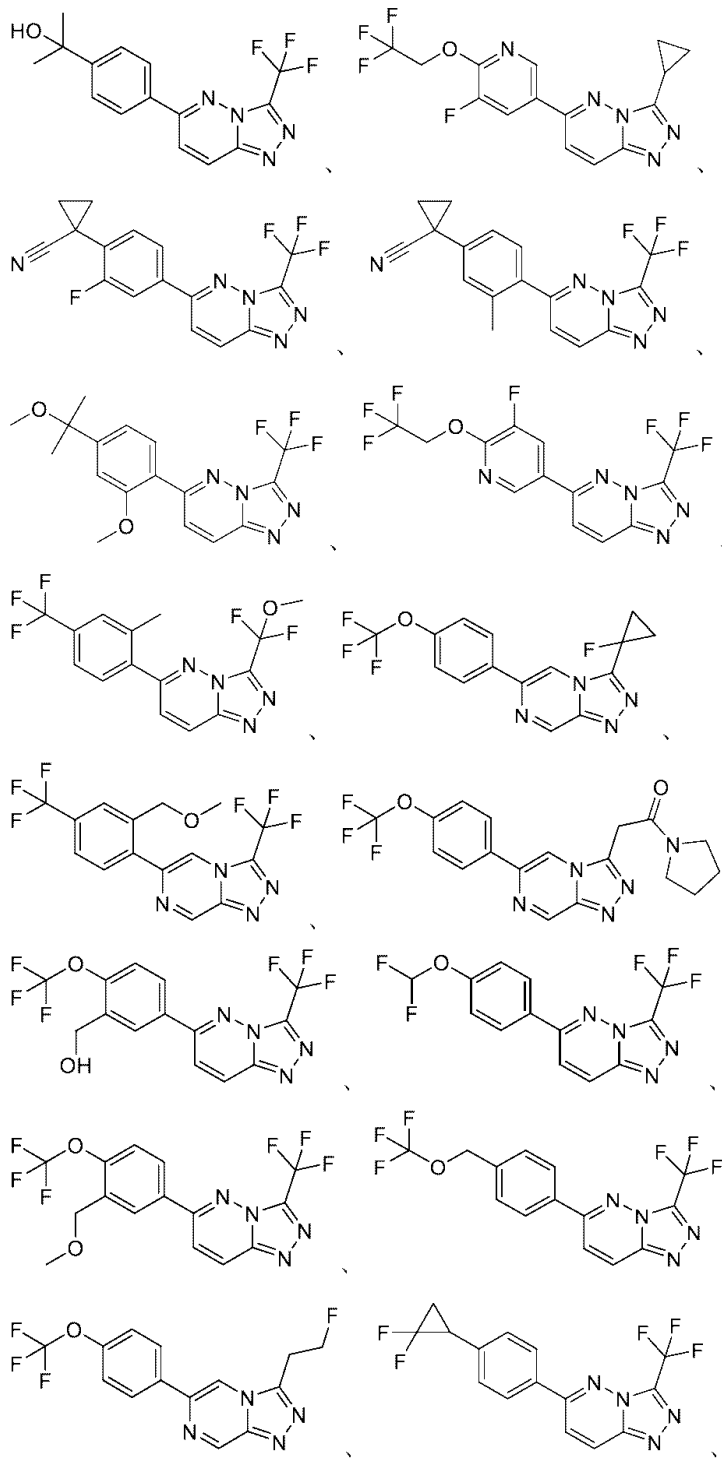
50

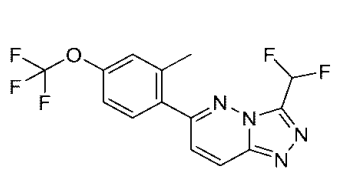
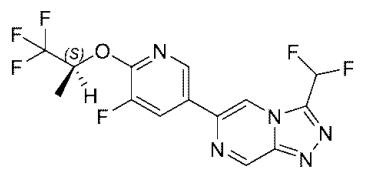
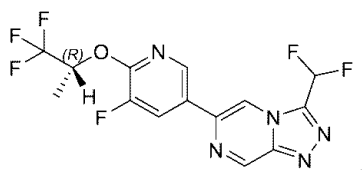
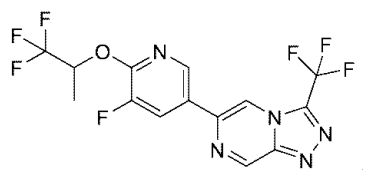
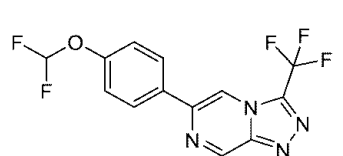
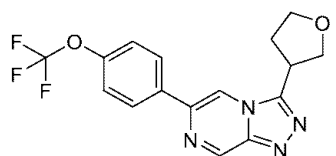
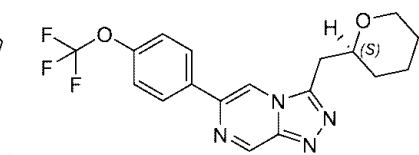
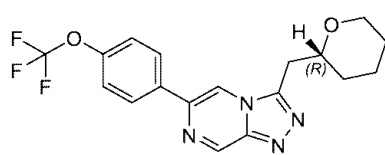
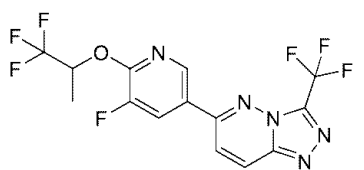
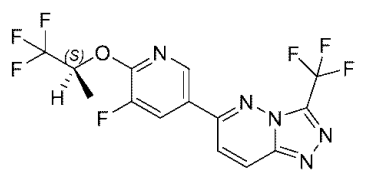
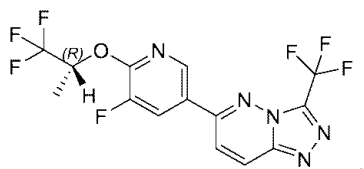
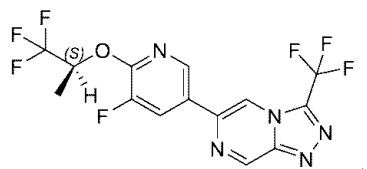
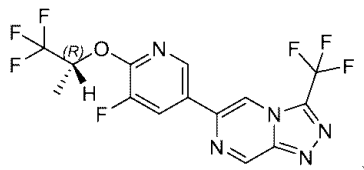
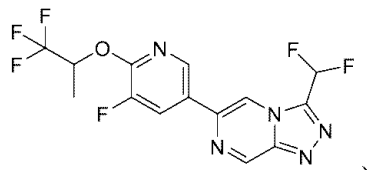
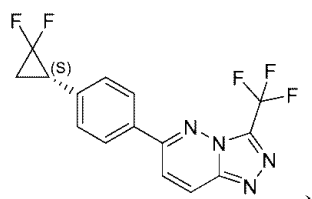
【化 2 4 9 - 6】



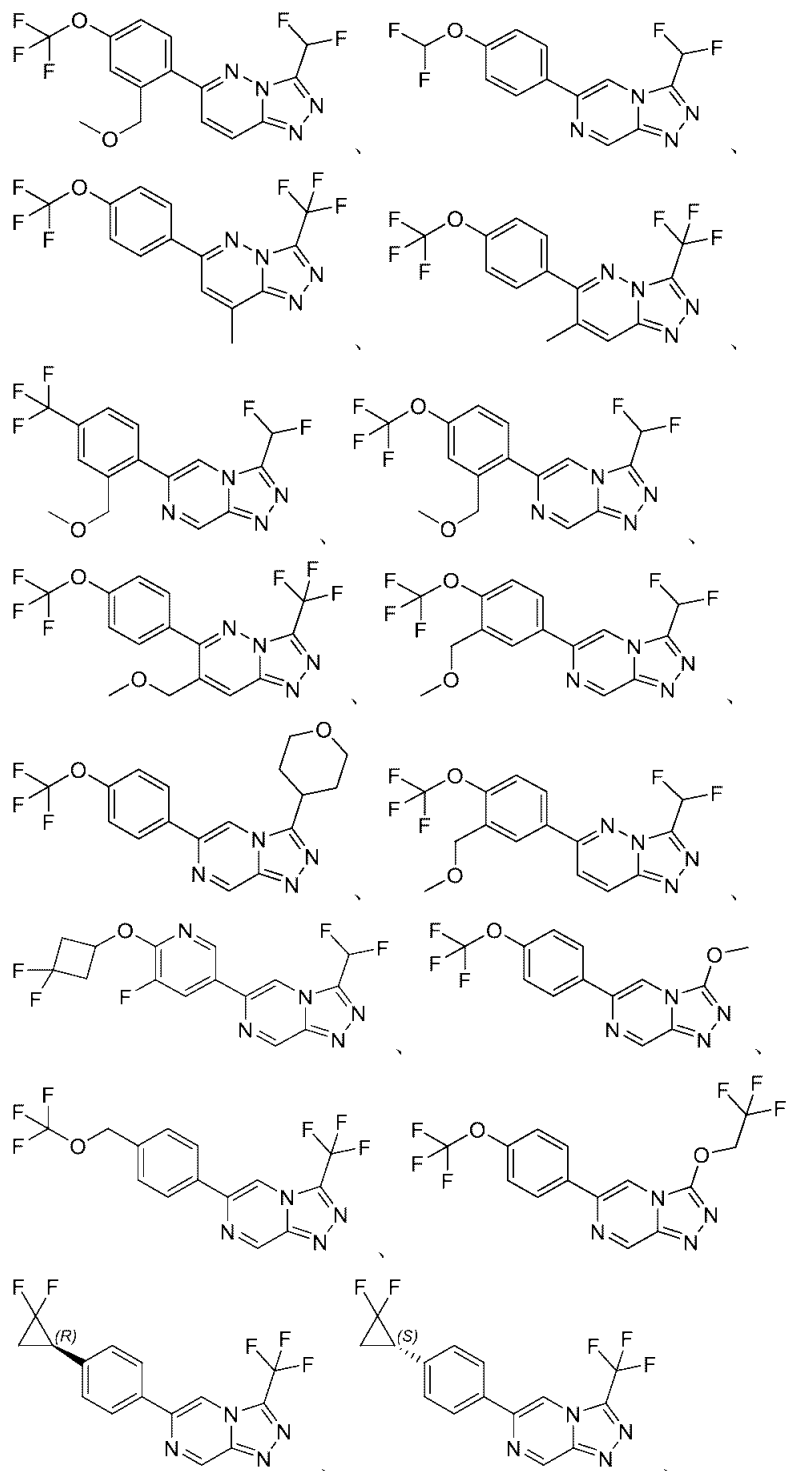
40

【化 2 4 9 - 8】



FC1(F)C(F)(F)C1c2ccc(cc2)-c3cc4nnc(C(F)(F)F)n4cc3

【化 2 4 9 - 1 0】



10

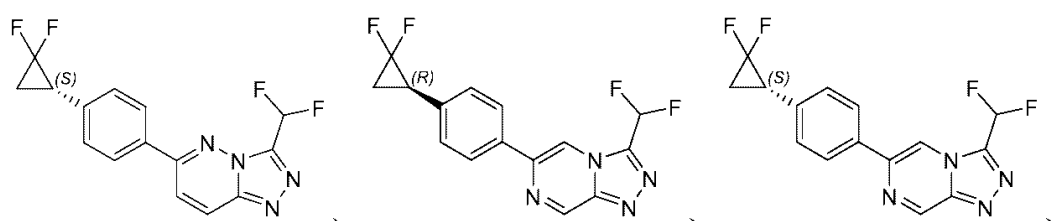
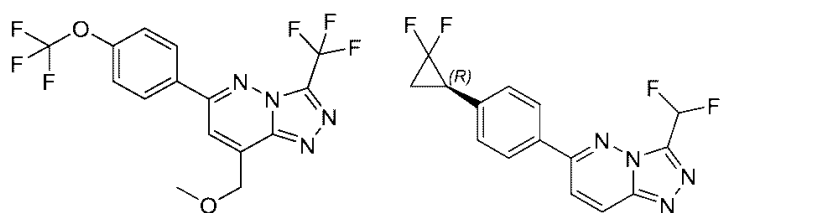
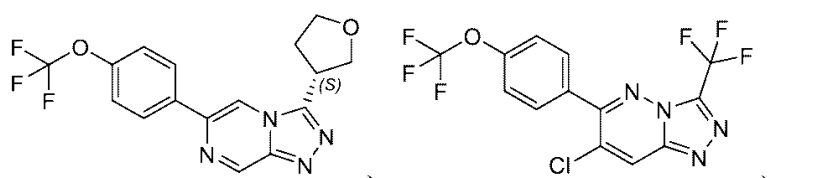
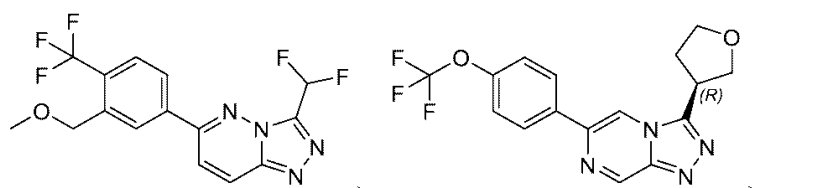
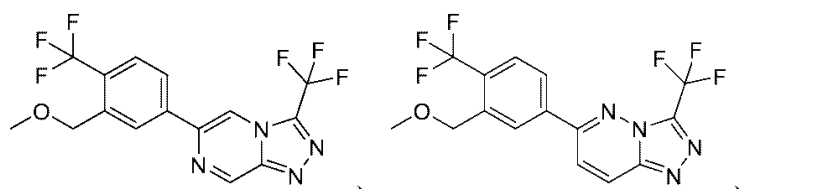
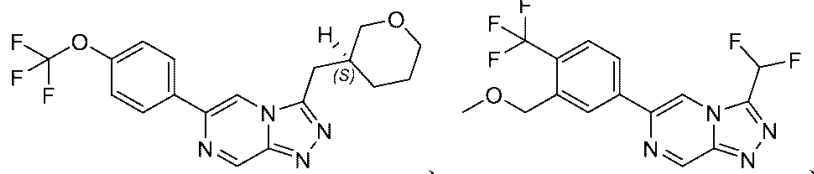
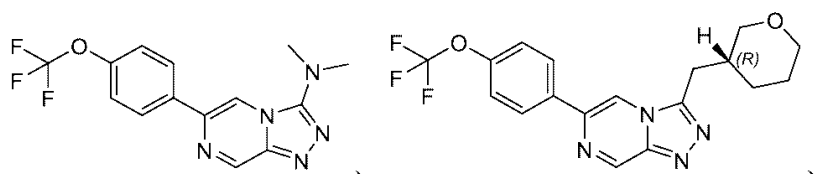
20

30

40

50

【化 2 4 9 - 1 1】



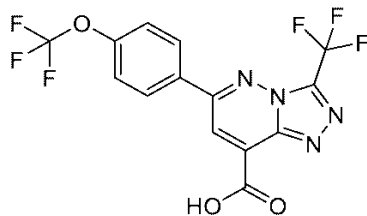
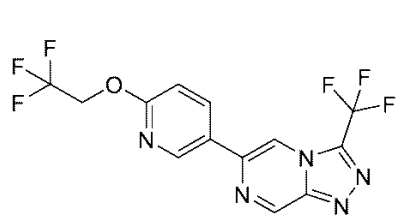
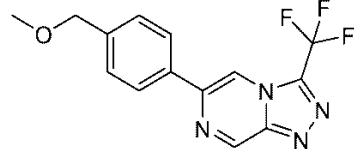
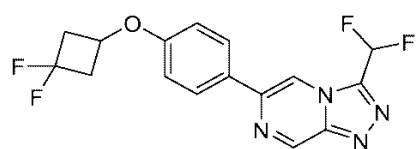
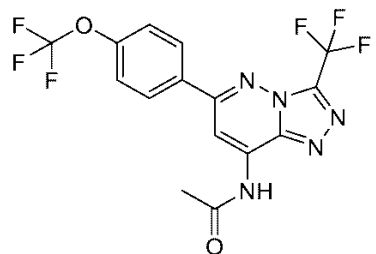
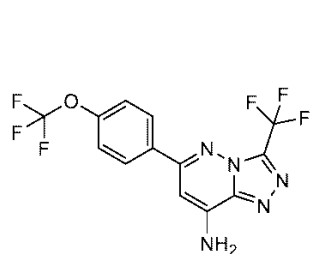
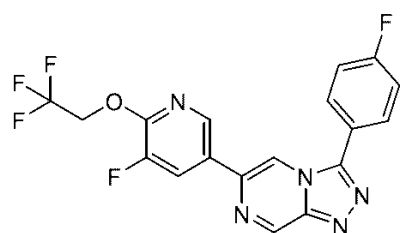
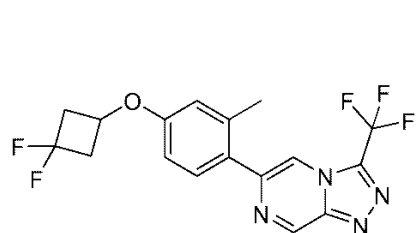
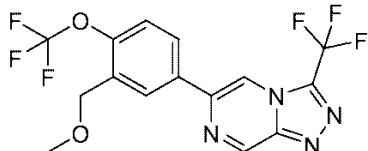
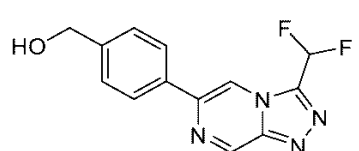
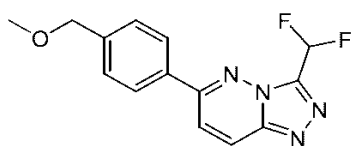
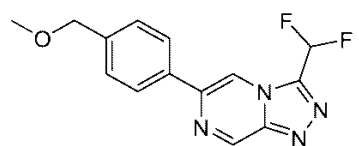
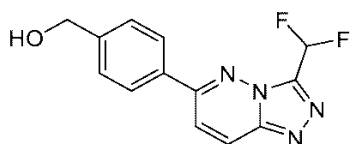
10

20

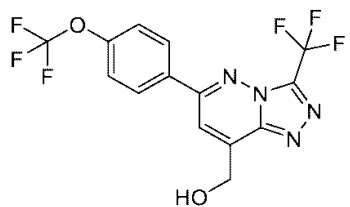
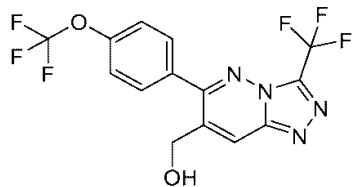
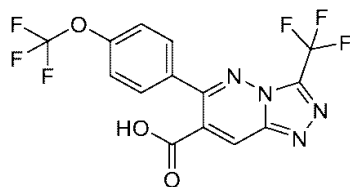
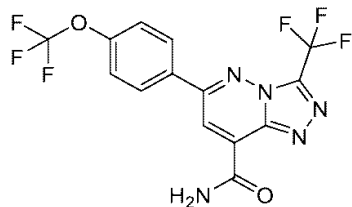
30

40

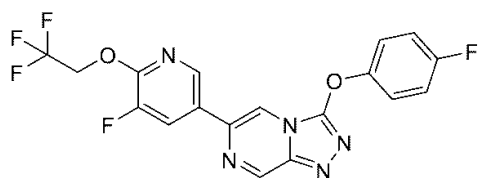
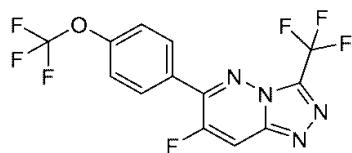
50

COc1nc2nc(C(F)(F)F)nnc2n1-c1ccc(OC(F)(F)F)cc1

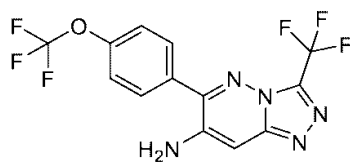
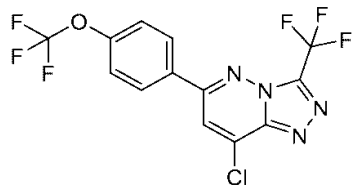
【化 2 4 9 - 1 3】



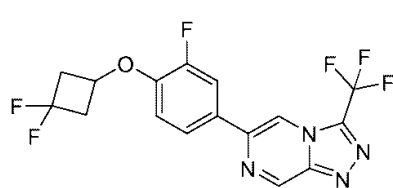
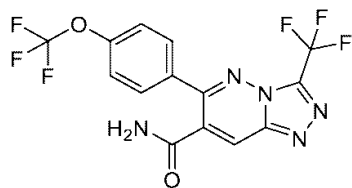
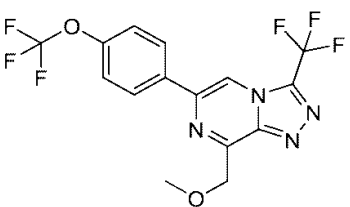
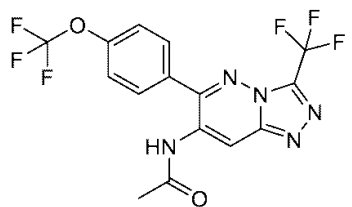
10



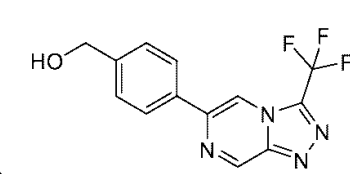
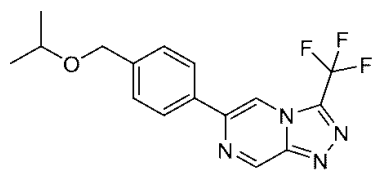
20



30

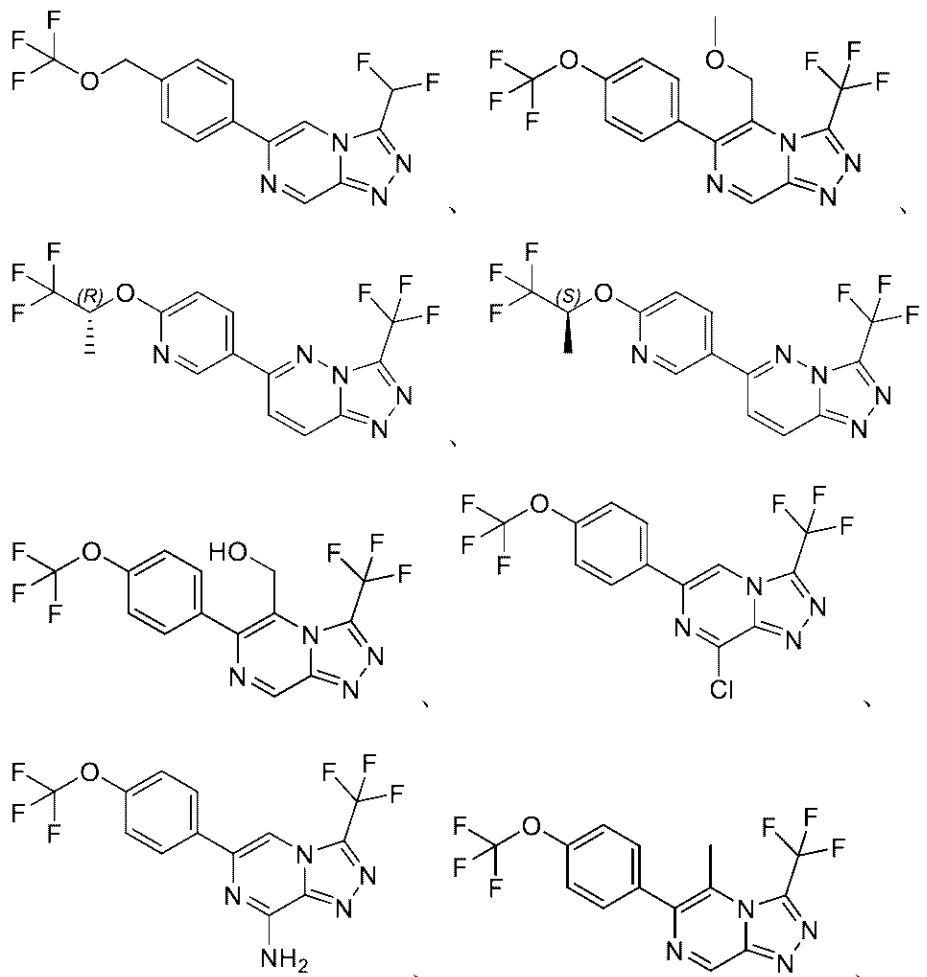


40



50

【化 2 4 9 - 1 4】



10

20

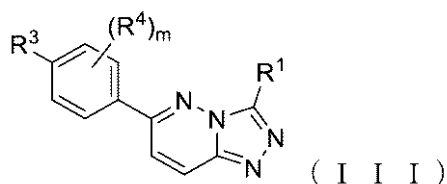
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 2 2)

式 (I I I) :

【化 2 5 0】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

40

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；
 R^3 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；
 R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、ま

50

たは $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

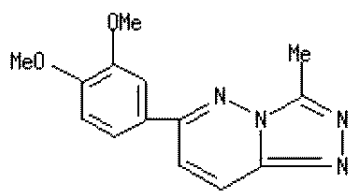
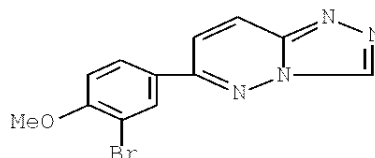
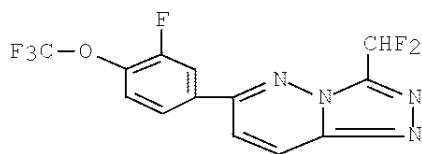
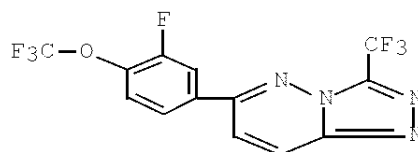
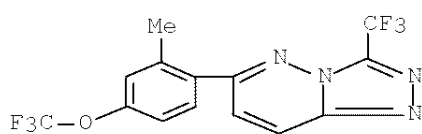
各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、前記 C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

前記化合物は、以下：

【化 251】



または薬学上許容できるそれらの塩の 1 つではない、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 23)

R^1 が $-OR^c$ によって任意で置換された C_1-6 ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_3-4 カルボシクリルである項目 22 に記載の化合物。

(項目 24)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 22 または 23 に記載の化合物。

(項目 25)

R^3 が $-OR^7$ である項目 22～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 26)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_1-6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルによって置換された C_1-6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の

10

20

30

40

50

置換基によって任意で置換された C₃ – 8 カルボシクリルである項目 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 27)

R₇ が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C₁ – 6 アルキルである項目 22 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 28)

R₃ が –OCF₃ または –O–CH₂CF₃ である項目 22 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 29)

R₄ が独立して C₁ – 6 アルキル、–OR_C、またはハロゲンである項目 22 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 30)

R₄ がメチルまたはフッ化物である項目 22 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

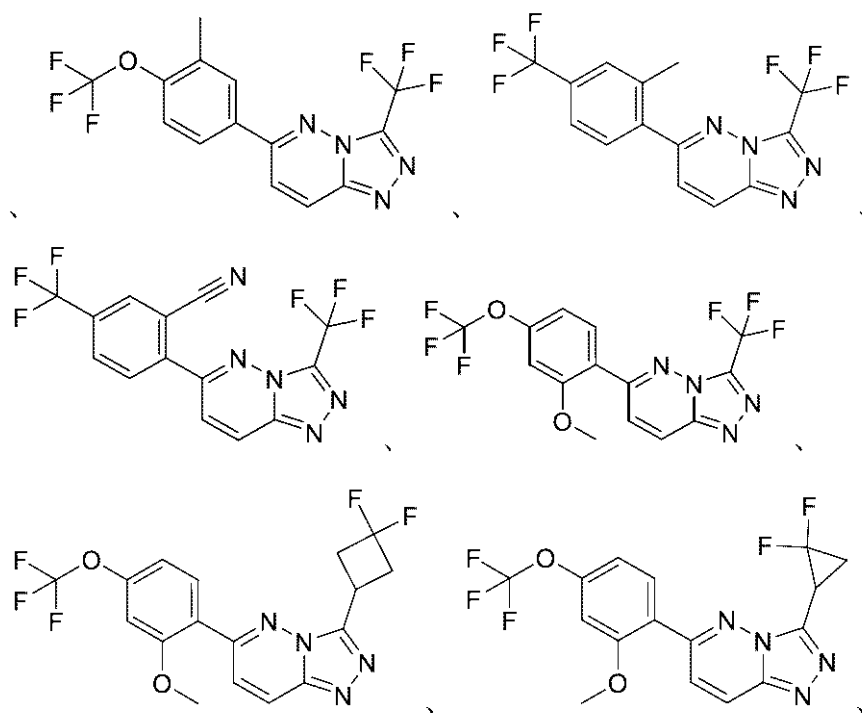
(項目 31)

m が 1 である項目 22 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 32)

前記化合物が、

【化 252-1】



10

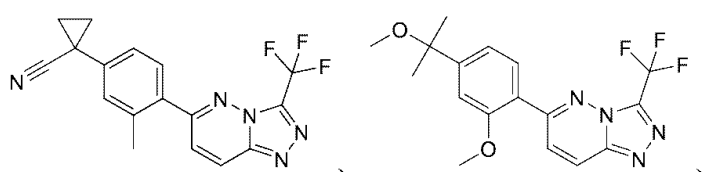
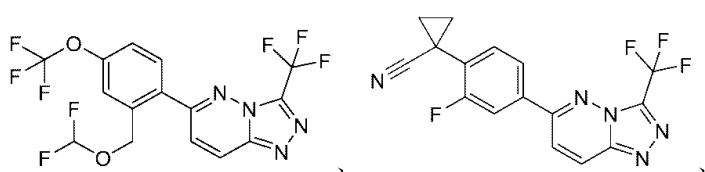
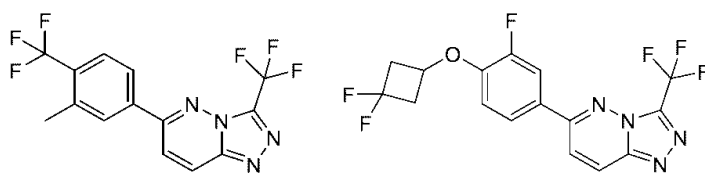
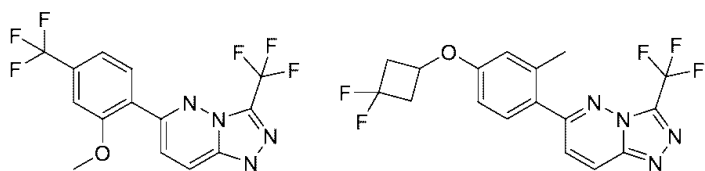
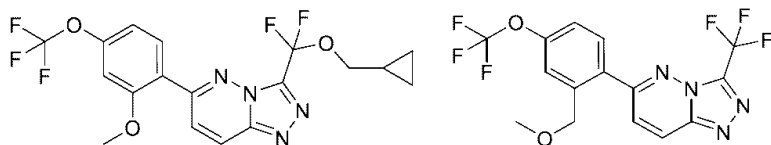
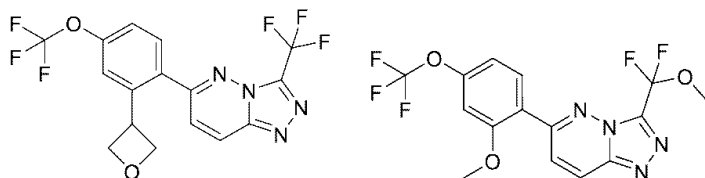
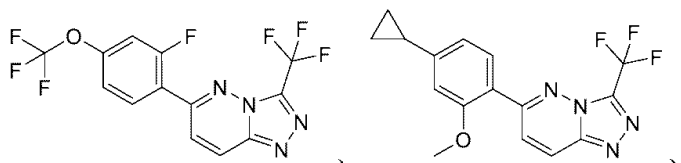
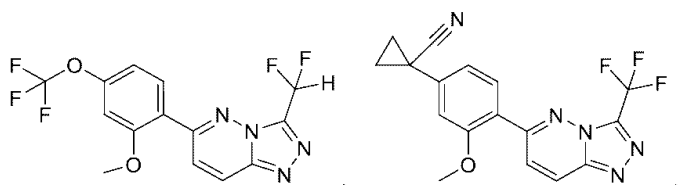
20

30

40

50

【化 2 5 2 - 2】



10

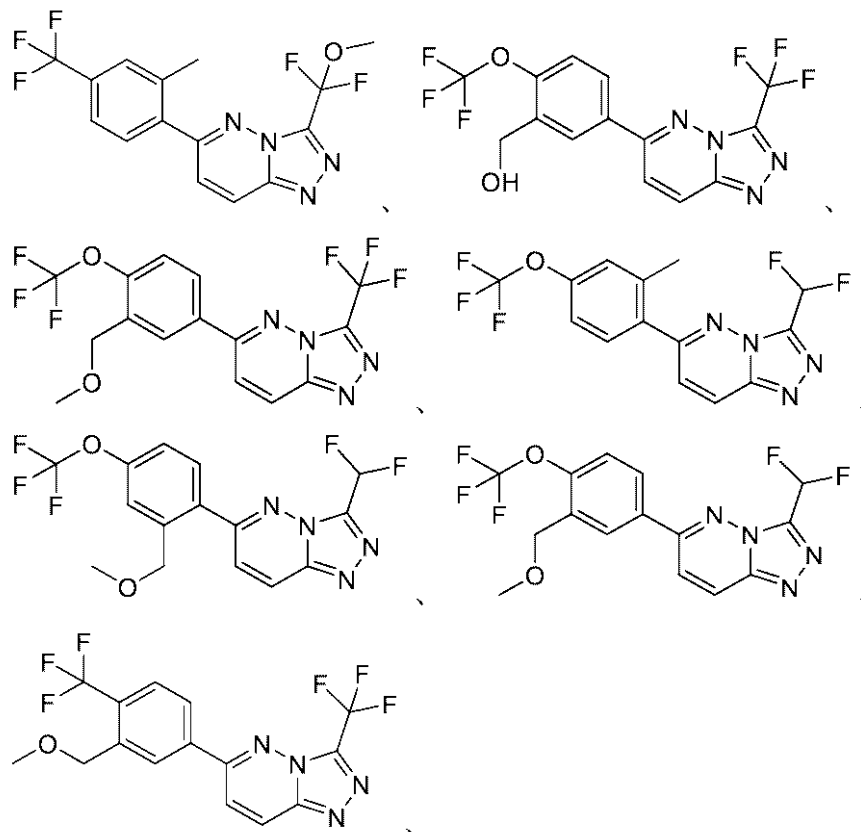
20

30

40

50

【化 2 5 2 - 3】



10

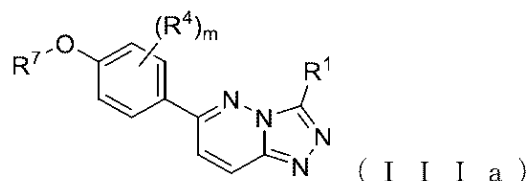
20

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 2 2 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 3)

式 (I I I a) :

【化 2 5 3】



30

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

40

R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

50

各 R^c は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、その際、各 C_{1-6} アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

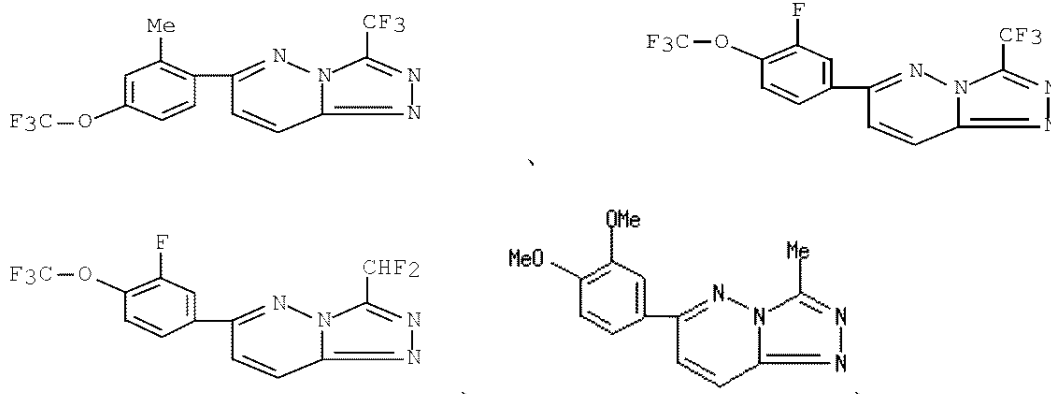
各 R^d は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_{3-8} カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、前記 C_{3-8} カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；

R^7 は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルであり、その際、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

前記化合物が以下：

【化 254】



または薬学上許容できるそれらの塩の 1 つではない、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 34)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_{1-6} ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_{3-4} カルボシクリルである項目 33 に記載の化合物。

(項目 35)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 33 または 34 に記載の化合物。

(項目 36)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである項目 33～35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 37)

R^7 が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである項目 33～36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 38)

$-OR^7$ が $-OCF_3$ または $-OCH_2CF_3$ である項目 33～37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 39)

R^4 が独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^c$ 、またはハロゲンである項目 33～38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 40)

R^4 がメチルまたはフッ化物である項目 33～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

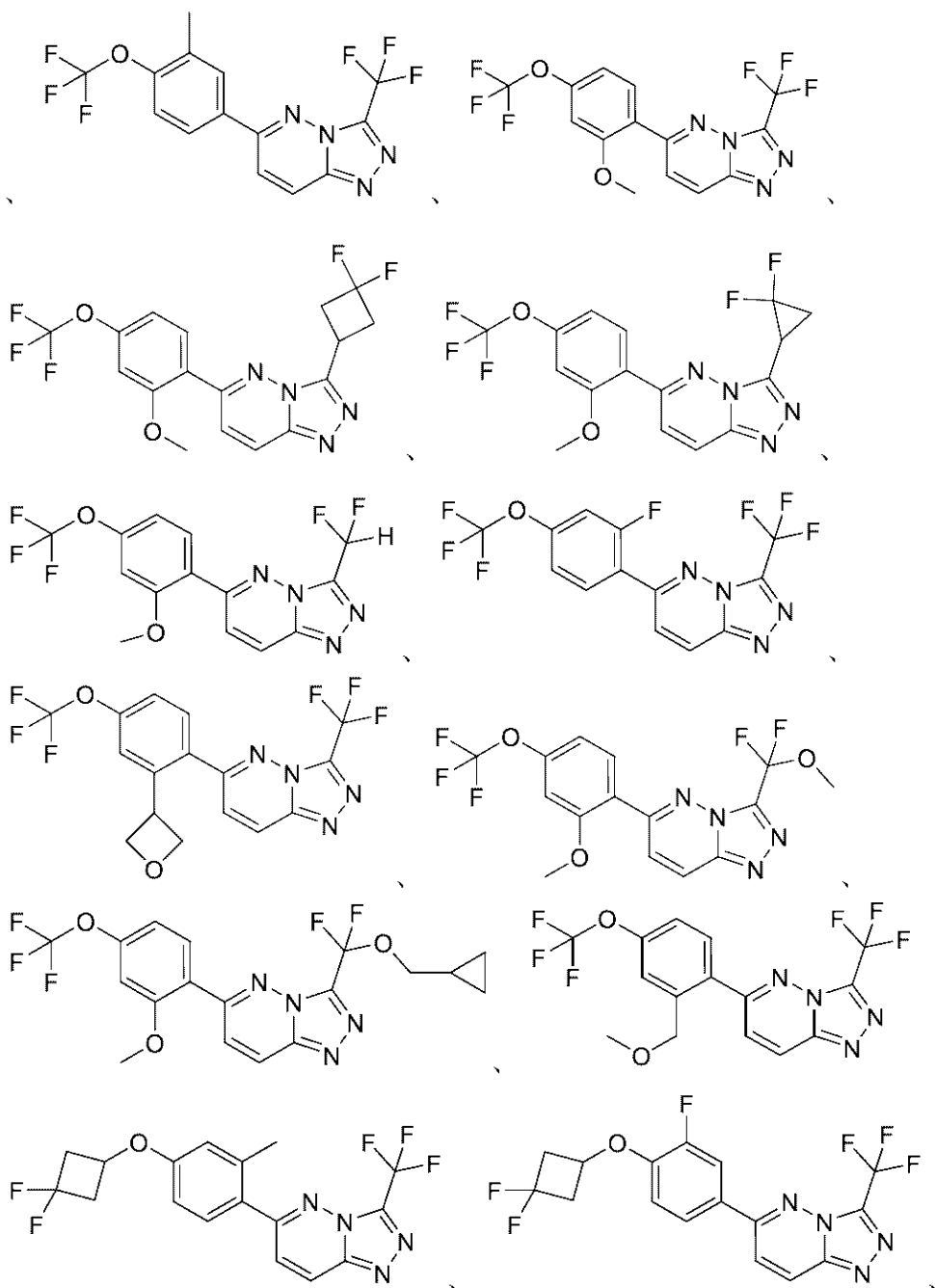
(項目 41)

m が 1 である項目 33～40 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 2)

前記化合物が、

【化 2 5 5 - 1】



10

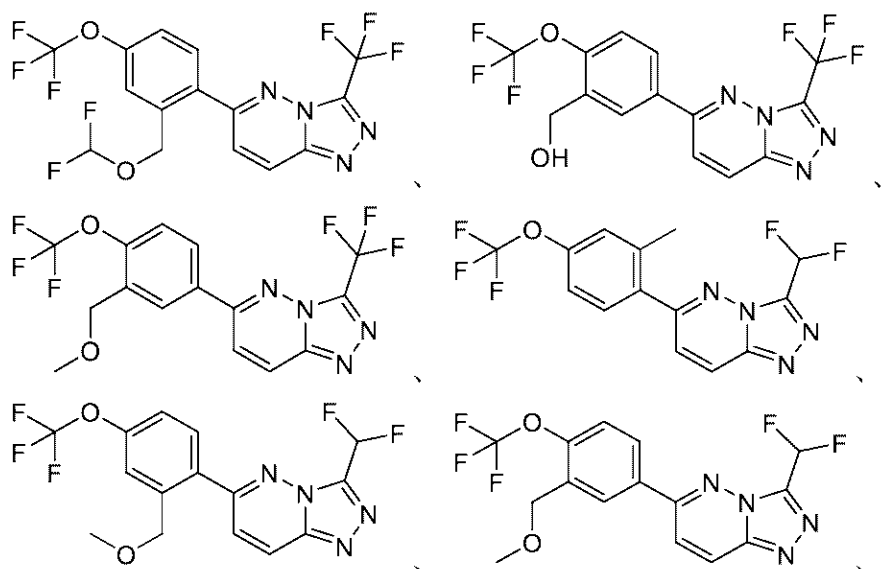
20

30

40

50

【化 2 5 5 - 2】



10

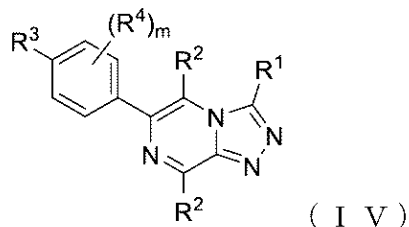
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 3 3 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 4 3)

式 (I V) :

【化 2 5 6】



30

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 $C_1 - 6$ アルキル、またはハロであり；

R^3 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

40

R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ~ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

50

各 R^c は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、その際、各 C_{1-6} アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_{3-8} カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_{3-8} カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルであり、その際、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 4 4)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_{1-6} ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_{3-4} カルボシクリルである項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 4 3 または 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^2 が水素である項目 4 3～4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 7)

R^3 が $-OR^7$ である項目 4 3～4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 8)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである項目 4 3～4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 9)

R^7 が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである項目 4 3～4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 0)

R^3 が $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である項目 4 3～4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 1)

R^4 が独立して C_{1-6} アルキル、 $-OR^c$ 、またはハロゲンである項目 4 3～5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 2)

R^4 がメチルまたはフッ化物である項目 4 3～5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 3)

m が 1 である項目 4 3～5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 4)

前記化合物が、

10

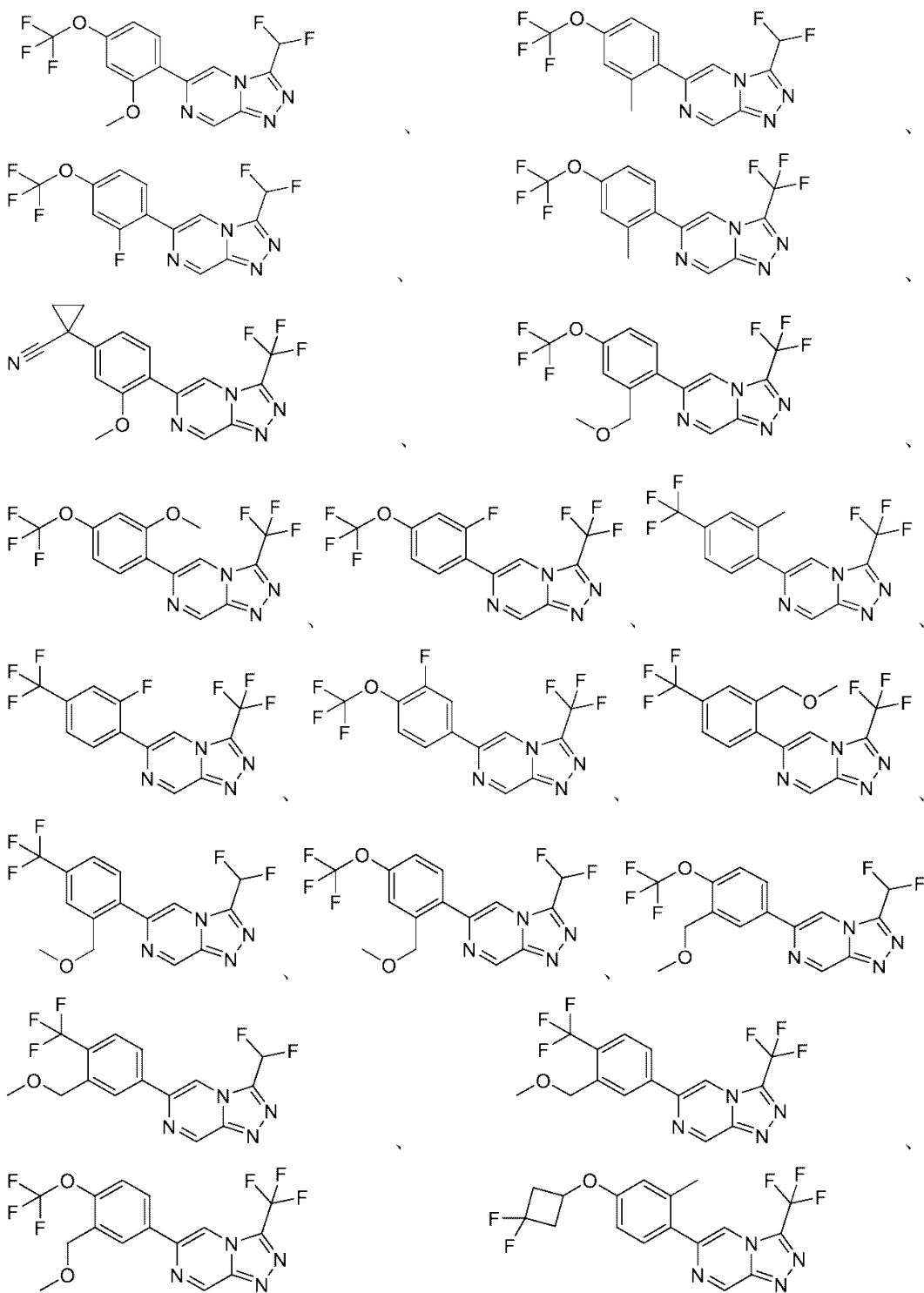
20

30

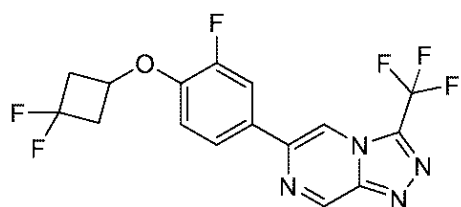
40

50

【化 2 5 7 - 1】



【化 2 5 7 - 2】

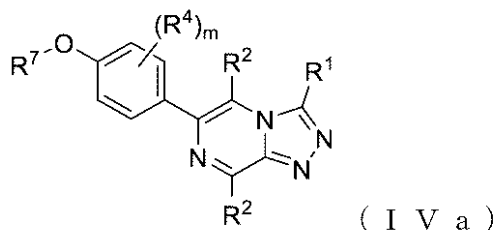


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 4 3 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 5)

式 (I V a) :

【化 2 5 8】



10

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、またはC₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、またはC₃ - 8 カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または-OR^cによって任意で置換され；

R²は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

R⁴はC₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

20

mは1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁ - 6 アルキルであり、その際、各C₁ - 6 アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

30

各R^dは独立して水素またはC₁ - 6 アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃ - 8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃ - 8 カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁ - 6 アルキルまたはC₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ - 6 アルキルまたはC₃ - 8 カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 5 6)

R¹が、-OR^cによって任意で置換されたC₁ - 6 ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃ - 4 カルボシクリルである項目 5 5 に記載の化合物。

40

(項目 5 7)

R¹がCF₃またはCHF₂である項目 5 5 または 5 6 に記載の化合物。

(項目 5 8)

R²が水素である項目 5 5 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 9)

R⁷が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁ - 6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃ - 8 カルボシクリルによって置換されたC₁ - 6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の

50

置換基によって任意で置換された C₃ - 8 カルボシクリルである項目 55 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 60)

R⁷ が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C₁ - 6 アルキルである項目 55 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 61)

-OR⁷ が -OCF₃ または -O-CH₂CF₃ である項目 55 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 62)

R⁴ が独立して C₁ - 6 アルキル、-OR^c、またはハロゲンである項目 55 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 63)

R⁴ がメチルまたはフッ化物である項目 55 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の化合物。

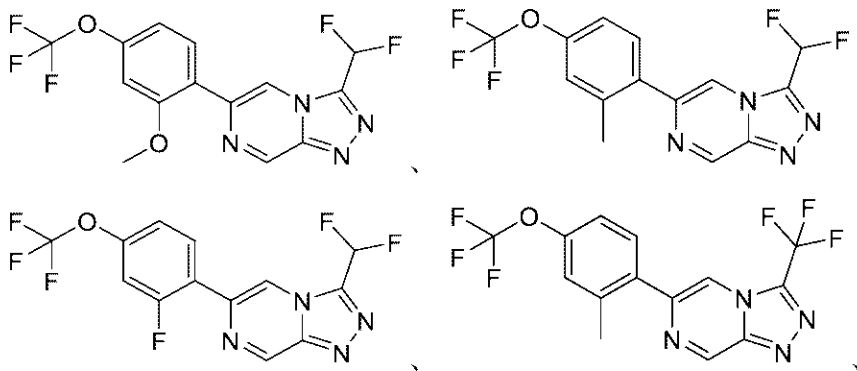
(項目 64)

m が 1 である項目 55 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 65)

前記化合物が、

【化 259-1】



10

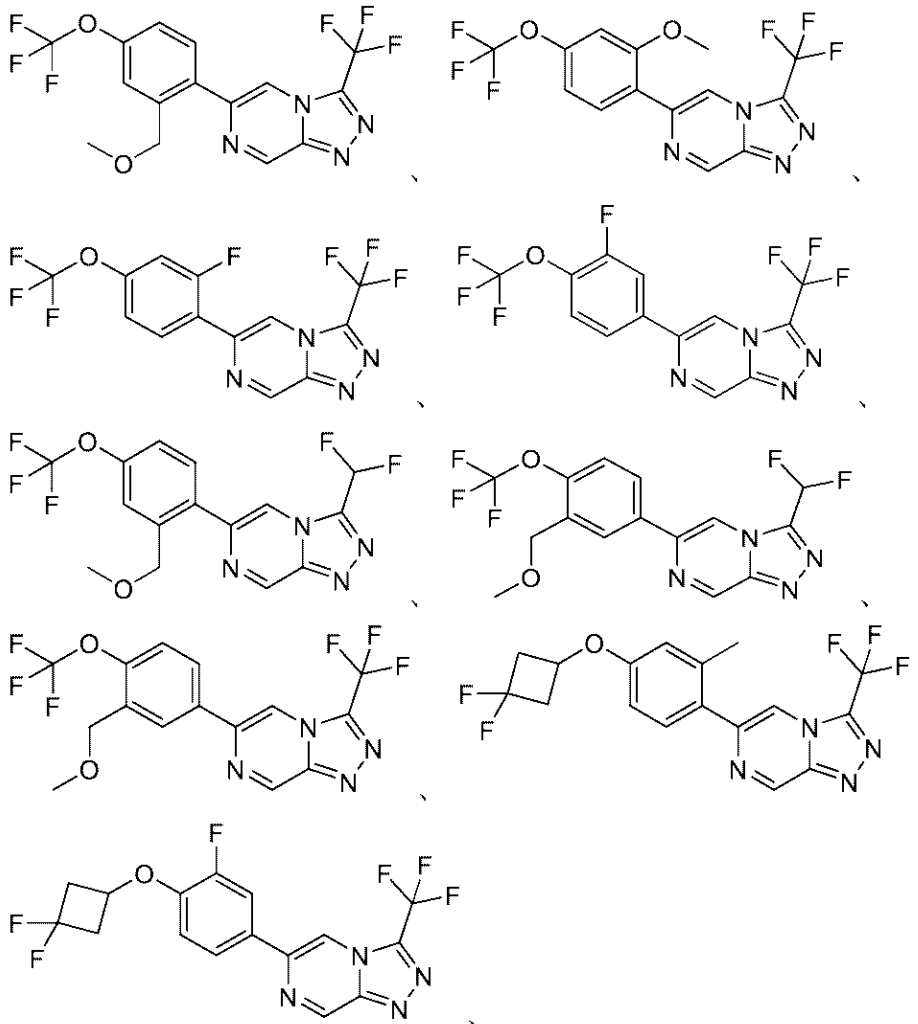
20

30

40

50

【化 2 5 9 - 2】



10

20

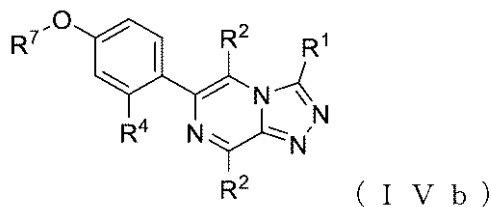
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 5 5 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 6 6)

式 (I V b)

【化 2 6 0】



40

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、または - O R^c によって任意で置換され；

R² は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

R⁴ は 1 以上の R⁵ によって任意で置換された C₁ - 6 アルキルであり；

各 R⁵ は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ~ 8 員環のヘテロシクリル、- O R^c、- C (O) N (R^d)₂、- S O₂ R^c、- S

50

O_2OR^c 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})(\text{R}^c)$ 、または $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、その際、各 C_{1-6} アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_{3-8} カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_{3-8} カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルであり、その際、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} カルボシクリルは1以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

10

(項目67)

R^1 が、 $-\text{OR}^c$ によって任意で置換された C_{1-6} ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換された C_{3-4} カルボシクリルである項目66に記載の化合物。

(項目68)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目66または67に記載の化合物。

(項目69)

R^2 が水素である項目66～68のいずれか1項に記載の化合物。

(項目70)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである項目66～69のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目71)

R^7 が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである項目66～70のいずれか1項に記載の化合物。

(項目72)

$-\text{OR}^7$ が $-\text{OCF}_3$ または $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ である項目66～71のいずれか1項に記載の化合物。

30

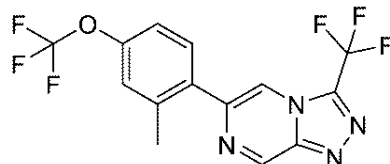
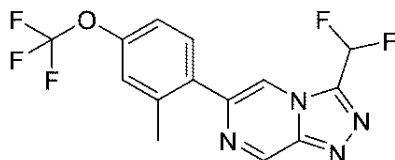
(項目73)

R^4 がメチルである項目66～72のいずれか1項に記載の化合物。

(項目74)

前記化合物が、

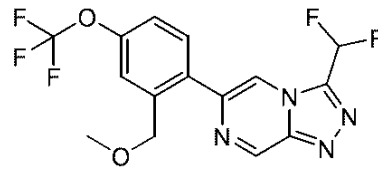
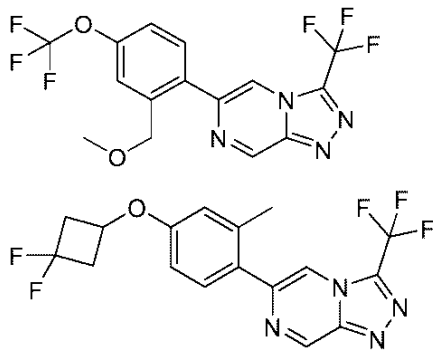
【化261-1】



40

50

【化 2 6 1 - 2】



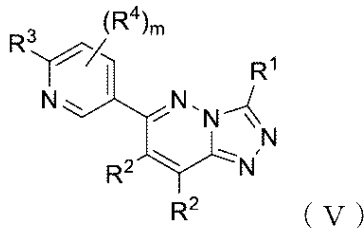
10

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 6 6 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 5)

式 (V)

【化 2 6 2】



20

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R¹ は水素、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルであり、その際、C₁ アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または -OR^c によって任意で置換され；

30

R² は独立して水素、C₁ - 6 アルキル、またはハロであり；

R³ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R⁵ によって任意で置換され；

R⁴ は C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または -C(O)N(R^d)₂ であり、その際、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R⁵ によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

40

各 R⁵ は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または -N(R^d)₂ であり；

各 R^c は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、その際、各 C₁ - 6 アルキルは 1 以上の R⁶ によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり；

各 R⁶ は独立してハロゲン、シアノ、C₃ - 8 カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃ - 8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

50

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目76)

R¹が、－OR^cによって任意で置換されたC₁－6ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換されたC₃－4カルボシクリルである項目75に記載の化合物。

(項目77)

R¹がCF₃またはCHF₂である項目75または76に記載の化合物。

(項目78)

R²が水素である項目75～77のいずれか1項に記載の化合物。

(項目79)

R³が－OR⁷である項目75～78のいずれか1項に記載の化合物。

(項目80)

R⁷が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである項目75～79のいずれか1項に記載の化合物。

(項目81)

R⁷が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである項目75～80のいずれか1項に記載の化合物。

(項目82)

R³が－OCF₃または－O－CH₂CF₃である項目75～81のいずれか1項に記載の化合物。

(項目83)

R⁴が独立してC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンである項目75～82のいずれか1項に記載の化合物。

(項目84)

R⁴がメチルである項目75～83のいずれか1項に記載の化合物。

(項目85)

R⁴がフッ化物である項目75～84のいずれか1項に記載の化合物。

(項目86)

mが1である項目75～85のいずれか1項に記載の化合物。

(項目87)

前記化合物が、

10

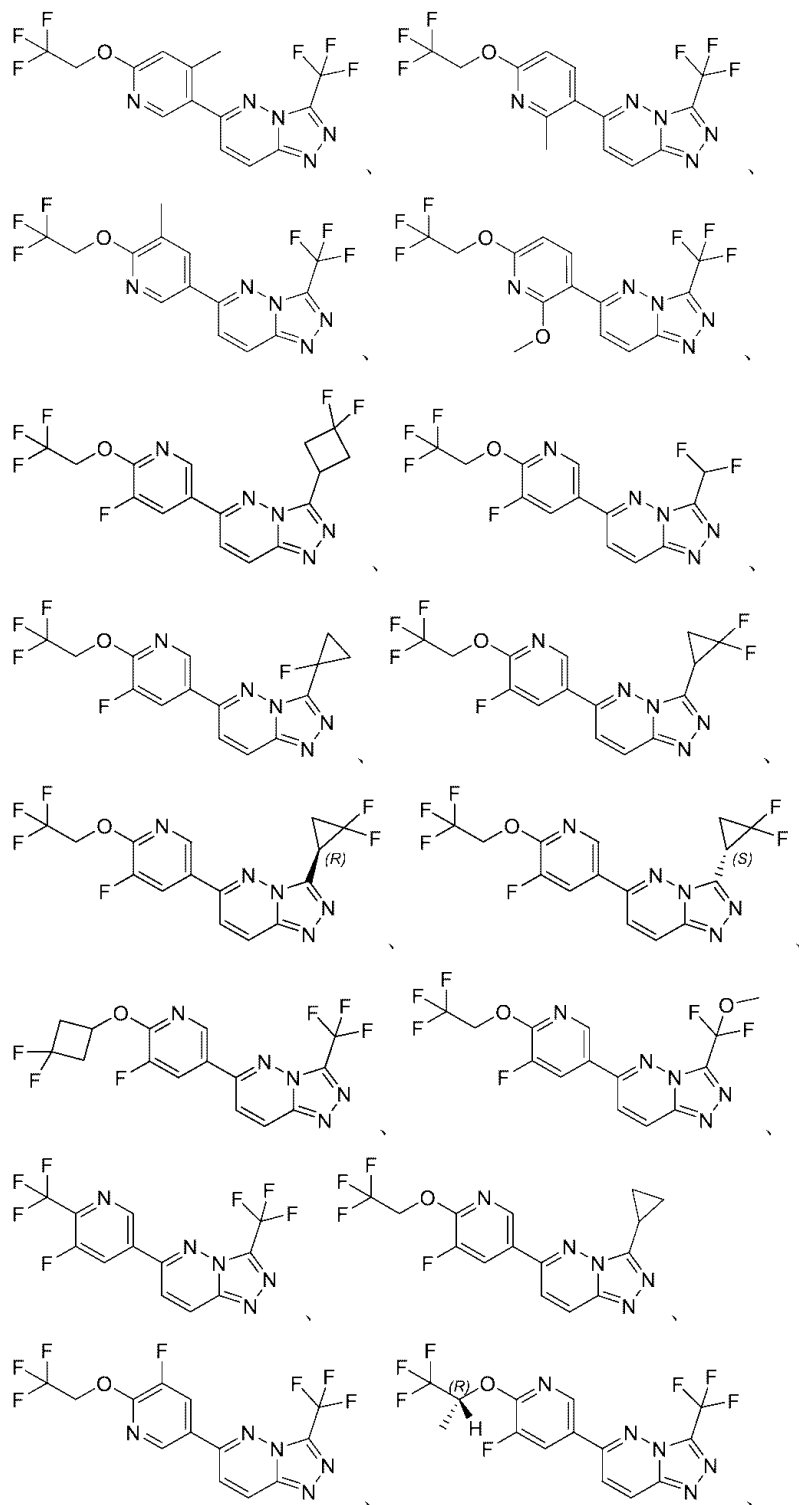
20

30

40

50

【化 2 6 3 - 1】



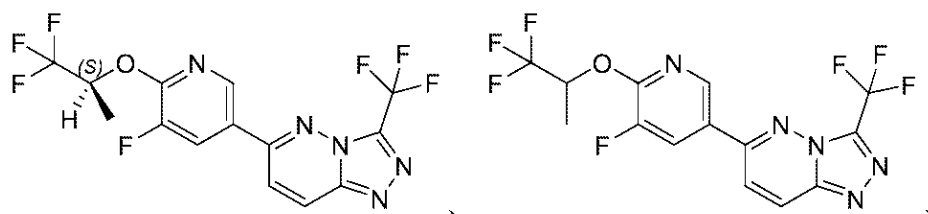
10

20

30

40

【化 2 6 3 - 2】



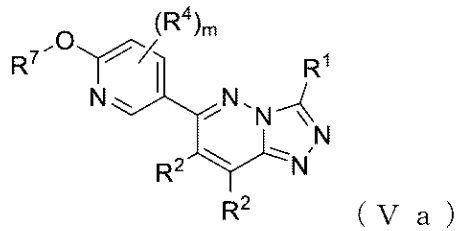
50

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 75～86 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 88)

式 (V a)

【化 264】



10

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3～8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 C_1-6 アルキル、またはハロであり；

R^4 は C_1-6 アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

20

m は 1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

30

各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 89)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_1-6 ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_3-4 カルボシクリルである項目 88 に記載の化合物。

40

(項目 90)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 88 または 89 に記載の化合物。

(項目 91)

R^2 が水素である項目 88～90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 92)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_1-6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルによって置換された C_1-6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の

50

置換基によって任意で置換された C₃ - 8 カルボシクリルである項目 88 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 93)

R⁷ が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C₁ - 6 アルキルである項目 88 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 94)

-OR⁷ が -OCF₃ または -O-CH₂CF₃ である項目 88 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 95)

R⁴ が独立して C₁ - 6 アルキル、-OR^c、またはハロゲンである項目 88 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 96)

R⁴ がメチルである項目 88 ~ 95 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 97)

R⁴ がフッ化物である項目 88 ~ 96 のいずれか 1 項に記載の化合物。

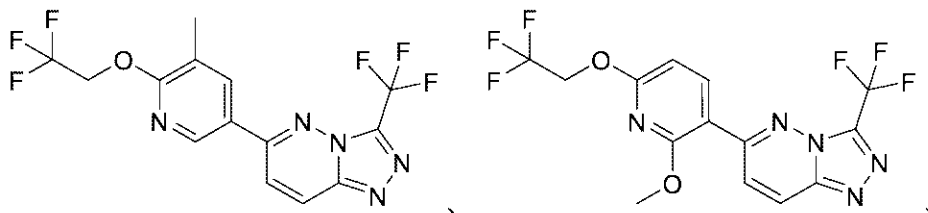
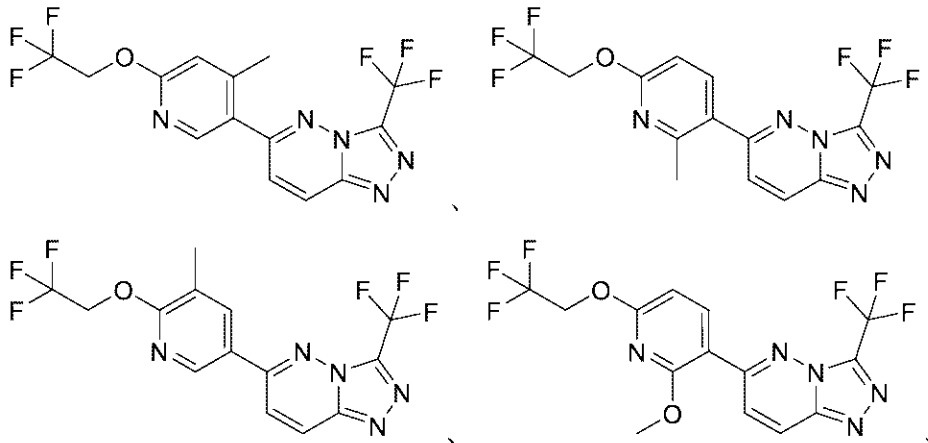
(項目 98)

m が 1 である項目 88 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 99)

前記化合物が、

【化 265-1】



10

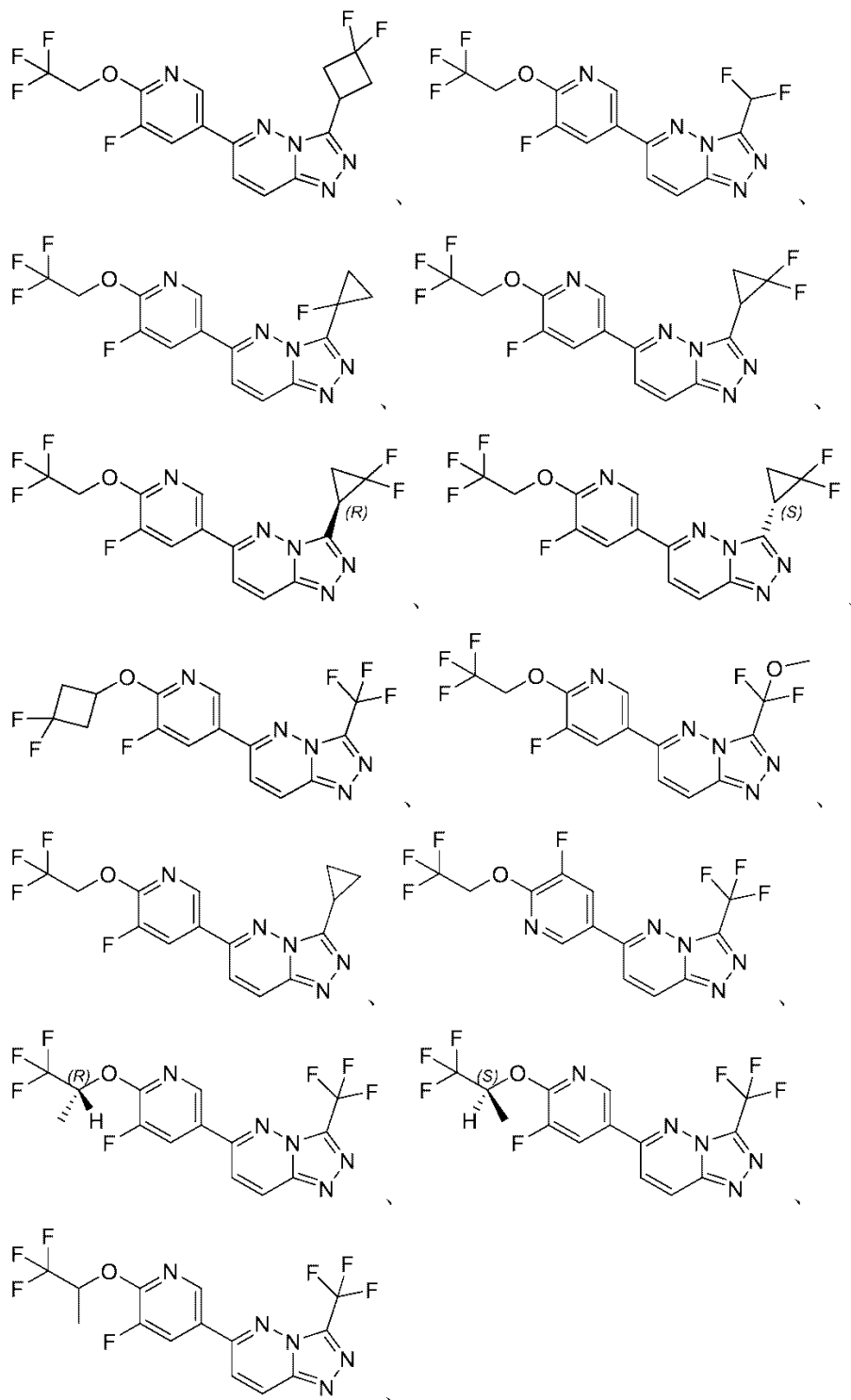
20

30

40

50

【化 2 6 5 - 2】

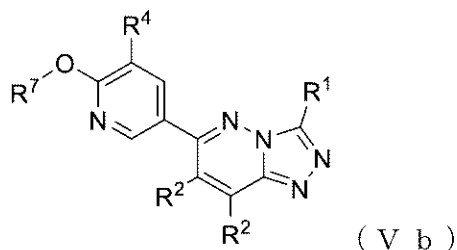


または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 8 8 ～ 9 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 0)

式 (V b)

【化 2 6 6】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 C_1-6 アルキル、またはハロであり；

R^4 はハロゲンであり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは1以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目101)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_1-6 ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換された C_3-4 カルボシクリルである項目100に記載の化合物。

(項目102)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目100または101に記載の化合物。

(項目103)

R^2 が水素である項目100～102のいずれか1項に記載の化合物。

(項目104)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_1-6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルによって置換された C_1-6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルである項目100～103のいずれか1項に記載の化合物。

(項目105)

R^7 が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換された C_1-6 アルキルである項目100～104のいずれか1項に記載の化合物。

(項目106)

$-OR^7$ が $-OCF_3$ または $-OCH_2CF_3$ である項目100～105のいずれか1項に記載の化合物。

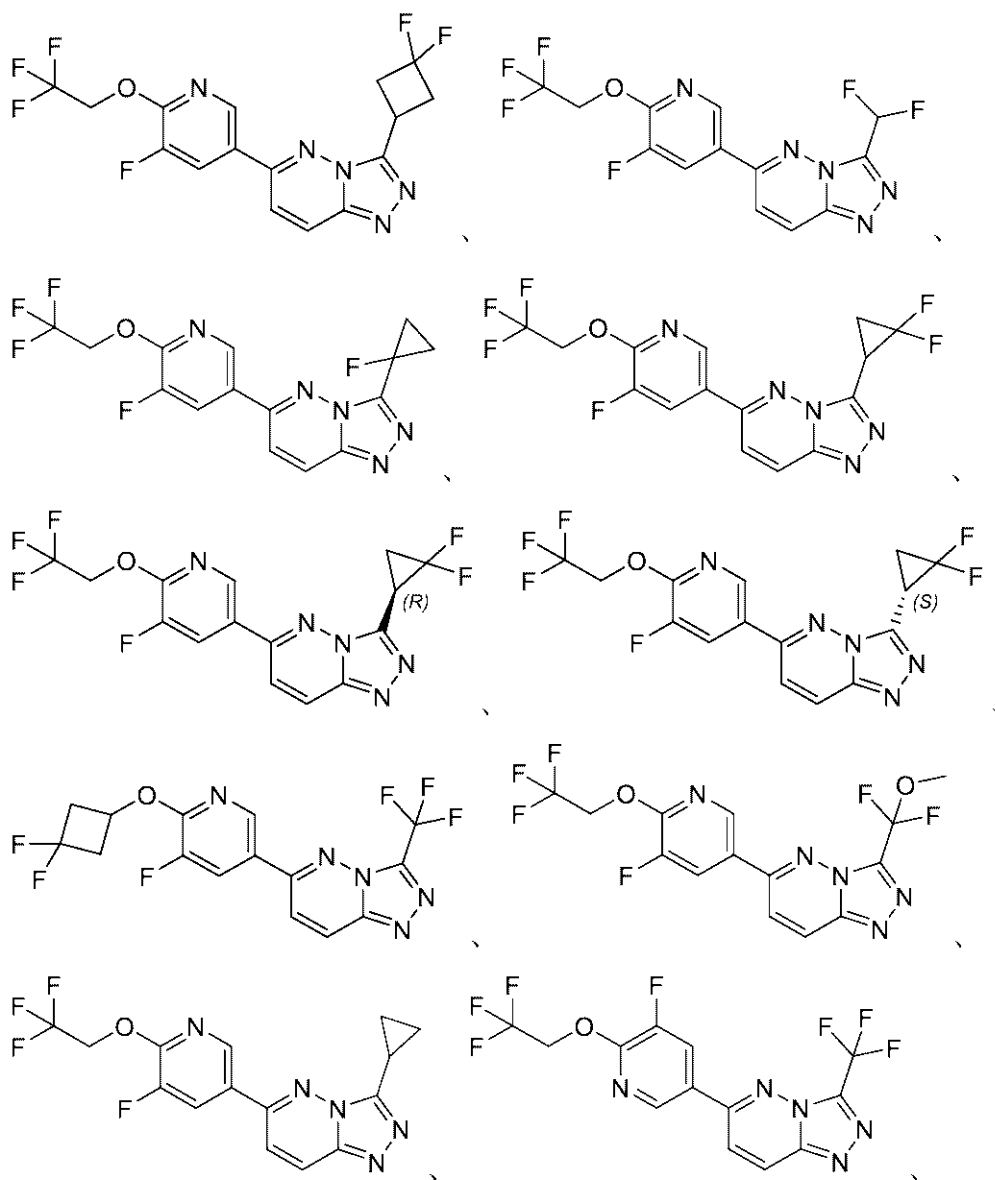
(項目 107)

R⁴がフッ化物である項目100～106のいずれか1項に記載の化合物。

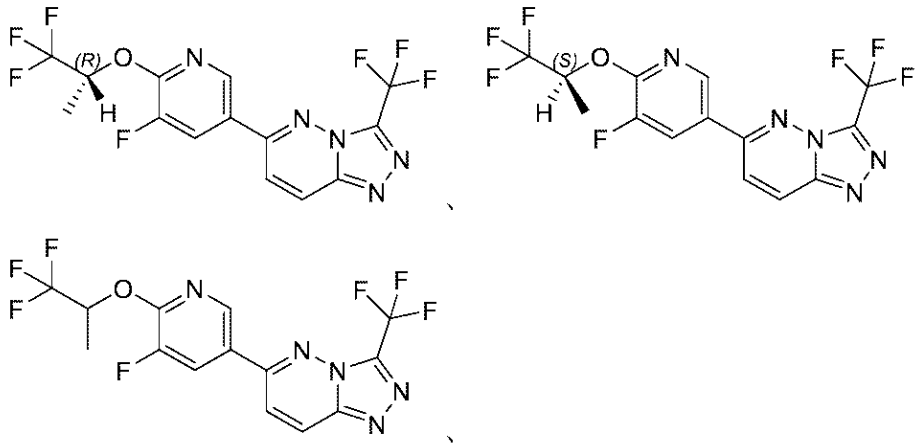
(項目 108)

前記化合物が、

【化267-1】



【化 2 6 7 - 2】



10

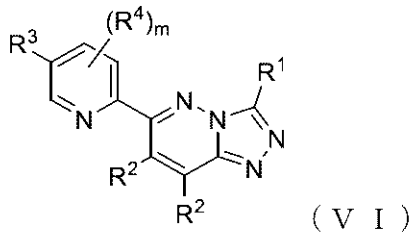
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 0 0 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 9)

式 (V I)

【化 2 6 8】

20



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

30

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 $C_1 - 6$ アルキル、またはハロであり；

R^3 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

40

m は 0、1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または $C_1 - 6$ アルキルであり、その際、各 $C_1 - 6$ アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または $C_1 - 6$ アルキルであり；

50

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 110)

R^1 が、 $-OR^C$ によって任意で置換された $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された $C_3 - 4$ カルボシクリルである項目 109 に記載の化合物。

(項目 111)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 109 または 110 に記載の化合物。

(項目 112)

R^2 が水素である項目 109 ～ 111 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 113)

R^3 が $-OR^7$ である項目 109 ～ 112 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 114)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルによって置換された $C_1 - 6$ アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルである項目 109 ～ 113 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 115)

R^7 が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキルである項目 109 ～ 114 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 116)

R^3 が $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である項目 109 ～ 115 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 117)

R^4 が独立して $C_1 - 6$ アルキル、 $-OR^C$ 、またはハロゲンである項目 109 ～ 116 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 118)

R^4 がメチルまたはフッ化物である項目 109 ～ 117 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 119)

m が 1 または 2 である項目 109 ～ 118 のいずれか 1 項に記載の化合物。

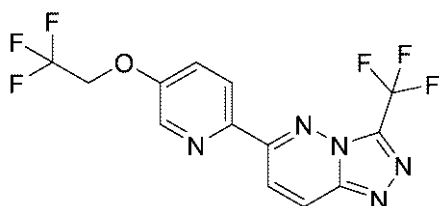
(項目 120)

m が 1 である項目 109 ～ 119 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 121)

前記化合物が、

【化 269】

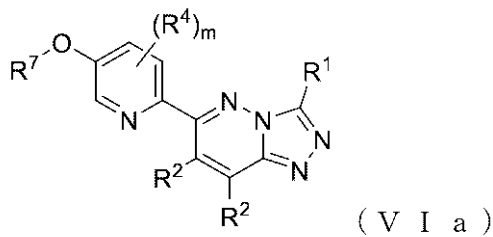


または薬学上許容できるその塩である項目 109 ～ 120 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 122)

式 (V I a)

【化 2 7 0】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 $C_1 - 6$ アルキル、またはハロであり；

R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または $C_1 - 6$ アルキルであり、その際、各 $C_1 - 6$ アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または $C_1 - 6$ アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 1 2 3)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された $C_3 - 4$ カルボシクリルである項目 1 2 2 に記載の化合物。

(項目 1 2 4)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 1 2 2 または 1 2 3 に記載の化合物。

(項目 1 2 5)

R^2 が水素である項目 1 2 2 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 6)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルによって置換された $C_1 - 6$ アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルである項目 1 2 2 ～ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 7)

R⁷が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである項目122～126のいずれか1項に記載の化合物。

(項目128)

－OR⁷が－OCF₃または－OCH₂CF₃である項目122～127のいずれか1項に記載の化合物。

(項目129)

R⁴が独立してC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンである項目122～128のいずれか1項に記載の化合物。

(項目130)

R⁴がメチルまたはフッ化物である項目122～129のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目131)

mが1または2である項目122～130のいずれか1項に記載の化合物。

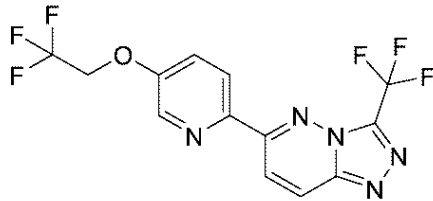
(項目132)

mが1である項目122～131のいずれか1項に記載の化合物。

(項目133)

前記化合物が、

【化271】



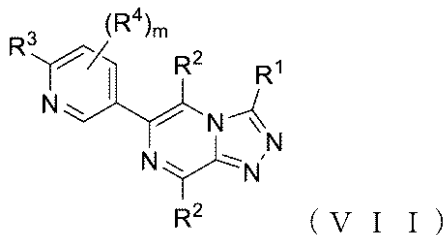
20

または薬学上許容できるその塩である項目122～132のいずれか1項に記載の化合物。

(項目134)

式(VII)

【化272】



30

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R¹は水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₃－8カルボシクリル、フェニル、
O－フェニルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₃－8カルボ
シクリル、フェニル、またはO－フェニルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル
、または－OR^cによって任意で置換され；

40

R²は独立して水素、C₁－6アルキル、またはハロであり；

R³はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環
のヘテロシクリル、－OR⁷、－N(R^d)₂、－C(O)R^c、－C(O)OR^c、ま
たは－C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、
または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

R⁴はC₁－6アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C₃－8カルボシクリル、3～8員環
のヘテロシクリル、－OR^c、－N(R^d)₂、－C(O)R^c、－C(O)OR^c、ま
たは－C(O)N(R^d)₂であり、その際、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリ

50

ル、または3～8員環のヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；

mは0、1または2であり；

各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁－6アルキル、C₃－8カルボシクリル、3～8員環のヘテロシクリル、－OR^c、－C(O)N(R^d)₂、－SO₂R^c、－SO₂OR^c、－SO₂N(R^d)₂、－NR^dC(O)(R^c)、または－N(R^d)₂であり；

各R^cは独立して水素またはC₁－6アルキルであり、その際、各C₁－6アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；

各R^dは独立して水素またはC₁－6アルキルであり；

各R⁶は独立してハロゲン、シアノ、C₃－8カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、C₃－8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R⁷はC₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁－6アルキルまたはC₃－8カルボシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目135)

R¹が、水素、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルであり、その際、C₁アルキル、C₁－6ハロアルキル、またはC₃－8カルボシクリルが1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または－OR^cによって任意で置換される項目134に記載の化合物。

(項目136)

R¹がCF₃またはCHF₂である項目134または135に記載の化合物。

(項目137)

R²が水素である項目134～136のいずれか1項に記載の化合物。

(項目138)

R³が－OR⁷である項目134～137のいずれか1項に記載の化合物。

(項目139)

R⁷が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₁－6アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルによって置換されたC₁－6アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換されたC₃－8カルボシクリルである項目134～138のいずれか1項に記載の化合物。

(項目140)

R⁷が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁－6アルキルである項目134～139のいずれか1項に記載の化合物。

(項目141)

R³が－OCF₃または－O－CH₂CF₃である項目134～140のいずれか1項に記載の化合物。

(項目142)

R⁴が独立してC₁－6アルキル、－OR^c、またはハロゲンである項目134～141のいずれか1項に記載の化合物。

(項目143)

R⁴がメチルまたはフッ化物である項目134～142のいずれか1項に記載の化合物。

(項目144)

mが1または2である項目134～143のいずれか1項に記載の化合物。

(項目145)

mが1である項目134～144のいずれか1項に記載の化合物。

(項目146)

前記化合物が、

10

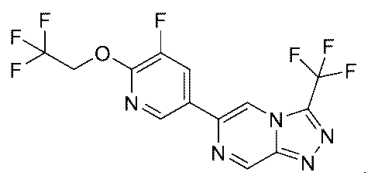
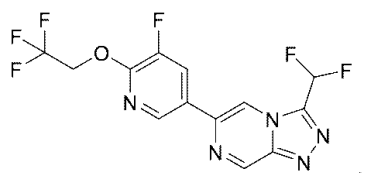
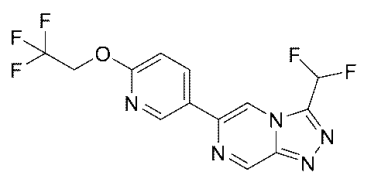
20

30

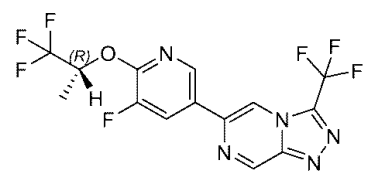
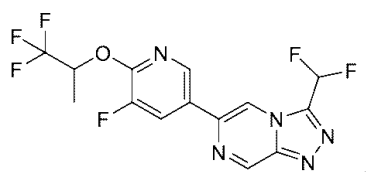
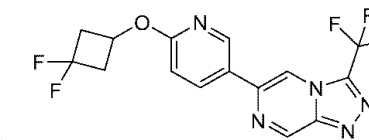
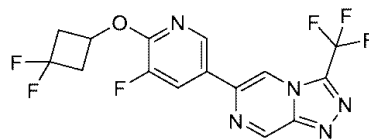
40

50

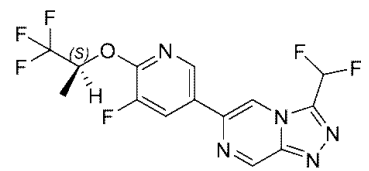
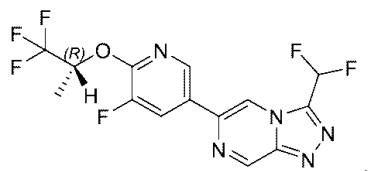
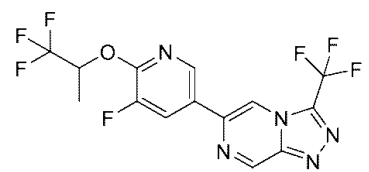
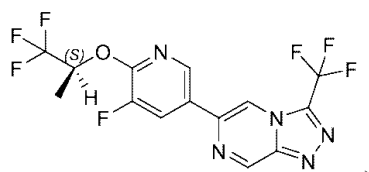
【化 2 7 3】



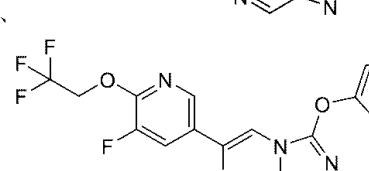
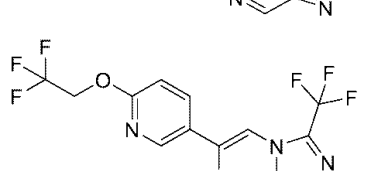
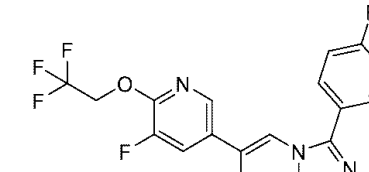
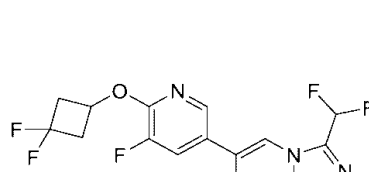
10



20



30



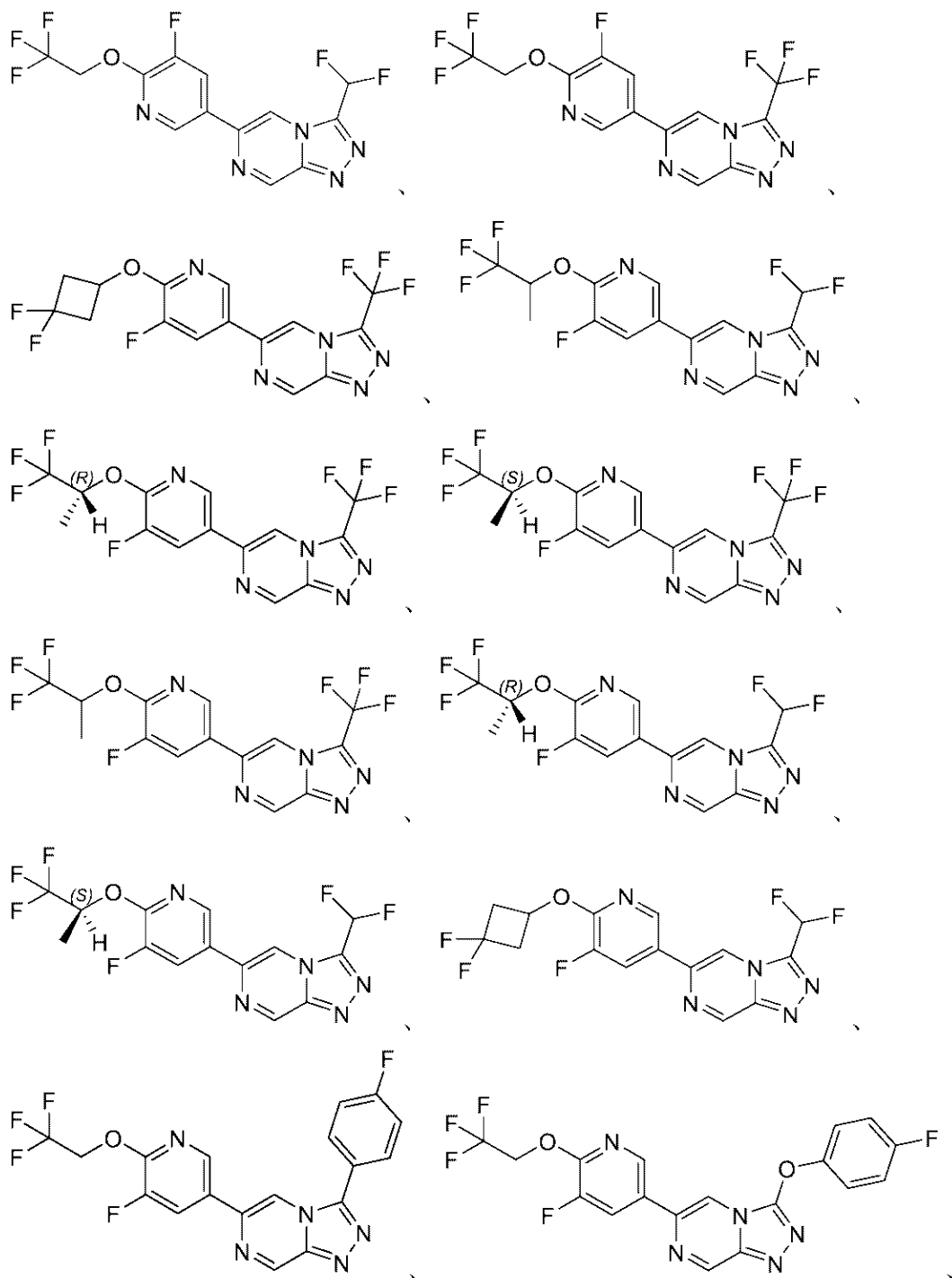
40

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 3 4 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 7)

前記化合物が、

【化 2 7 4】



10

20

30

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 3 4 ~ 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

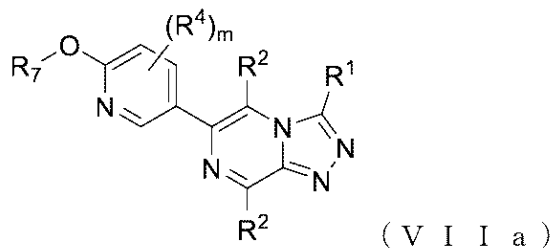
40

(項目 1 4 8)

式 (V I I a)

50

【化 2 7 5】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロ、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 $C_1 - 6$ アルキル、またはハロであり；

R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルは 1 以上の R^5 によって任意で置換され；

m は 0、1 または 2 であり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、3 ～ 8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または $C_1 - 6$ アルキルであり、その際、各 $C_1 - 6$ アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または $C_1 - 6$ アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 $C_3 - 8$ カルボシクリル、または 3 ～ 8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルであり、その際、 $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_3 - 8$ カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 1 4 9)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された $C_1 - 6$ ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された $C_3 - 4$ カルボシクリルである項目 1 4 8 に記載の化合物。

(項目 1 5 0)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 1 4 8 または 1 4 9 に記載の化合物。

(項目 1 5 1)

R^2 が水素である項目 1 4 8 ～ 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 2)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_1 - 6$ アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルによって置換された $C_1 - 6$ アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された $C_3 - 8$ カルボシクリルである項目 1 4 8 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 3)

R⁷が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換されたC₁ - 6アルキルである項目148～152のいずれか1項に記載の化合物。

(項目154)

-OR⁷が-OCF₃または-O-CH₂CF₃である項目148～153のいずれか1項に記載の化合物。

(項目155)

R⁴が独立してC₁ - 6アルキル、-OR^c、またはハロゲンである項目148～154のいずれか1項に記載の化合物。

(項目156)

R⁴がメチルまたはフッ化物である項目148～155のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目157)

mが1または2である項目148～156のいずれか1項に記載の化合物。

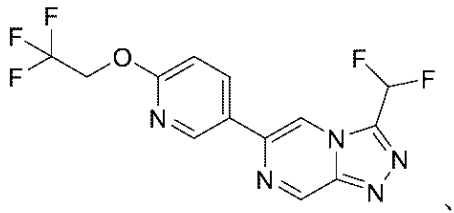
(項目158)

mが1である項目148～157のいずれか1項に記載の化合物。

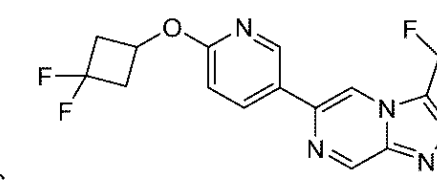
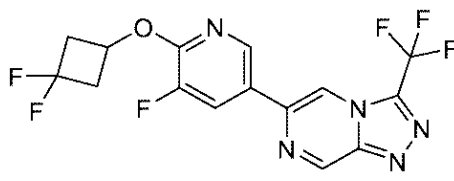
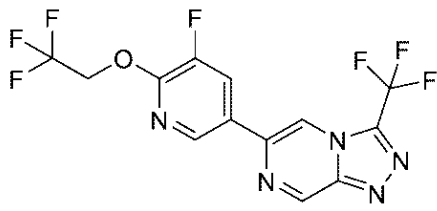
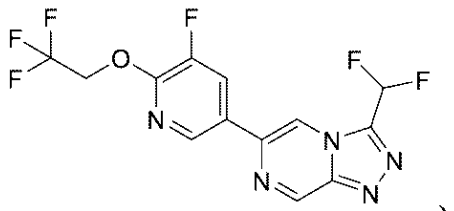
(項目159)

前記化合物が、

【化276-1】



20

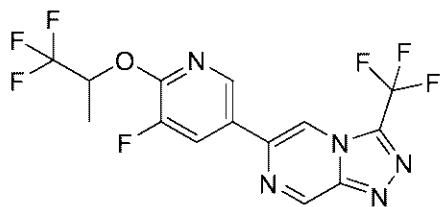
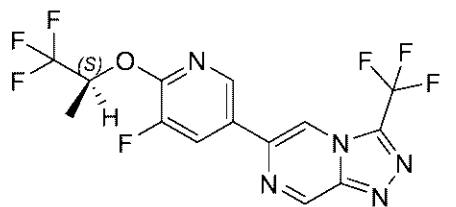
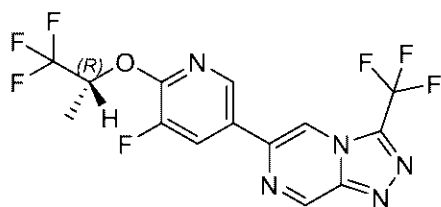
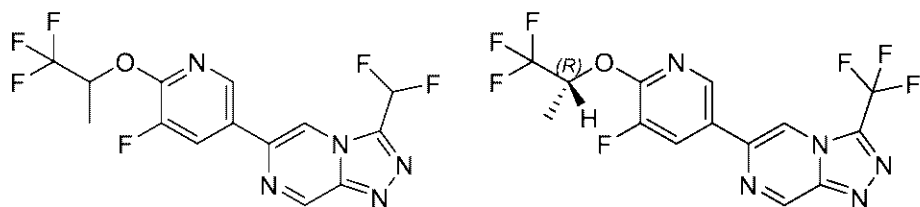


30

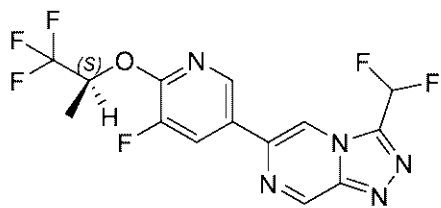
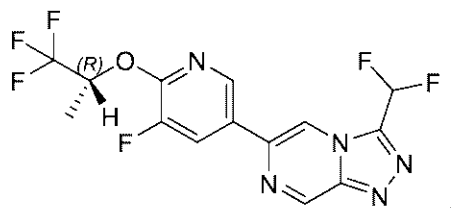
40

50

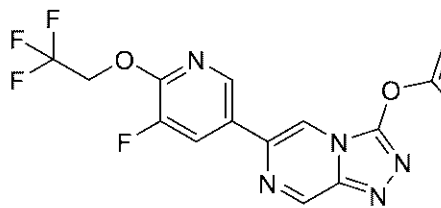
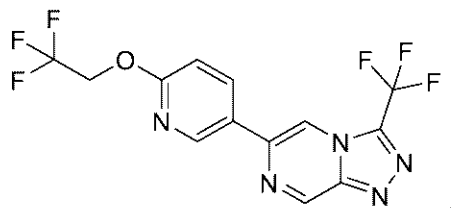
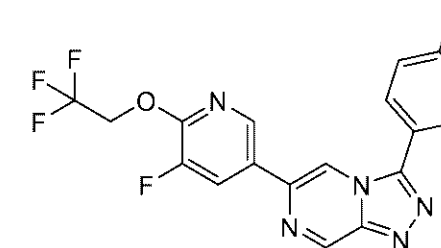
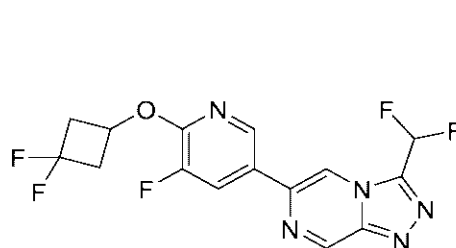
【化 2 7 6 - 2】



10



20



30

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 4 8 ~ 1 5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

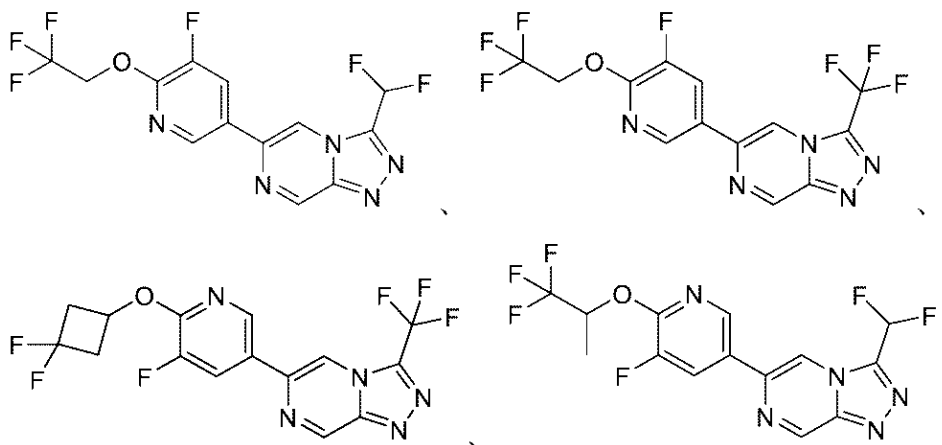
(項目 1 6 0)

前記化合物が、

40

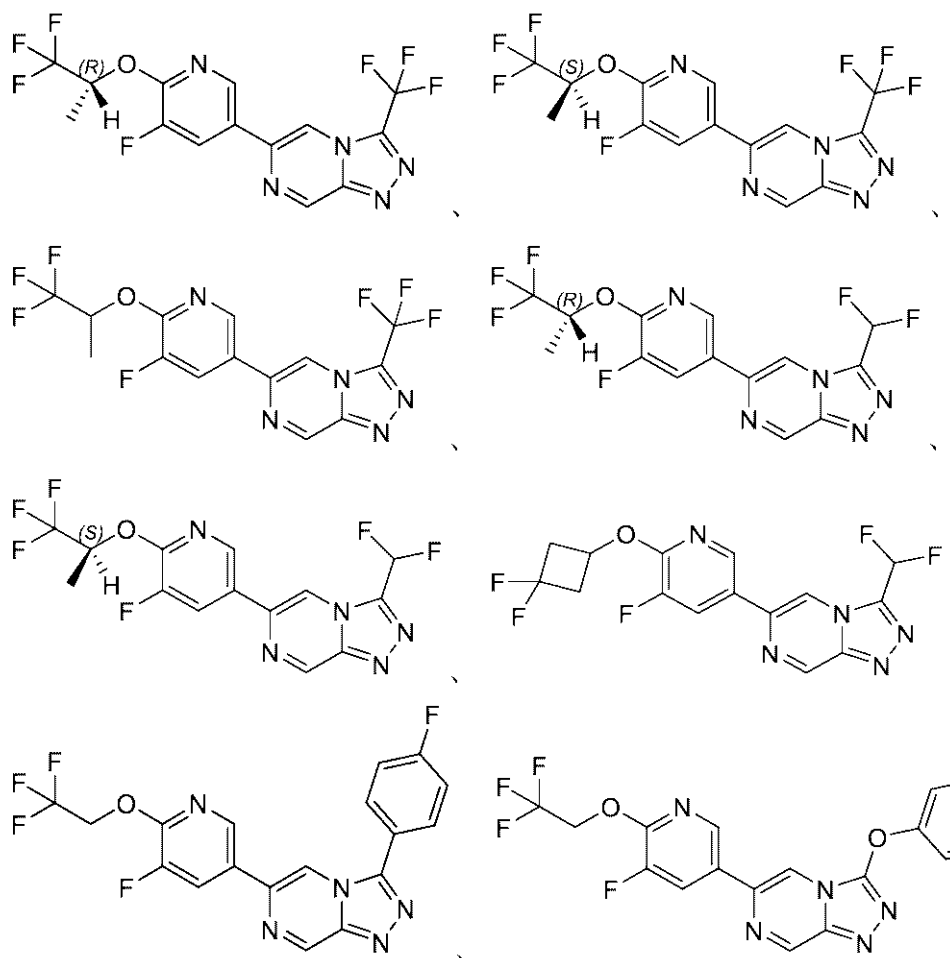
50

【化 2 7 7 - 1】



10

【化 2 7 7 - 2】



20

30

40

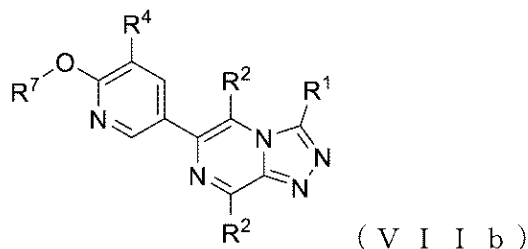
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 4 8 ~ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 1)

式 (V I I b)

50

【化 2 7 8】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロ、3～8 員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^2 は独立して水素、 C_1-6 アルキル、またはハロであり；

R^4 はハロゲンであり；

各 R^5 は独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 カルボシクリル、3～8 員環のヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは 1 以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^d は独立して水素または C_1-6 アルキルであり；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または 3～8 員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは 1 以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは 1 以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目 1 6 2)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_1-6 ハロアルキルまたは 1 もしくは 2 のハロゲンによって任意で置換された C_3-4 カルボシクリルである項目 1 6 1 に記載の化合物。

(項目 1 6 3)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目 1 6 1 または 1 6 2 に記載の化合物。

(項目 1 6 4)

R^2 が水素である項目 1 6 1～1 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 5)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_1-6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルによって置換された C_1-6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルである項目 1 6 1～1 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6 6)

R^7 が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C_1-6 アルキルである項目 1 6 1～1 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

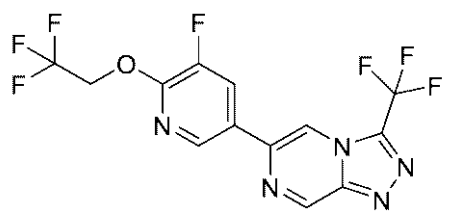
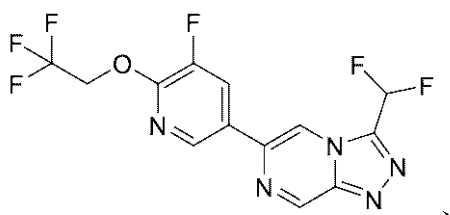
(項目 1 6 7)

$-OR^7$ が $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である項目 1 6 1～1 6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

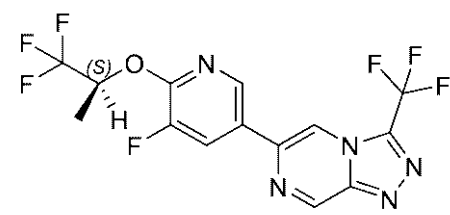
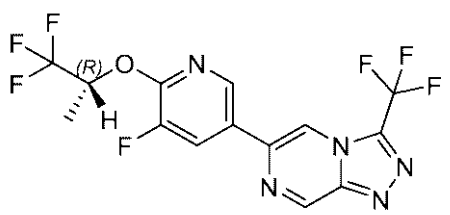
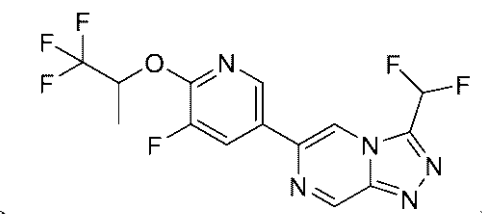
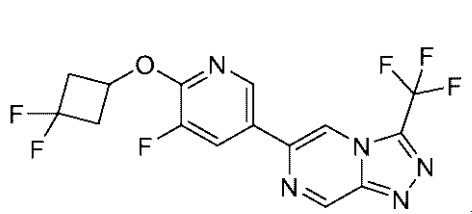
(項目 1 6 8)

R⁴がフッ化物である項目 1 6 1～1 6 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

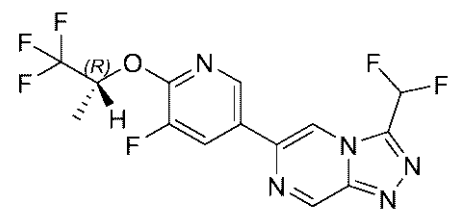
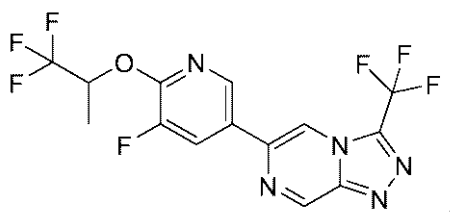
(項目 1 6 9)

前記化合物が、【化 2 7 9】

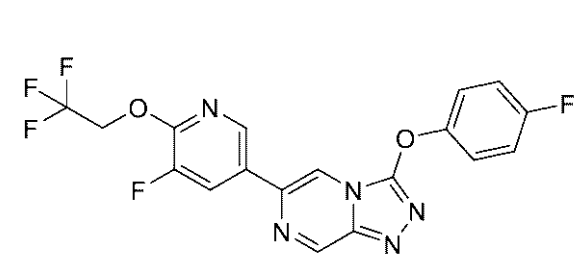
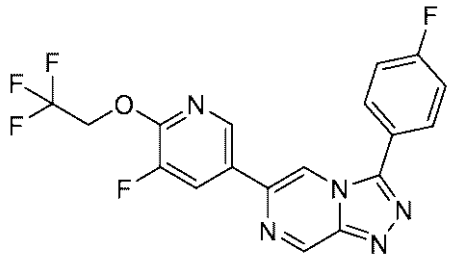
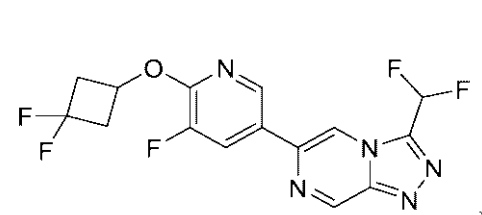
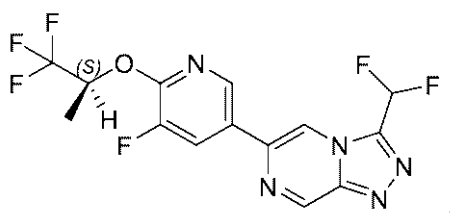
10



20



30



40

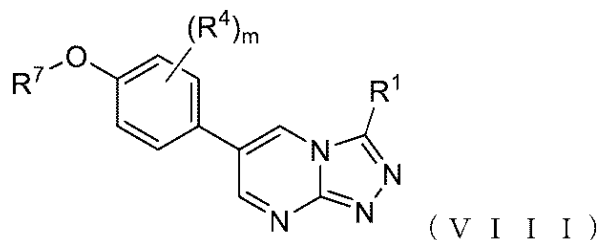
または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 6 1～1 6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7 0)

式 (V I I I)

50

【化 280】



の化合物または薬学上許容できるその塩であって、
式中、

R^1 は水素、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_3-8 カルボシクリルは1以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され；

R^4 は C_1-6 アルキル、 $-OR^c$ 、またはハロゲンであり；

m は0、1、または2であり；

各 R^c は独立して水素または C_1-6 アルキルであり、その際、各 C_1-6 アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；

各 R^6 は独立してハロゲン、シアノ、 C_3-8 カルボシクリル、または3～8員環のヘテロシクリルであり；その際、 C_3-8 カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノによって任意で置換され；且つ

R^7 は C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルであり、その際、 C_1-6 アルキルまたは C_3-8 カルボシクリルは1以上の R^6 によって任意で置換される、前記化合物または薬学上許容できるその塩。

(項目171)

R^1 が、 $-OR^c$ によって任意で置換された C_1-6 ハロアルキルまたは1もしくは2のハロゲンによって任意で置換された C_3-4 カルボシクリルである項目170に記載の化合物。

(項目172)

R^1 が CF_3 または CHF_2 である項目170または171に記載の化合物。

(項目173)

R^7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_1-6 アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルによって置換された C_1-6 アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される1、2、もしくは3の置換基によって任意で置換された C_3-8 カルボシクリルである項目170～172のいずれか1項に記載の化合物。

(項目174)

R^7 が、1、2、または3のハロゲンによって任意で置換された C_1-6 アルキルである項目170～173のいずれか1項に記載の化合物。

(項目175)

$-OR^7$ が $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である項目170～174のいずれか1項に記載の化合物。

(項目176)

R^4 がフッ化物である項目170～175のいずれか1項に記載の化合物。

(項目177)

R^4 がメチルである項目170～176のいずれか1項に記載の化合物。

(項目178)

m が0である項目170～177のいずれか1項に記載の化合物。

(項目179)

10

20

30

40

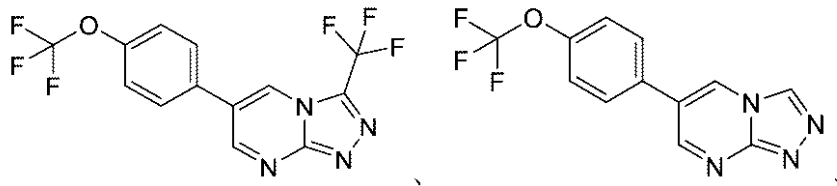
50

mが1である項目170～178のいずれか1項に記載の化合物。

(項目180)

前記化合物が、

【化281】



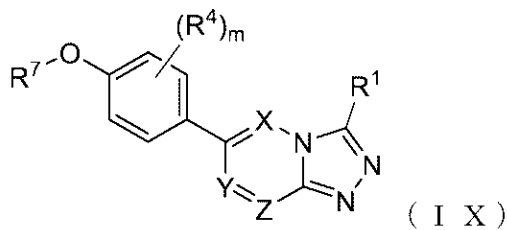
10

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目170～179のいずれか1項に記載の化合物。

(項目181)

式(I X)

【化282】



20

の化合物または薬学上許容できるその塩であって、

式中、

X、Y、及びZの1つがNであり、且つ他の2つがCR2であり、

R1は水素、C1アルキル、C1-6ハロアルキル、またはC3-8カルボシクリルであり、その際、C1アルキル、C1-6ハロアルキル、またはC3-8カルボシクリルは1

以上のハロ、3～8員環のヘテロシクリル、または-O RCによって任意で置換され；
R2の一方が水素であり、且つ他方のR2がC1-6アルキル、ハロゲン、-C(O)O
(RC)、-C(O)N(Rd)2、-NRdC(O)(RC)、または-N(Rd)2
から選択され；その際、前記C1-6アルキルは-O(Rd)によって任意で置換され；
各Rdは独立して水素またはC1-6アルキルであり；

30

R4はC1-6アルキル、-ORC、またはハロゲンであり；

mは0、1、または2であり；

各RCは独立して水素またはC1-6アルキルであり、その際、各C1-6アルキルは1
以上のR6によって任意で置換され；

各R6は独立してハロゲン、シアノ、C3-8カルボシクリル、または3～8員環のヘテ
ロシクリルであり；その際、C3-8カルボシクリルは1以上のハロゲンまたはシアノに
によって任意で置換され；且つ

40

R7はC1-6アルキルまたはC3-8カルボシクリルであり、その際、C1-6アルキ
ルまたはC3-8カルボシクリルは1以上のR6によって任意で置換される、前記化合物
または薬学上許容できるその塩。

(項目182)

XがNであり、Y及びZがCR2である項目181に記載の化合物。

(項目183)

YがNであり、且つX及びZがCR2である項目182に記載の化合物。

(項目184)

R1が、-ORCによって任意で置換されたC1-6ハロアルキルまたは1もしくは2
のハロゲンによって任意で置換されたC3-4カルボシクリルである項目181～183

50

のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 185)

R_1 が CF_3 または CHF_2 である項目 181～184 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 186)

R_7 が、ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{1-6} アルキル；ハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルによって置換された C_{1-6} アルキル；またはハロゲンもしくはシアノから選択される 1、2、もしくは 3 の置換基によって任意で置換された C_{3-8} カルボシクリルである項目 181～185 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 187)

R_7 が、1、2、または 3 のハロゲンによって任意で置換された C_{1-6} アルキルである項目 181～186 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 188)

$-OR_7$ が $-OCF_3$ または $-O-CH_2CF_3$ である項目 181～187 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 189)

R_4 がフッ化物である項目 181～188 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 190)

R_4 がメチルである項目 181～189 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 191)

m が 0 である項目 181～190 のいずれか 1 項に記載の化合物。

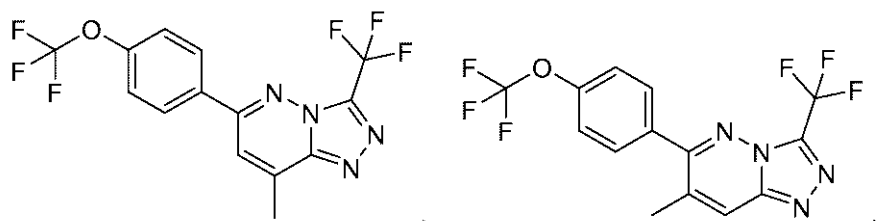
(項目 192)

m が 1 である項目 181～191 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 193)

前記化合物が、

【化 283-1】



10

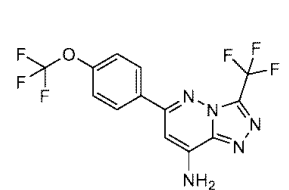
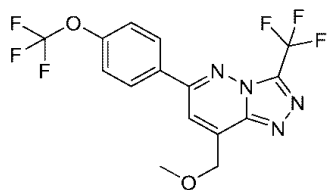
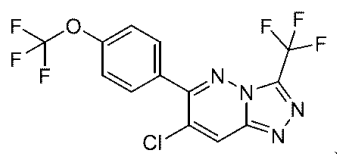
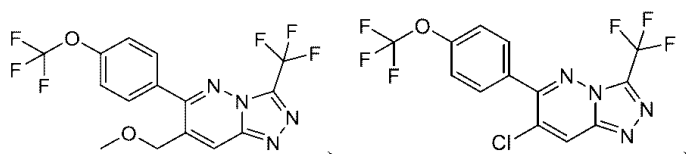
20

30

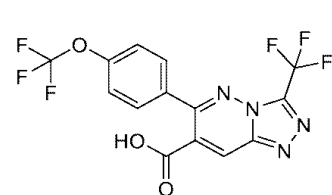
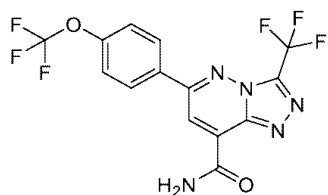
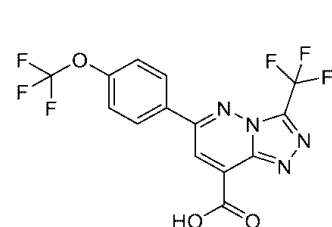
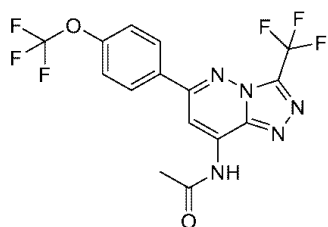
40

50

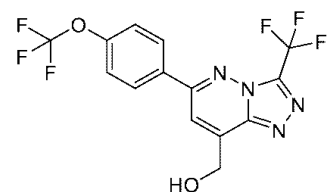
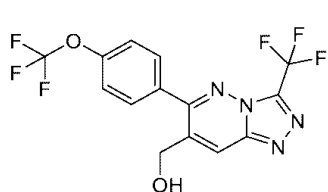
【化 2 8 3 - 2】



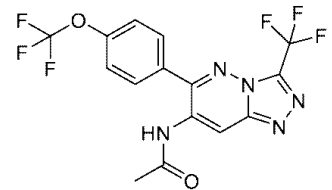
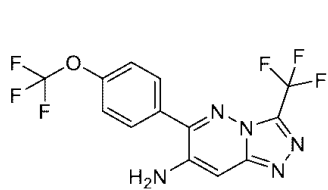
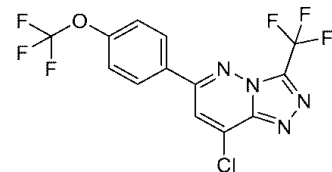
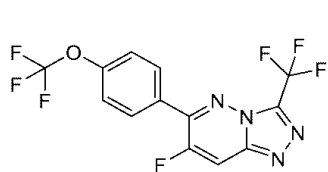
10



20



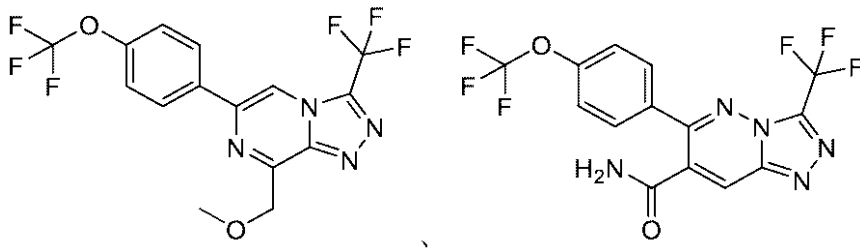
30



40

50

【化 2 8 3 - 3】



または薬学上許容できるそれらの塩から選択される項目 1 8 1 ～ 1 9 2 のいずれか 1 項に
記載の化合物。

(項目 1 9 4)

化合物であって、

10

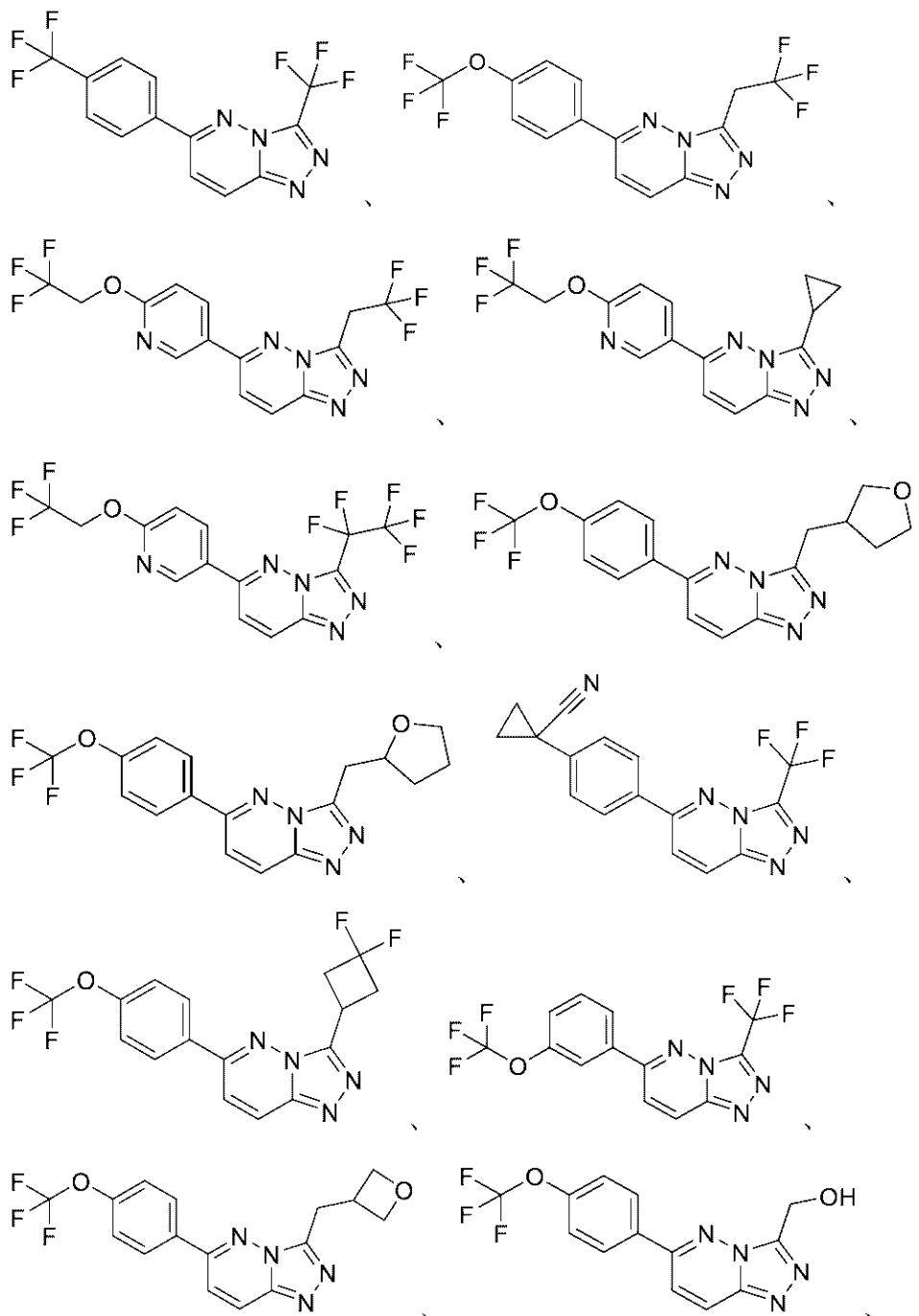
20

30

40

50

【化 2 8 4 - 1】



10

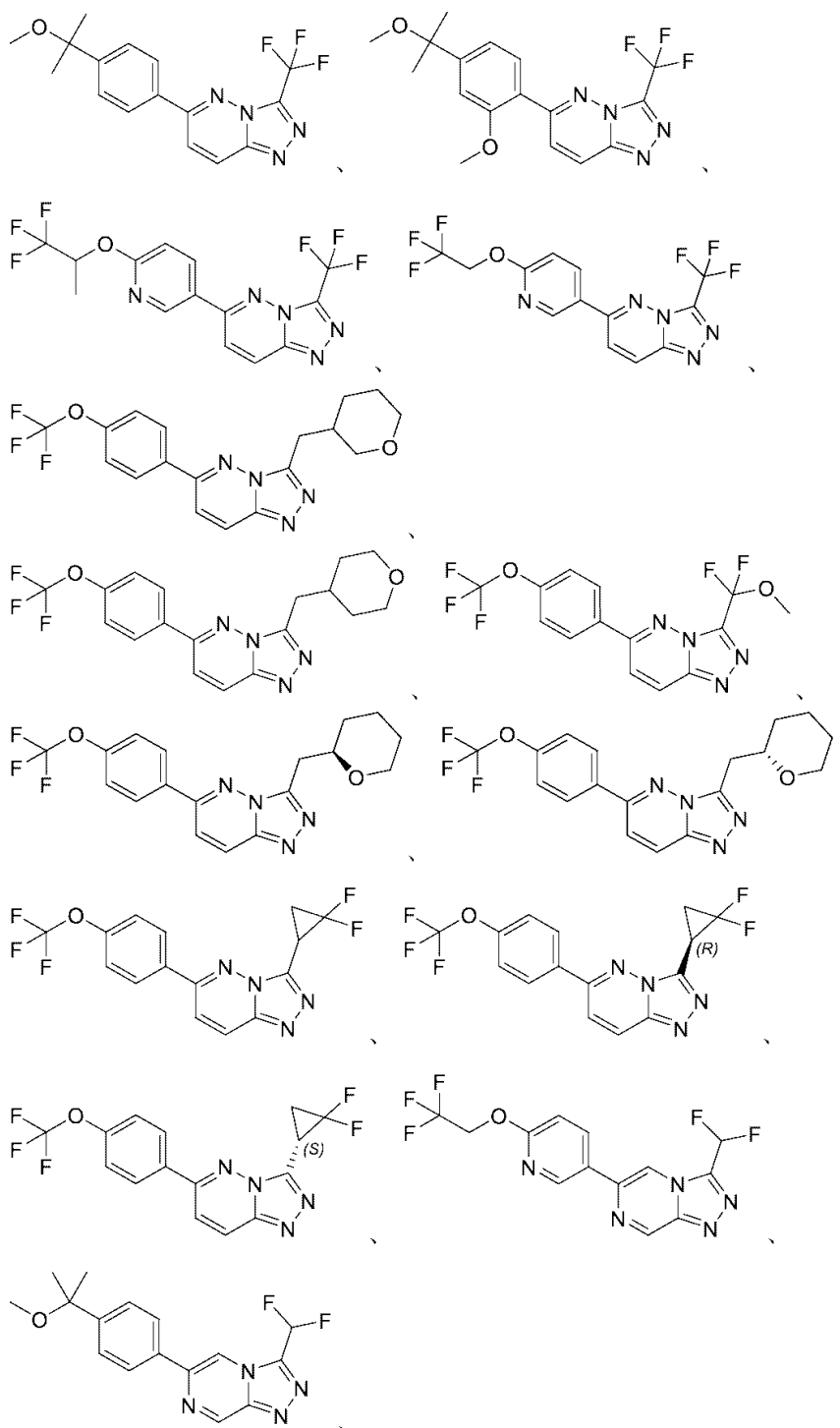
20

30

40

50

【化 2 8 4 - 2】



10

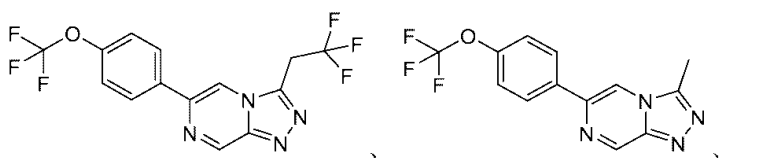
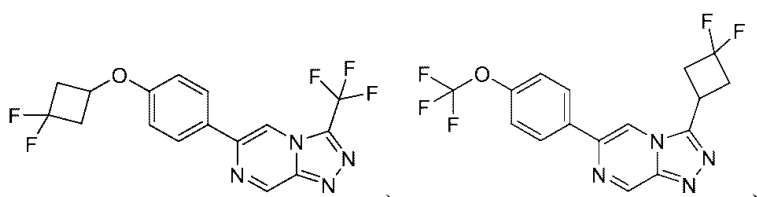
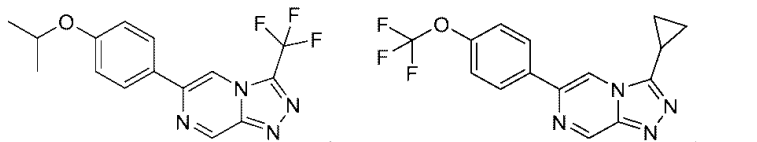
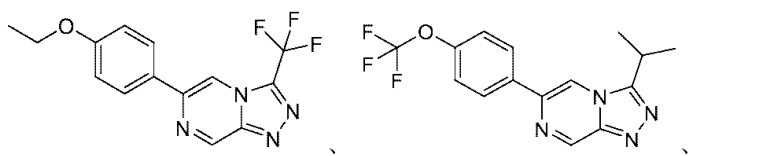
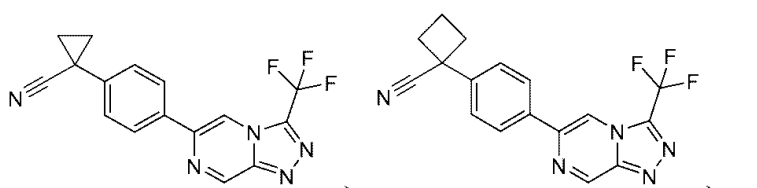
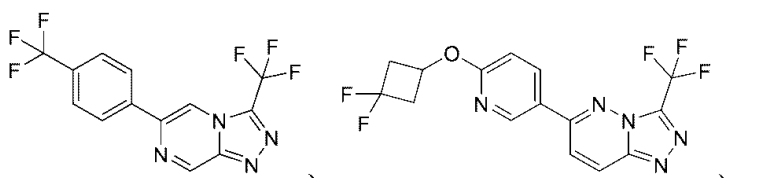
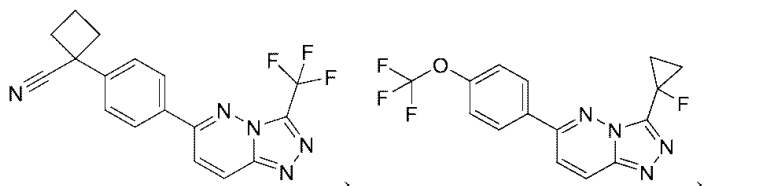
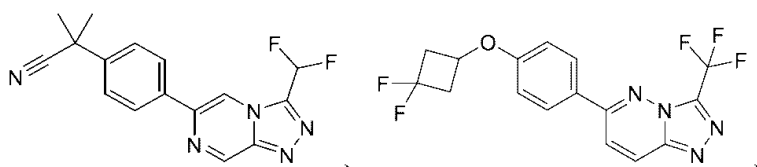
20

30

40

50

【化 2 8 4 - 3】



10

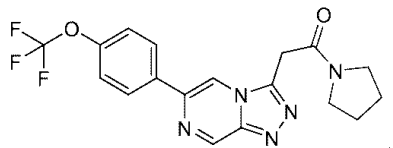
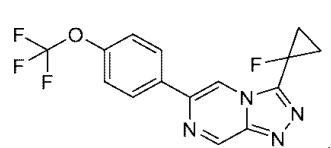
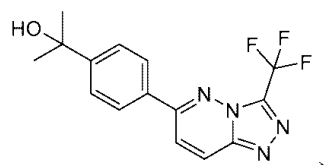
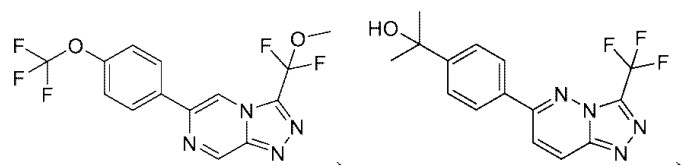
20

30

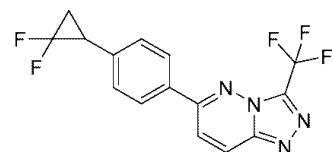
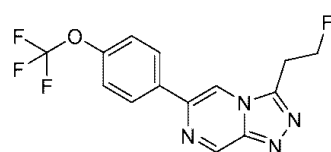
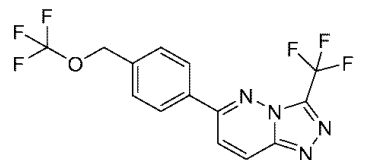
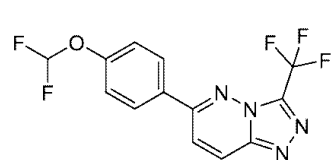
40

50

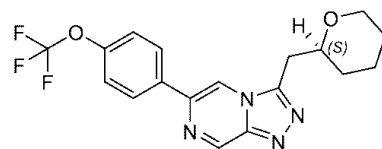
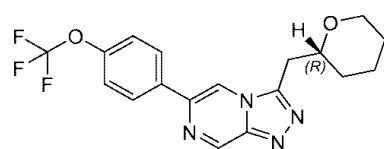
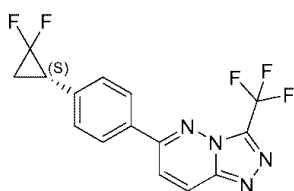
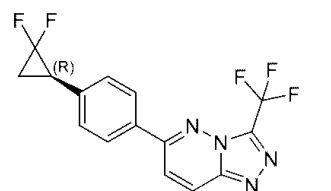
【化 2 8 4 - 4】



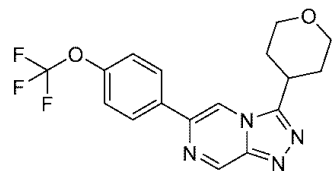
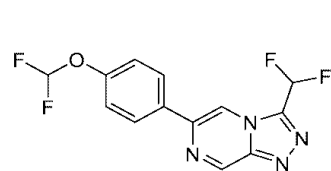
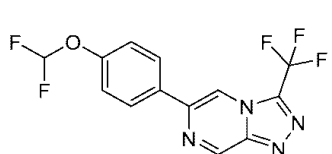
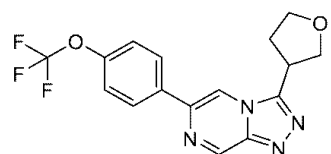
10



20



30



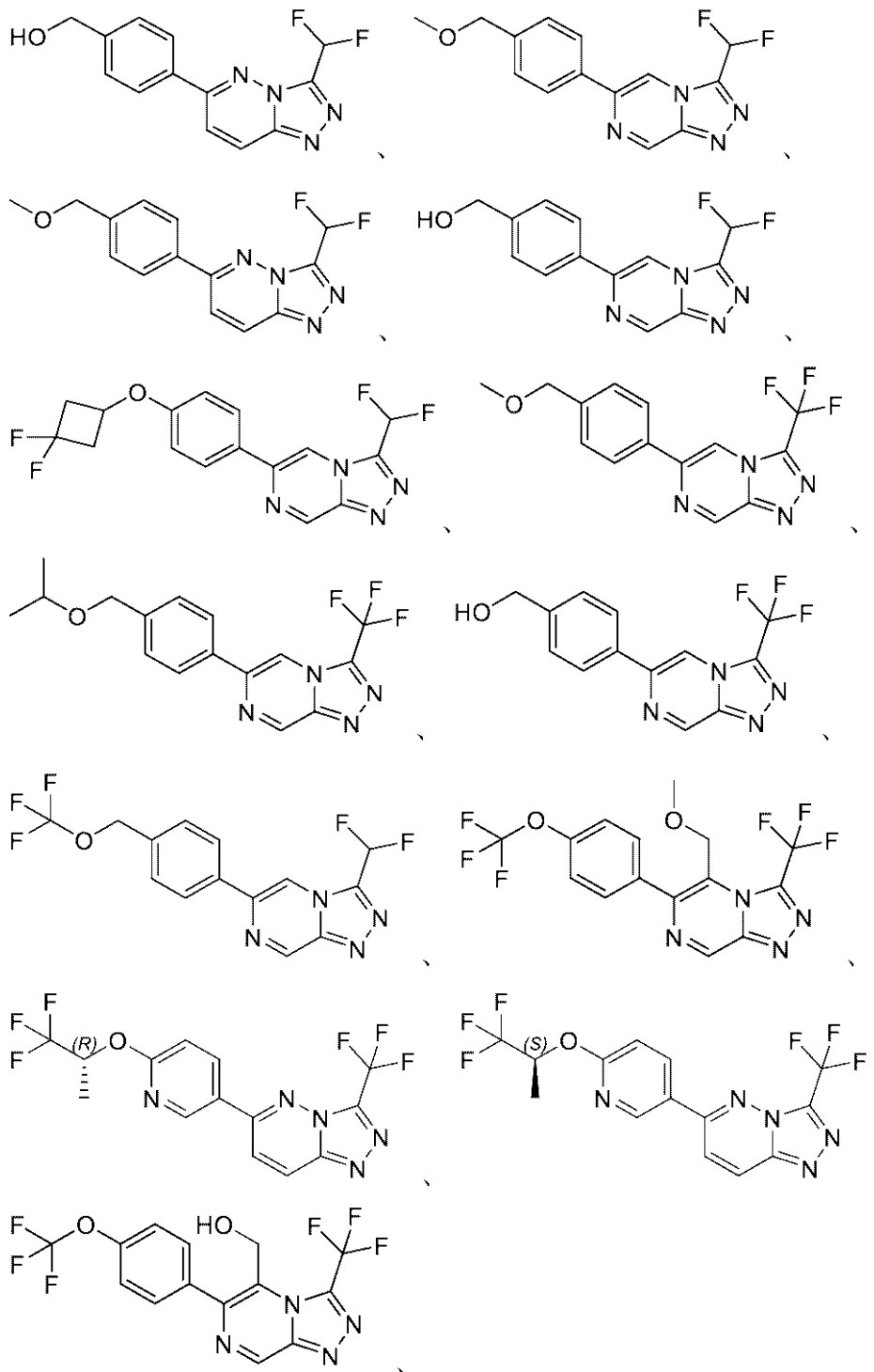
40

50

The image displays 12 chemical structures, which are enantiomers of 1,2,4-triazole-5-carboxamide derivatives. These structures are arranged in a 4x3 grid. Each structure features a 1,2,4-triazole ring system with a carboxamide group (-CONH2) at the 5-position. The triazole ring is substituted at the 3-position with various groups, including a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group with a trifluoromethyl group at the 2-position, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group with a trifluoromethyl group at the 2-position and a trifluoromethyl group at the 4-position, a 4-(trifluoromethyl)phenyl group with a trifluoromethyl group at the 2-position and a trifluoromethyl group at the 4-position, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group with a trifluoromethyl group at the 2-position and a trifluoromethyl group at the 4-position. The structures are labeled with their respective enantiomeric forms: (R), (S), and (R,S).

40

【化 2 8 4 - 6】



から選択される前記化合物または薬学上許容できるそれらの塩。

(項目 1 9 5)

項目 2 2 ～ 1 9 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学上許容できるその塩と薬学上許容できるキャリアとを含む医薬組成物。

(項目 1 9 6)

神経障害または精神障害を治療する方法であって、前記方法がそれを必要とする対象に項目 2 2 ～ 1 9 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学上許容できるその塩または項目 1 9 5 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0201】

本明細書で一般的に記載されているように、本発明は、本明細書に記載されている疾患、障害または状態、たとえば、正常ではない遅延ナトリウム電流（INaL）のようなナトリウムイオンチャネルの異常な機能に関連する疾患、障害または状態を予防する及び／または治療するのに有用な化合物及び組成物を提供する。例となる疾患、障害または状態にはてんかんまたはてんかん症候群が挙げられる。

【0202】

定義

化学的定義

特定の官能基及び化学用語の定義は以下でさらに詳細に記載されている。化学元素は、C A S version、Handbook of Chemistry and Physics、75th Ed. の表紙裏の元素の周期律表に従って特定し、特定の官能基は本明細書に記載されているように一般に定義される。さらに、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能部分及び反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; ならびに Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 に記載されている。

【0203】

本明細書に記載されている化合物は1以上の不斉中心を含むことができるので、種々の異性体形態、たとえば、エナンチオマー及び／またはジアステレオマーで存在することができる。たとえば、本明細書に記載されている化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であることができ、またはラセミ混合物及び1以上の立体異性体で濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であることができる。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）及びキラル塩の形成と結晶化を含む当業者に既知の方法によって混合物から単離することができ、または好まれる異性体は不斉合成によって調製することができる。たとえば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions, (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron, 33:2725, (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); ならびに Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、及び代わりに種々の異性体の混合物として本明細書に記載されている化合物を包含する。

【0204】

本明細書で使用されるとき、純粋なエナンチオマー化合物は、その化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰である）。言い換えれば、化合物の「S」形態は化合物の「R」形態を実質的に含まないので、「R」形態のエナンチオマー過剰である。用語「エナンチオマーとして純粋」または「純粋なエナンチオマー」は、化合物が75重量%を超える、80重量%を超える、85重量%を超える、90重量%を超える、91重量%を超える、92重量%を超える、93重量%を超える、94重量%を超える、95重量%を超える、96重量%を超える、97重量%を

超える、98重量%を超える、98.5重量%を超える、99重量%を超える、99.2重量%を超える、99.5重量%を超える、99.6重量%を超える、99.7重量%を超える、99.8重量%を超えるまたは99.9重量%を超えるエナンチオマーを含むことを意味する。ある特定の実施形態では、重量は、化合物のエナンチオマーまたは立体異性体すべての総重量に基づく。

【0205】

本明細書で提供されている組成物では、エナンチオマーとして純粋な化合物が他の有効成分または不活性成分と共に存在することができる。たとえば、エナンチオマーとして純粋なR-化合物を含む医薬組成物は、たとえば、約90%の賦形剤と約10%のエナンチオマーとして純粋なR-化合物とを含むことができる。ある特定の実施形態では、そのような組成物におけるエナンチオマーとして純粋なR-化合物は、たとえば、化合物の総重量で少なくとも約95重量%のR-化合物と多くても約5重量%のS-化合物とを含むことができる。たとえば、エナンチオマーとして純粋なS-化合物を含む医薬組成物は、たとえば、約90%の賦形剤と約10%のエナンチオマーとして純粋なS-化合物とを含むことができる。ある特定の実施形態では、そのような組成物におけるエナンチオマーとして純粋なS-化合物は、たとえば、化合物の総重量で少なくとも約95重量%のS-化合物と多くても約5重量%のR-化合物とを含むことができる。ある特定の実施形態では、有効成分は賦形剤またはキャリアをほとんど含まないでまたは含まないで製剤化することができる。

【0206】

本明細書に記載されている化合物はまた、1以上の同位体置換も含んでもよい。たとえば、Hは、 ^1H 、 ^2H （Dまたは重水素）及び ^3H （Tまたはトリチウム）を含む任意の同位体形態であってもよく；Cは ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C を含む同位体形態であってもよく；Oは ^{16}O 及び ^{18}O を含む同位体形態であってもよい；等々。

【0207】

以下の用語は以下でそれと共に提示される意味を有するよう意図され、本発明の説明及び意図される範囲を理解するのに有用である。化合物、そのような化合物を含有する組成物、及びそのような化合物や組成物を使用する方法を含んでもよい本発明に記載するとき、以下の用語は、存在するならば、特に指示されない限り以下の意味を有する。本明細書に記載されている場合、以下で定義される部分のいずれかが種々の置換基によって置換されてもよく、各定義はそのような置換された部分を以下で設定されるようなその範囲内に含めるように意図されることも理解されるべきである。特に明記されない限り、用語「置換される」は以下で設定されるように定義されるべきである。用語「基」及び「ラジカル」は本明細書で使用されるとき、相互交換可能であると見なすことができることがさらに理解されるべきである。冠詞「a」及び「an」は冠詞の文法上の目的語の1以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すのに本明細書で使用されてもよい。例として、「類似体」は1つの類似体または1を超える類似体を意味する。

【0208】

値の範囲が列挙される場合、範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図される。たとえば、「 C_{1-6} アルキル」は C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 、及び C_{5-6} アルキルを包含するように意図される。

【0209】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」は、たとえば、1~20の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 C_{1-20} アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1~10の炭素原子を有する（「 C_{1-10} アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1~9の炭素原子を有する（「 C_{1-9} アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1~8の炭素原子を有する（「 C_{1-8} アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1~7の炭素原子を有する（「 C_{1-7} アルキル」）。

」)。一部の実施形態では、アルキル基は1～6の炭素原子を有する（「C₁－6アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1～5の炭素原子を有する（「C₁－5アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1～4の炭素原子を有する（「C₁－4アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1～3の炭素原子を有する（「C₁－3アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1～2の炭素原子を有する（「C₁－2アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基は1つの炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。C₁－6アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0210】

本明細書で使用されるとき、「アルケニル」は、2～20の炭素原子、1以上の炭素・炭素二重結合（たとえば、1、2、3または4の炭素・炭素二重結合）及び任意で1以上の炭素・炭素三重結合（たとえば、1、2、3または4の炭素・炭素三重結合）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基のラジカルを指す（「C₂－20アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニルは三重結合を含有しない。一部の実施形態では、アルケニル基は2～10の炭素原子を有する（「C₂－10アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～9の炭素原子を有する（「C₂－9アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～8の炭素原子を有する（「C₂－8アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～7の炭素原子を有する（「C₂－7アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～6の炭素原子を有する（「C₂－6アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～5の炭素原子を有する（「C₂－5アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～4の炭素原子を有する（「C₂－4アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2～3の炭素原子を有する（「C₂－3アルケニル」）。一部の実施形態では、アルケニル基は2つの炭素原子を有する（「C₂アルケニル」）。1以上の炭素・炭素二重結合は内部的であることができ（たとえば、2－ブテニルにて）、または末端であることができる（たとえば、1－ブテニルにて）。C₂－4アルケニル基の例には、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）等が挙げられる。C₂－6アルケニル基の例には前述のC₂－4アルケニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）等が挙げられる。アルケニルの追加の例にはヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）等が挙げられる。

【0211】

本明細書で使用されるとき、「アルキニル」は、2～20の炭素原子、1以上の炭素・炭素三重結合（たとえば、1、2、3または4の炭素・炭素三重結合）及び任意で1以上の炭素・炭素二重結合（たとえば、1、2、3または4の炭素・炭素二重結合）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基のラジカルを指す（「C₂－20アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニルは二重結合を含有しない。一部の実施形態では、アルキニル基は2～10の炭素原子を有する（「C₂－10アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～9の炭素原子を有する（「C₂－9アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～8の炭素原子を有する（「C₂－8アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～7の炭素原子を有する（「C₂－7アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～6の炭素原子を有する（「C₂－6アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～5の炭素原子を有する（「C₂－5アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～4の炭素原子を有する（「C₂－4アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2～3の炭素原子を有する（「C₂－3アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基は2つの炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1以上の炭素・炭素三重結合は内部的であることができ（たとえば、2－ブチニルにて）、または末端であることができる（たとえば、1－ブチニルにて）。C₂－4アルキニル基の例には、限定しないでエチニル（C₂）、1－プロピニル（C₃）、2－プロピニル（C₃）、1－ブチニル（C₄）、2－ブチニル（C₄）等が挙

10

20

30

40

50

げられる。C₂－6アルケニル基の例には、前述のC₂－4アルキニル基ならびにペンチニル（C₅）、ヘキシニル（C₆）等が挙げられる。アルキニルの追加の例にはヘプチニル（C₇）、オクチニル（C₈）等が挙げられる。

【0212】

本明細書で使用されるとき、「アルキレン」、「アルケニレン」及び「アルキニレン」はそれぞれアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基の二価のラジカルを指す。炭素の範囲または数が特定の「アルキレン」、「アルケニレン」または「アルキニレン」の基に提供される場合、範囲または数は直鎖炭素の二価鎖における炭素の範囲または数を指すことが理解される。「アルキレン」、「アルケニレン」及び「アルキニレン」の基は本明細書に記載されているような1以上の置換基で置換されてもよいし、または非置換であってもよい。

10

【0213】

本明細書で使用されるとき、「アリール」は、芳香環系にて提供される6～14の環炭素原子及びゼロのヘテロ原子を有する単環式または多環式（たとえば、二環式または三環式）の4n+2芳香環系（たとえば、環状配置で共有される6、10及び14πの電子を有する）のラジカルを指す（「C₆－14アリール」）。一部の実施形態では、アリール基は6の環炭素原子を有する（「C₆アリール」；たとえば、フェニル）。一部の実施形態では、アリール基は10の環炭素原子を有する（「C₁₀アリール」；たとえば、ナフチル、たとえば、1-ナフチル及び2-ナフチル）。一部の実施形態では、アリール基は14の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」たとえば、アントラシル）。「アリール」はまた、上記で定義されたようなアリール環が1以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合する環系も含み、その際、ラジカルまたは付着点はアリール環上にあり、そのような場合、炭素原子の数はアリール環系における炭素原子の数を示し続ける。典型的なアリール基には、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター2, 4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、及びトリナフタレンに由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基には、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。

20

30

【0214】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」は、芳香族環系で提供される環炭素原子及び1～4の環ヘテロ原子を有する5～10員環の単環式または二環式の4n+2芳香環系（たとえば、環状配置で共有される6または10πの電子を有する）のラジカルを指し、その際、各ヘテロ原子は窒素、酸素及びイオウから独立して選択される（「5～10員環のヘテロアリール」）。1以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、付着点は価数が許すような炭素原子または窒素原子であることができる。ヘテロアリール二環式環系は一方の環または双方の環にて1以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」は、上記で定義されたようなヘテロアリール環が1以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基に縮合される環系を含み、その際、付着点はヘテロアリール環上にあり、そのような場合、環員数はヘテロアリール環系における環員数を示し続ける。「ヘテロアリール」はまた、上記で定義されたようなヘテロアリール環が1以上のアリール基と縮合する環系も含み、その際、付着点はアリール環またはヘテロアリール環のいずれかにあり、そのような場合、環員数は縮合した（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を示す。一方の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（たとえば、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等）では、付着点はいずれかの環上、すなわち、ヘテロ原子を運んでいる環（たとえば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（たとえば、5-インドリル）のいずれかにあることができる。

40

【0215】

50

一部の実施形態では、ヘテロアリール基は芳香族環系で提供される環炭素原子と1～4の環ヘテロ原子を有する5～10員環の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は窒素、酸素及びイオウから独立して選択される（「5～10員環のヘテロアリール」）。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は芳香族環系で提供される環炭素原子と1～4の環ヘテロ原子を有する5～8員環の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は窒素、酸素及びイオウから独立して選択される（「5～8員環のヘテロアリール」）。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は芳香族環系で提供される環炭素原子と1～4の環ヘテロ原子を有する5～6員環の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は窒素、酸素及びイオウから独立して選択される（「5～6員環のヘテロアリール」）。一部の実施形態では、5～6員環のヘテロアリールは、窒素、酸素及びイオウから選択される1～3の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員環のヘテロアリールは、窒素、酸素及びイオウから選択される1～2の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員環のヘテロアリールは、窒素、酸素及びイオウから選択される1つの環ヘテロ原子を有する。

【0216】

1つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロアリール基には、限定しないでピロリル、フラニル及びチオフエニルが挙げられる。2つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロアリール基には、限定しないでイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びイソチアゾリルが挙げられる。3つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロアリール基には、限定しないでトリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられる。4つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロアリール基には、限定しないでテトラゾリルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる6員環のヘテロアリール基には、限定しないでピリジニルが挙げられる。2つのヘテロ原子を含有する例となる6員環のヘテロアリール基には、限定しないでピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルが挙げられる。3つまたは4つのヘテロ原子を含有する例となる6員環のヘテロアリール基には、限定しないでそれぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる7員環のヘテロアリール基には、限定しないでアゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられる。例となる5,6-二環式ヘテロアリール基には、限定しないでインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル及びブリニルが挙げられる。6,6-二環式ヘテロアリール基には、限定しないでナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル及びキナゾリニルが挙げられる。

【0217】

代表的なヘテロアリールの例には以下：

10

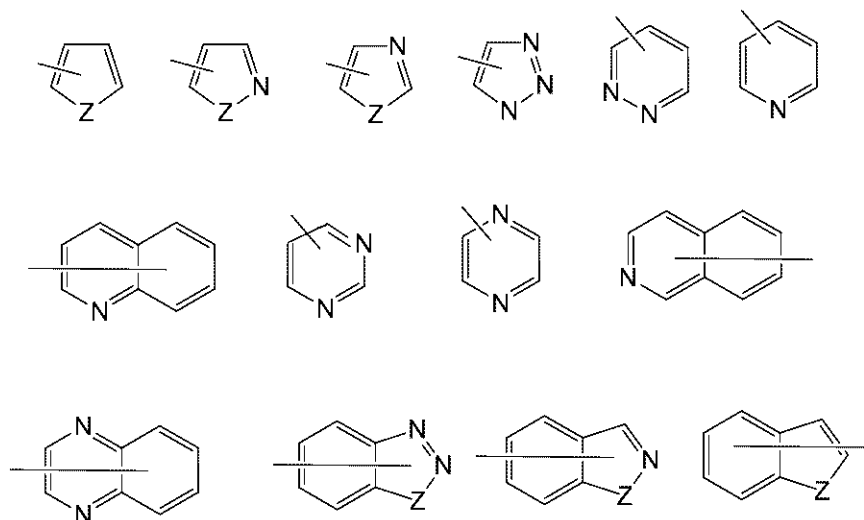
20

30

40

50

【化 4 1】



10

が挙げられ、式中、各 Z はカルボニル、N、NR⁶⁵、O、及び S から選択され；R⁶⁵ は独立して水素、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₁₀ カルボシクリル、4 ~ 10 員環のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリール、及び 5 ~ 10 員環のヘテロアリールである。

【0218】

20

本明細書で使用されるとき、「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香族環系にて 3 ~ 10 の環炭素原子（「C₃ - 10 カルボシクリル」）及びゼロのヘテロ原子を有する非芳香族環状炭化水素基のラジカルを指す。一部の実施形態では、カルボシクリル基は 3 ~ 8 の環炭素原子を有する（「C₃ - 8 カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基は 3 ~ 6 の環炭素原子を有する（「C₃ - 6 カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基は 3 ~ 6 の環炭素原子を有する（「C₃ - 6 カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基は 5 ~ 10 の環炭素原子を有する（「C₅ - 10 カルボシクリル」）。例となる C₃ - 6 カルボシクリル基には、限定しないでシクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）等が挙げられる。例となる C₃ - 8 カルボシクリル基には、限定しないで前述の C₃ - 6 カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル（C₇）、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル（C₈）等が挙げられる。例となる C₃ - 10 カルボシクリル基には、限定しないで前述の C₃ - 8 カルボシクリル基ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ [4. 5] デカニル（C₁₀）等が挙げられる。前述の例が説明しているように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であり、または二環式（「二環式カルボシクリル」）のように縮合した、架橋したもしくはスピロの環系を含有し、飽和であることができ、または部分不飽和であることができる。「カルボシクリル」はまた、上記で定義されたようなカルボシクリル環が 1 以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合する環系も含み、その際、付着点はカルボシクリル環上にあり、そのような例では、炭素の数はカルボシクリル環系における炭素の数を示し続ける。

30

40

【0219】

用語「シクロアルキル」は本明細書で使用されるとき、たとえば、本明細書ではそれぞれ C₃ - 8 シクロアルキルまたは C₃ - 6 シクロアルキルと呼ばれる環系にて 3 ~ 8 または 3 ~ 6 の炭素原子を有する単環式の飽和または部分不飽和の炭化水素環系を指す。例とな

50

るシクロアルキル基には、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロブチル、及びシクロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0220】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子及び1～4の環ヘテロ原子を有する3～10員環の非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は窒素、酸素、イオウ、ホウ素、リン及び珪素から独立して選択される（「3～10員環のヘテロシクリル」）。1以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、付着点は価数が許すとおりに炭素原子または窒素原子であることができる。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）であることができ、または二環式（「二環式ヘテロシクリル」）のように縮合した、架橋したもしくはスピロの環系であることができ、且つ、飽和であることができ、または部分不飽和であることができる。ヘテロシクリル二環式環系は一方の環または双方の環にて1以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義されたようなヘテロシクリル環が、付着点がカルボシクリル環またはヘテロシクリル環、または上記で定義されたようなヘテロシクリル環が1以上のアリール基もしくはヘテロアリール基に縮合される環系のいずれかにある1以上のカルボシクリル基と縮合する環系も含み、その際、付着点はヘテロシクリル環上にあり、そのような場合、環員数はヘテロシクリル環系における環員数を示し続ける。

10

【0221】

一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と1～4の環ヘテロ原子とを有する5～10員環の非芳香族環系であり、その際、各ヘテロ原子は窒素、酸素、イオウ、ホウ素、リン及び珪素から独立して選択される（「5～10員環のヘテロシクリル」）。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と1～4の環ヘテロ原子とを有する5～8員環の非芳香族環系であり、その際、各ヘテロ原子は窒素、酸素、及びイオウから独立して選択される（「5～8員環のヘテロシクリル」）。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と1～4の環ヘテロ原子とを有する5～6員環の非芳香族環系であり、その際、各ヘテロ原子は窒素、酸素、及びイオウから独立して選択される（「5～6員環のヘテロシクリル」）。一部の実施形態では、5～6員環のヘテロシクリルは窒素、酸素及びイオウから選択される1～3の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員環のヘテロシクリルは窒素、酸素及びイオウから選択される1～2の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員環のヘテロシクリルは窒素、酸素及びイオウから選択される1つの環ヘテロ原子を有する。

20

30

【0222】

1つのヘテロ原子を含有する例となる3員環のヘテロシクリル基には、限定しないでアジリジニル、オキシラニル、チオレニルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる4員環のヘテロシクリル基には、限定しないでアゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロシクリル基には、限定しないでテトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル-2,5-ジオンが挙げられる。2つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロシクリル基には、限定しないでジオキサラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン-2-オンが挙げられる。3つのヘテロ原子を含有する例となる5員環のヘテロシクリル基には、限定しないでトリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる6員環のヘテロシクリル基には、限定しないでペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられる。2つのヘテロ原子を含有する例となる6員環のヘテロシクリル基には、限定しないでペラジニル、モルフォリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられる。2つのヘテロ原子を含有する例となる6員環のヘテロシクリル基には、限定しないでトリアジナニルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる7員環のヘテロシクリル基には、限定しないでアゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルが挙げられる。1つのヘテロ原子を含有する例となる8員環のヘテロシクリル基には、限定しないでアゾカニル、オキセ

40

50

$\text{C}(\text{C})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}(\text{C})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{O}(\text{R}(\text{C})_2)$ 、 $-\text{SOR}(\text{a})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}(\text{C})_2)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}(\text{C})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}(\text{C})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}(\text{a})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}(\text{a})_2)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}(\text{C})_2)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}(\text{C})_2)_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} パーハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員環のヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員環のヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、または窒素原子に連結された2つの $\text{R}(\text{C})_2$ 基が結合して3～14員環のヘテロシクリルもしくは5～14員環のヘテロアリールの環を形成し、その際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5の $\text{R}(\text{d})_2$ 基によって置換され、 $\text{R}(\text{a})_2$ 、 $\text{R}(\text{b})_2$ 、 $\text{R}(\text{c})_2$ 及び $\text{R}(\text{d})_2$ は上記にて定義されたとおりである。

10

【0232】

これらの及び他の例となる置換基は発明を実施するための形態、実施例及び請求項にてさらに詳細に記載されている。本発明はどんな方法でも置換基の上記例となるリストに限定されるようには意図されない。

【0233】

他の定義

本明細書で使用されるとき、用語「薬学上許容できる塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応等を起こさずにヒト及び低級動物の組織と接触して使用するのに好適であり、理に適った利益／リスクの比に釣り合うそれらの塩を指す。薬学上許容できる塩は当該技術分野で周知である。たとえば、Berge, et alはJ. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19にて薬学上許容できる塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学上許容できる塩には好適な無機酸及び有機酸及び塩基に由来するものが挙げられる。薬学上許容できる非毒性の酸付加塩の例は、たとえば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸と共に、またはたとえば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸のような有機酸と共に形成される、またはたとえば、イオン交換のような当該技術分野で使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。他の薬学上許容できる塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。適当な塩基に由来する薬学上許容できる塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらなる薬学上許容できる塩には、適宜、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、ならびにたとえば、ハロゲン化合物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸及びアリールスルホン酸のような対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

20

30

40

【0234】

本明細書で使用されるとき、投与が企図される「対象」には、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、たとえば、小児対象（たとえば、乳児、小児、青年）または成人対象（たとえば、若年成人、中年成人または高齢者成人）及び／または非ヒト動物、たと

50

例えば、霊長類（たとえば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、齧歯類、ネコ及び／またはイヌのような哺乳類が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は非ヒト動物である。用語「ヒト」、「患者」及び「対象」は本明細書では相互交換可能に使用される。

【0235】

疾患、障害及び状態は本明細書では相互交換可能に使用される。

【0236】

本明細書で使用されるとき、且つ特定されない限り、用語「治療する」、「治療すること」及び「治療」は、対象が特定された疾患、障害または状態を患っている間に発生し、疾患、障害または状態の重症度を軽減し、疾患、障害または状態の進行を遅らせるまたは減速する行動（「治療的な処置」）を企図し、且つ対象が特定された疾患、障害または状態を患い始める前に発生する行動（「予防的な処置」）も企図する。

【0237】

本明細書で使用されるとき、化合物の「有効量」は所望の生物学的反応を引き出すのに十分な量を指す。当業者によって十分に理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的終点、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与の方式、ならびに対象の年齢、健康及び状態のような因子に応じて変化してもよい。有効量は治療的な処置及び予防的な処置を包含する。

【0238】

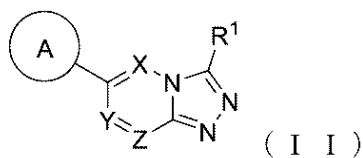
本明細書で使用されるとき、且つ特定されない限り、化合物の「治療上有効な量」は、疾患、障害または状態の治療にて治療上の利益を提供するのに、または疾患、障害または状態に関連する1以上の症状を遅延させるもしくは出来るだけ抑えるのに十分な量である。化合物の治療上有効な量は、疾患、障害または状態の治療にて治療上の利益を提供する、単独でのまたは他の治療剤との併用での治療剤の量を意味する。用語「治療上有効な量」は、治療全体を改善する量、疾患もしくは状態の症状もしくは原因を軽減するもしくは回避する量、または他の治療剤の治療有効性を高める量を包含することができる。

【0239】

化合物

態様の1つでは、本発明は式（I I）：

【化42】



の化合物または薬学上許容できるその塩を特徴とし、式中、X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及びZの少なくとも1つは独立してNであり；Aは、1以上のR³によって任意で置換されるアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり；R¹は水素、C₁アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルであり、その際、各アルキル及びカルボシクリルはハロ、ヘテロシクリル、または-OR^cによって任意で置換され；R²は水素、アルキル、またはハロであり；各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；各R⁵は独立してハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂であり；各R^cは独立して水素、アルキル、カルボシクリル

、またはヘテロシクリルであり、その際、各アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり；且つ、各R⁶は独立してハロ、カルボシクリル、またはヘテロシクリルである。

【0240】

一部の実施形態では、XはNである。一部の実施形態では、XはNであり、且つYはCR²である。一部の実施形態では、XはNであり、且つZはCR²である。一部の実施形態では、XはNであり、且つY及びZのそれぞれは独立してCR²である。一部の実施形態では、R²は水素である。

【0241】

一部の実施形態では、YはNである。一部の実施形態では、YはNであり、且つXはCR²である。一部の実施形態では、YはNであり、且つZはCR²である。一部の実施形態では、YはNであり、且つX及びZのそれぞれは独立してCR²である。一部の実施形態では、R²は水素である。

10

【0242】

一部の実施形態では、ZはNである。一部の実施形態では、ZはNであり、且つXはCR²である。一部の実施形態では、ZはNであり、且つYはCR²である。一部の実施形態では、ZはNであり、且つX及びYのそれぞれは独立してCR²である。一部の実施形態では、R²は水素である。

【0243】

一部の実施形態では、Aはアリール（たとえば、フェニル）である。一部の実施形態では、Aはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは6員環のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは窒素含有のヘテロアリール（たとえば、ピリジル）である。

20

【0244】

一部の実施形態では、R¹は水素である。

【0245】

一部の実施形態では、R¹はC₁アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルである。一部の実施形態では、R¹は、ハロアルキル、たとえば、C₁—C₃ハロアルキルである。一部の実施形態では、R¹はC₁—C₃ハロアルキル、たとえば、C₁—C₃フルオロアルキルである。一部の実施形態では、R¹は—CF₃、—CHF₂、—CH₂CF₃、またはCF₂CF₃である。一部の実施形態では、R¹は—CF₃である。

30

【0246】

一部の実施形態では、R¹はヘテロシクリルまたは—OR^cによって置換されたC₁アルキルである。一部の実施形態では、R¹はヘテロシクリルまたは—OR^cによって置換された—CH₂—である。一部の実施形態では、R¹は酸素含有のヘテロシクリルまたは—OHによって置換された—CH₂—である。一部の実施形態では、R¹はテトラヒドロフラニル（たとえば、1-テトラヒドロフラニルまたは2-テトラヒドロフラニル）、テトラヒドロピラニル（たとえば、1-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロピラニル、または3-テトラヒドロピラニル）、または—OHによって置換された—CH₂—である。

【0247】

一部の実施形態では、R¹はハロ及び—OR^cによって置換されたC₁アルキルである。一部の実施形態では、R¹は—CF₂(OR^c)である。一部の実施形態では、R^cはアルキル（たとえば、カルボシクリル（たとえば、イソプロパニル）によって置換されたCH₃、または—CH₂—）である。

40

【0248】

一部の実施形態では、R¹はカルボシクリルである。一部の実施形態では、R¹はシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、R¹は1～3のハロ基（たとえば、1～3のフルオロ）によって置換されたシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、R¹はジフルオロシクロプロピルまたはジフルオロシクロブチルである。

【0249】

50

一部の実施形態では、各 R^3 は独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-OR^C$ である。一部の実施形態では、 R^3 はアルキル（たとえば、 C_1-C_4 アルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は C_1-C_4 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 はメチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、 R^3 は R^5 （たとえば、アルキル（たとえば、メチル）、ハロ（たとえば、フルオロ）、シアノ、カルボシクリル、または $-OR^C$ （たとえば、 $-OH$ または $-OCH_3$ ））によって置換された C_1-C_4 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OCH_3$ 、または CH_2OCHF_2 である。一部の実施形態では、 R^3 は $-CF_3$ である。

【0250】

一部の実施形態では、 R^3 はハロ（たとえば、フルオロまたはクロロ）である。

【0251】

一部の実施形態では、 R^3 はシアノである。

【0252】

一部の実施形態では、 R^3 はカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は非置換のカルボシクリル（たとえば、非置換のシクロプロピルまたは非置換のシクロブチル）または置換されたカルボシクリル（たとえば、シアノまたはハロによって置換された）である。

【0253】

一部の実施形態では、 R^3 はヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は酸素含有のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 はオキセタニルである。

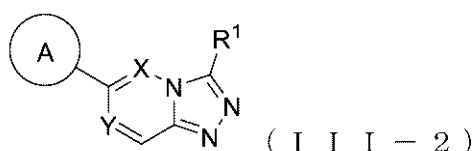
【0254】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ であり、その際、 R^C はアルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 、 $-OCH_2CH_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ であり、その際、 R^C は、たとえば、1以上の R^6 によって任意で置換されたカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 はハロ（たとえば、フルオロ）またはシアノによって任意で置換されたカルボシクリル（たとえば、シクロプロピルまたはシクロブチル）である。

【0255】

別の態様では、提供されているのは、式 (III-2) :

【化43】



の化合物または薬学上許容できるその塩であり、式中、X及びYのそれぞれ一方はNであり、且つX及びYの他方は CR^2 であり；Aは、1以上の R^3 によって任意で置換されたアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり； R^1 は水素、 C_1 アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルであり、その際、各アルキル及びカルボシクリルはハロ、ヘテロシクリル、または $-OR^C$ によって任意で置換され； R^2 は水素、アルキル、またはハロであり；各 R^3 は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^C$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^C$ 、 $-C(O)OR^C$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルはハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^C$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-SO_2OR^C$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^C)$ 、または $-N(R^d)_2$ によって任意で置換され；各 R^C は独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；各 R^d は独立して水素またはアルキル

であり；各 R⁶ は独立してハロ、カルボシクリル、またはヘテロシクリルである。

【0256】

一部の実施形態では、X は N である。一部の実施形態では、X は N であり、且つ Y は C R² である。一部の実施形態では、R² は水素である。

【0257】

一部の実施形態では、X は C R² である。一部の実施形態では、X は C R² であり、且つ Y は N である。一部の実施形態では、R² は水素である。

【0258】

一部の実施形態では、A はアリール（たとえば、フェニル）である。一部の実施形態では、A はヘテロアリールである。一部の実施形態では、A は 6 員環のヘテロアリールである。一部の実施形態では、A は窒素含有のヘテロアリール（たとえば、ピリジル）である。

【0259】

一部の実施形態では、R¹ は水素である。

【0260】

一部の実施形態では、R¹ は C₁ アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルである。一部の実施形態では、R¹ はハロアルキル、たとえば、C₁ - C₃ ハロアルキルである。一部の実施形態では、R¹ は C₁ - C₃ ハロアルキル、たとえば、C₁ - C₃ フルオアルキルである。一部の実施形態では、R¹ は -C F₃、-C H F₂、-C H₂ C F₃、または C F₂ C F₃ である。一部の実施形態では、R¹ は -C F₃ である。

【0261】

一部の実施形態では、R¹ はヘテロシクリルまたは -O R^c によって置換された C₁ アルキルである。一部の実施形態では、R¹ はヘテロシクリルまたは -O R^c によって置換された -C H₂- である。一部の実施形態では、R¹ は酸素含有のヘテロシクリルまたは -O H によって置換された -C H₂- である。一部の実施形態では、R¹ はテトラヒドロフラニル（たとえば、1-テトラヒドロフラニルまたは 2-テトラヒドロフラニル）、テトラヒドロピラニル（たとえば、1-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロピラニル、または 3-テトラヒドロピラニル）、または -O H によって置換された -C H₂- である。

【0262】

一部の実施形態では、R¹ はハロ及び -O R^c によって置換された C₁ アルキルである。一部の実施形態では、R¹ は -C F₂ (O R^c) である。一部の実施形態では、R^c はアルキル（たとえば、カルボシクリル（たとえば、イソプロパニル）によって置換された C H₃、または -C H₂-）である。一部の実施形態では、R¹ はカルボシクリルである。一部の実施形態では、R¹ はシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、R¹ は 1~3 のハロ基（たとえば、1~3 のフルオロ）によって置換されたシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、R¹ はジフルオロシクロプロピルまたはジフルオロシクロブチルである。

【0263】

一部の実施形態では、R³ はヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R³ は酸素含有のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R³ はオキセタニルである。

【0264】

一部の実施形態では、各 R³ は独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または -O R^c である。一部の実施形態では、R³ はアルキル（たとえば、C₁ - C₄ アルキル）である。一部の実施形態では、R³ は C₁ - C₄ アルキルである。一部の実施形態では、R³ はメチルである。一部の実施形態では、R³ は置換された C₁ アルキル（たとえば、その際、C₁ アルキルはアルキル（たとえば、メチル）、ハロ（たとえば、フルオロ）、シアノ、カルボシクリル、または -O R^c（たとえば、-O C H₃）によって置換される）である。一部の実施形態では、R³ は -C F₃ である。

【0265】

一部の実施形態では、R³ はハロ（たとえば、フルオロまたはクロロ）である。

【0266】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、 R^3 はシアノである。

【0267】

一部の実施形態では、 R^3 はカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は非置換のカルボシクリル（たとえば、非置換のシクロプロピル）または置換されたカルボシクリル（たとえば、シアノまたはハロによって置換された）である。

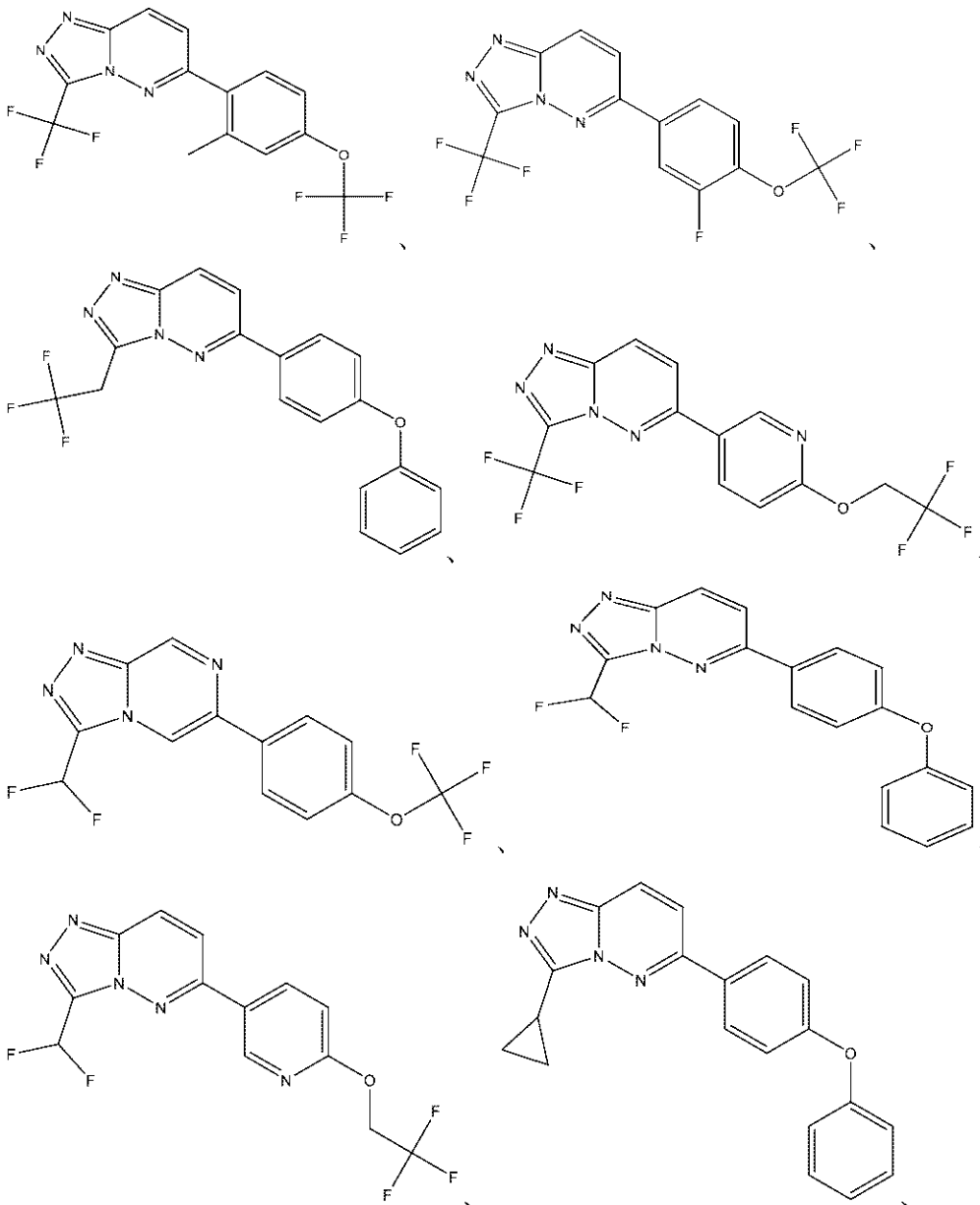
【0268】

一部の実施形態では、 R^3 はヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は酸素含有のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 はオキセタニルである。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ であり、その際、 R^C はアルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。

【0269】

一部の実施形態では、式 (II) または (III) の化合物は、

【化44-1】



10

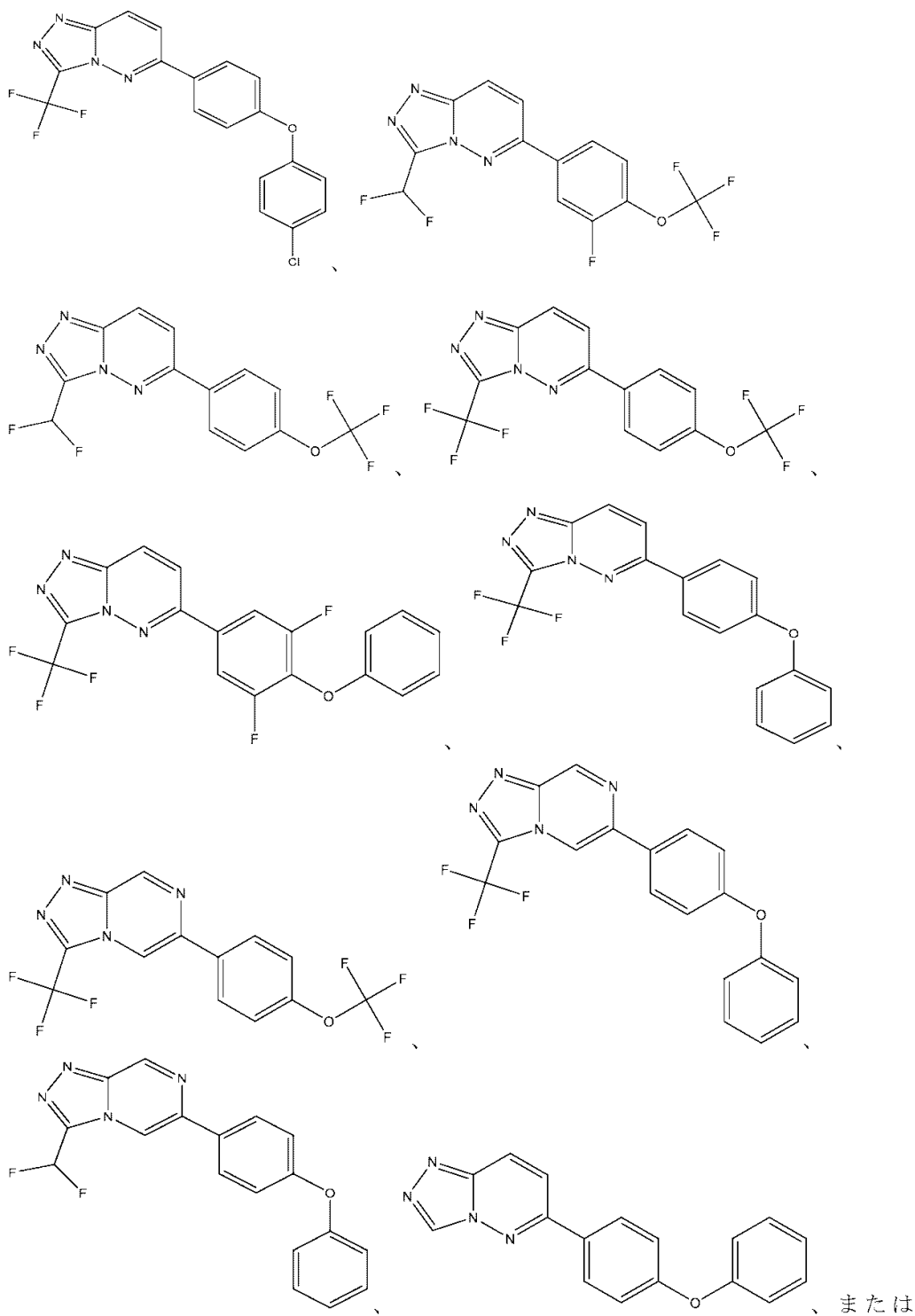
20

30

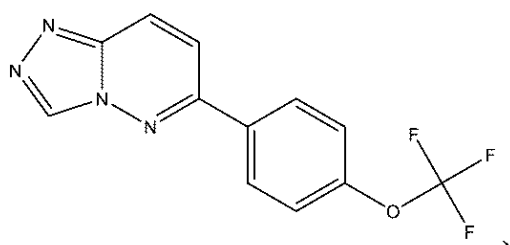
40

50

【化 4 4 - 2】



【化 4 4 - 3】



10

20

30

40

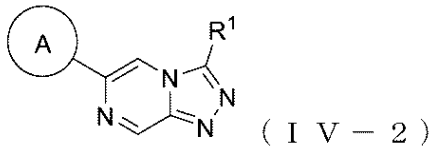
50

または薬学上許容できるそれらの塩ではない。

【0270】

別の態様では、提供されているのは、式（IV-2）：

【化45】



の化合物または薬学上許容できるその塩であり、式中、Aは1以上のR³によって任意で置換されたアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり；R¹は水素、アルキル、またはカルボシクリルであり、その際、各アルキル及びカルボシクリルはハロ、ヘテロシクリル、または-OR^cによって任意で置換され；各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルはハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂によって任意で置換され；各R^cは独立して水素またはアルキルであり、その際、アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；且つ、各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または-OHである。

【0271】

一部の実施形態では、Aはアリール（たとえば、フェニル）である。一部の実施形態では、Aはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは6員環のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは窒素含有のヘテロアリール（たとえば、ピリジル）である。

【0272】

一部の実施形態では、R¹はハロアルキル、たとえば、C₁-C₃ハロアルキルである。一部の実施形態では、R¹はC₁-C₃ハロアルキル、たとえば、C₁-C₃フルオロアルキルである。一部の実施形態では、R¹は-CHF₂である。

【0273】

一部の実施形態では、各R³は独立してアルキル、ハロ、または-OR^cである。一部の実施形態では、R³はアルキル（たとえば、C₁-C₄アルキル）である。一部の実施形態では、R³はC₁-C₄アルキルである。一部の実施形態では、R³はメチルまたはイソプロパニルである。一部の実施形態では、R³は置換されたC₁-C₄アルキル（たとえば、その際、C₁-C₄アルキルは-OR^c（たとえば、-OCH₃）によって置換される）である。一部の実施形態では、R³はハロ（たとえば、フルオロまたはクロロ）である。

【0274】

一部の実施形態では、R³はハロ（たとえば、フルオロ）である。

【0275】

一部の実施形態では、R³は-OR^cである。一部の実施形態では、R³は-OR^cであり、その際、R^cはアルキルである。一部の実施形態では、R³は-OCF₃、-OCH₃、または-OCH₂CF₃である。一部の実施形態では、R³は-OCF₃である。

【0276】

一部の実施形態では、式（IV）の化合物は、

10

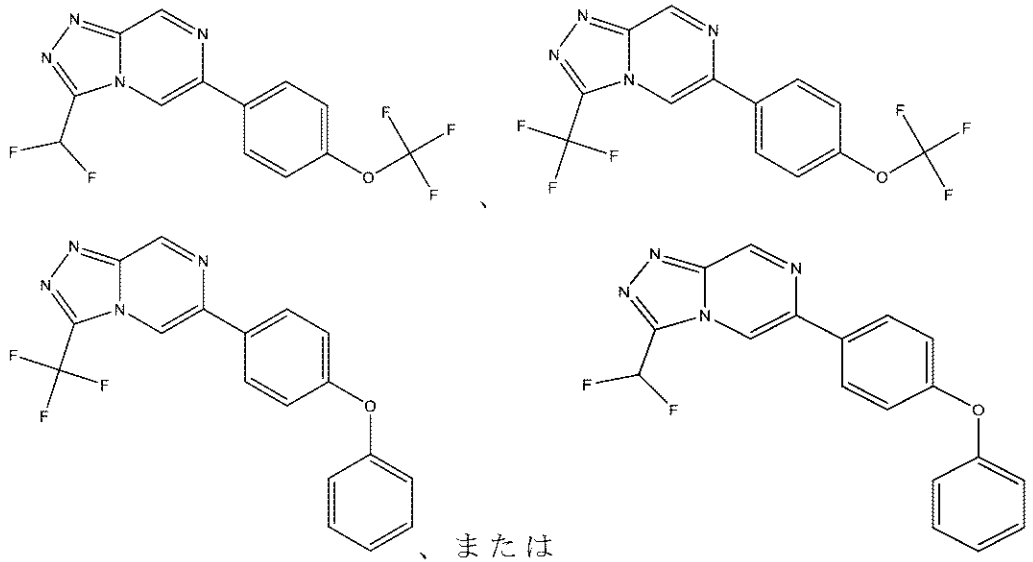
20

30

40

50

【化 4 6】



10

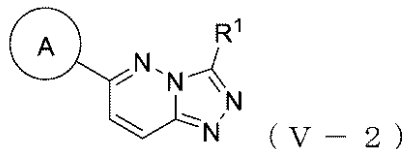
または薬学上許容できるそれらの塩ではない。

【 0 2 7 7】

別の態様では、提供されているのは、式（V-2）：

20

【化 4 7】



の化合物または薬学上許容できるその塩であり、式中、Aは1以上のR³によって任意で置換されたアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり；R¹は水素、C₁アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルであり、その際、各アルキル及びカルボシクリルはハロ、ヘテロシクリル、または-O R^cによって任意で置換され；各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-O R^c、-N（R^d）₂、-C（O）R^c、-C（O）O R^c、または-C（O）N（R^d）₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルはハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-O R^c、-C（O）N（R^d）₂、-SO₂R^c、-SO₂O R^c、-SO₂N（R^d）₂、-NR^dC（O）（R^c）、または-N（R^d）₂によって任意で置換され；各R^cは水素またはアルキルであり、その際、アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；且つ、各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または-OHである。

30

40

【 0 2 7 8】

一部の実施形態では、Aはアリール（たとえば、フェニル）である。一部の実施形態では、Aはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは6員環のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは窒素含有のヘテロアリール（たとえば、ピリジル）である。

【 0 2 7 9】

一部の実施形態では、R¹はC₁アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルである。一部の実施形態では、R¹はハロアルキルたとえば、C₁-C₃ハロアルキルである。一部の実施形態では、R¹はC₁-C₃ハロアルキル、たとえば、C₁-C₃フルオロアルキルである。一部の実施形態では、R¹は-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、またはCF₂CF₃である。一部の実施形態では、R¹は-CF₃である。

50

【0280】

一部の実施形態では、 R^1 は C_1 アルキルであり、その際、アルキルはヘテロシクリルまたは $-OR^C$ によって置換される。一部の実施形態では、 R^1 はヘテロシクリルまたは $-OR^C$ によって置換された $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 R^1 は酸素含有のヘテロシクリルまたは $-OH$ によって置換された $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 R^1 はテトラヒドロフラニル（たとえば、1-テトラヒドロフラニルまたは2-テトラヒドロフラニル）または $-OH$ によって置換された $-CH_2-$ である。

【0281】

一部の実施形態では、 R^1 はカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 はシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 はシクロプロピルまたはシクロブチル、たとえば、置換されたシクロプロピルまたは置換されたシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は1～3のハロ基（たとえば、1～3のフルオロ）によって置換されたシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 はジフルオロシクロプロピルまたはジフルオロシクロブチルである。

10

【0282】

一部の実施形態では、各 R^3 は独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-OR^C$ である。一部の実施形態では、 R^3 はアルキル（たとえば、 C_1-C_4 アルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は C_1-C_4 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 はメチルである。一部の実施形態では、 R^3 は置換された C_1 アルキルである（たとえば、その際、 C_1 アルキルはアルキル（たとえば、メチル）、ハロ（たとえば、フルオロ）、シアノ、カルボシクリル、または $-OR^C$ （たとえば、 $-OCH_3$ ）によって置換される）。一部の実施形態では、 R^3 は $-CF_3$ である。

20

【0283】

一部の実施形態では、 R^3 はハロ（たとえば、フルオロ）である。一部の実施形態では、 R^3 はシアノである。

【0284】

一部の実施形態では、 R^3 はカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は非置換のカルボシクリル（たとえば、非置換のシクロプロピル）または置換されたカルボシクリル（たとえば、シアノまたはハロによって置換された）である。

【0285】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^C$ であり、その際、 R^C はアルキル（たとえば、置換されたアルキルまたは非置換のアルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。

30

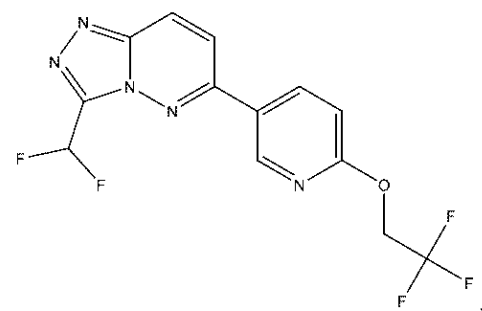
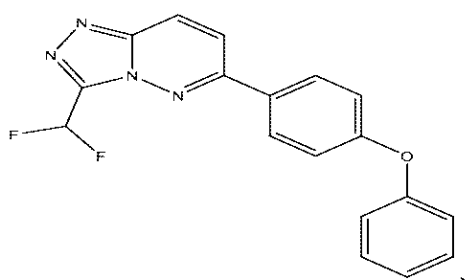
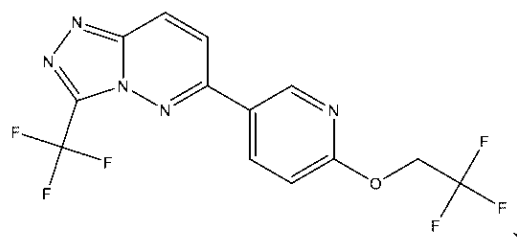
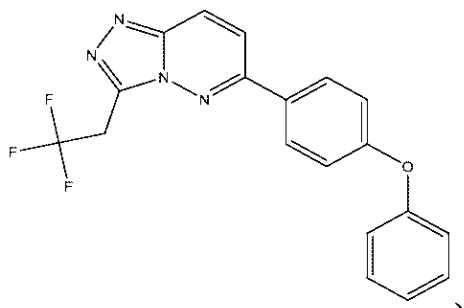
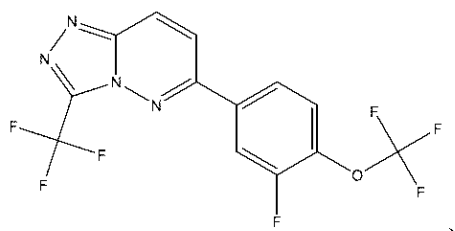
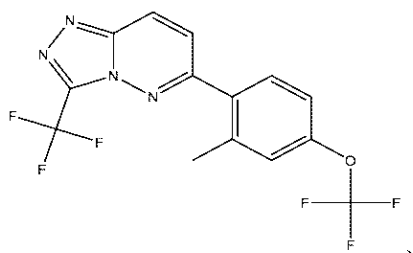
【0286】

一部の実施形態では、式(V)の化合物は、

40

50

【化 4 8 - 1】



10

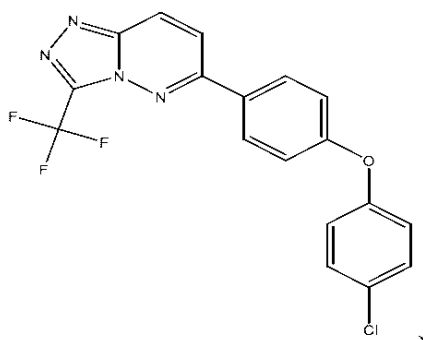
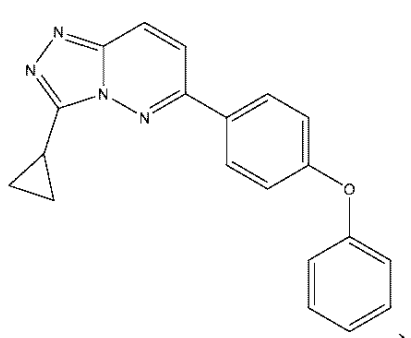
20

30

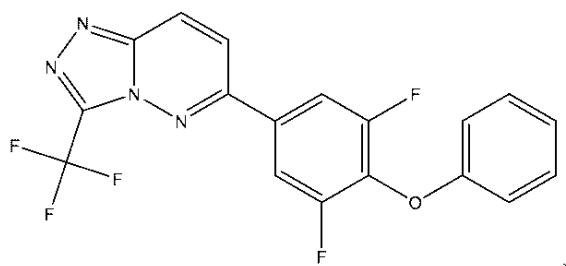
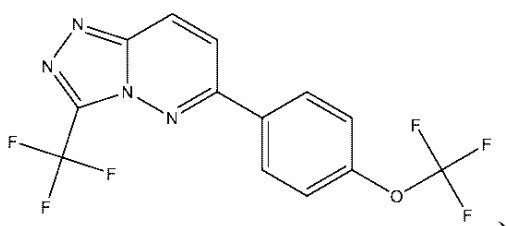
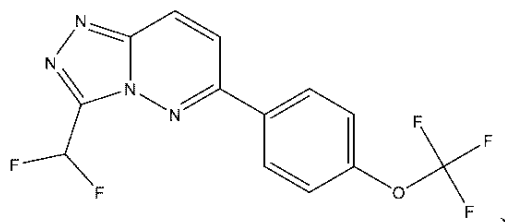
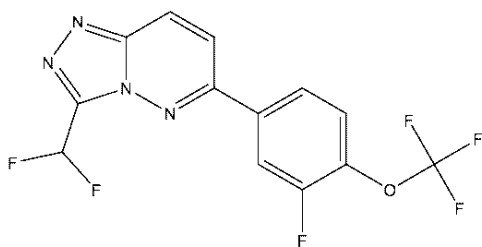
40

50

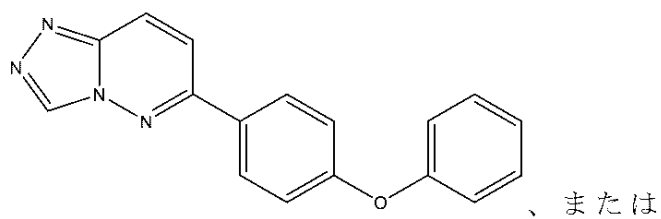
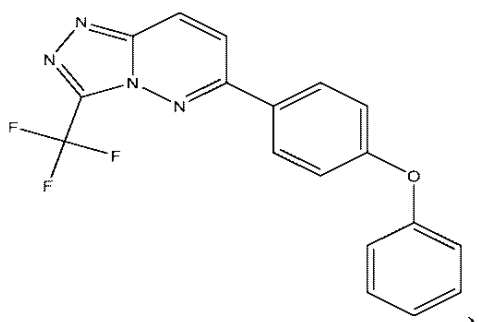
【化 4 8 - 2】



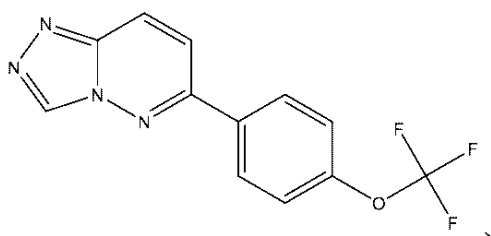
10



20



30



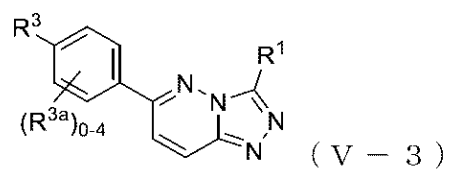
40

または薬学上許容できるそれらの塩ではない。

【 0 2 8 7】

別の態様では、提供されているのは、式（V-3）：

【化 4 9】



50

の化合物または薬学上許容できるその塩であり、式中、 R^1 は水素、 C_1 アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルであり、その際、各アルキル及びカルボシクリルはハロ、ヘテロシクリル、または $-OR^c$ によって任意で置換され； R^3 はアルキル、カルボシクリル、または $-OR^c$ であり；各 R^{3a} は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、または $-C(O)N(R^d)_2$ であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルはハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ によって任意で置換され；各 R^c は水素またはアルキルであり、その際、アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；各 R^d は独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；且つ、各 R^6 は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または $-OH$ である。

【0288】

一部の実施形態では、 R^1 は C_1 アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 はハロアルキル、たとえば、 C_1-C_3 ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は C_1-C_3 ハロアルキル、たとえば、 C_1-C_3 フルオロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または CF_2CF_3 である。一部の実施形態では、 R^1 は $-CF_3$ である。

【0289】

一部の実施形態では、 R^1 は C_1 アルキルであり、その際、アルキルはヘテロシクリルまたは $-OR^c$ によって置換される。一部の実施形態では、 R^1 はヘテロシクリルまたは $-OR^c$ によって置換された $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 R^1 は酸素含有のヘテロシクリルまたは $-OH$ によって置換された $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 R^1 はテトラヒドロフラニル（たとえば、1-テトラヒドロフラニルまたは2-テトラヒドロフラニル）または $-OH$ によって置換された $-CH_2-$ である。

【0290】

一部の実施形態では、 R^1 はカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 はシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 はシクロプロピルまたはシクロブチルであり、たとえば、置換されたシクロプロピルまたは置換されたシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は1～3のハロ基（たとえば、1～3のフルオロ）によって置換されたシクロプロピルまたはシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 はジフルオロシクロプロピルまたはジフルオロシクロブチルである。

【0291】

一部の実施形態では、 R^3 は独立してアルキル、カルボシクリル、または $-OR^c$ である。一部の実施形態では、 R^3 はアルキル（たとえば C_1-C_4 アルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は非置換のアルキル（たとえば、非置換の C_1-C_4 アルキル）または置換されたアルキル（たとえば、置換された C_1-C_4 アルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は置換された C_1 アルキルである（たとえば、その際、 C_1 アルキルはアルキル（たとえば、メチル）、ハロ（たとえば、フルオロ）、シアノ、カルボシクリル、または $-OR^c$ （たとえば、 $-OCH_3$ ）によって置換される）。一部の実施形態では、 R^3 は $-CF_3$ である。

【0292】

一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^c$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^c$ であり、その際、 R^c はアルキル（たとえば、置換されたアルキルまたは非置換のアルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。

【0293】

一部の実施形態では、各 R^{3a} は独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または $-OR^c$ である。一部の実施形態では、 R^{3a} はアルキル（たと

10

20

30

40

50

ば、 C_1-C_4 アルキル)である。一部の実施形態では、 R^{3a} は非置換のアルキル(たとえば、非置換の C_1-C_4 アルキル)または置換されたアルキル(たとえば、置換された C_1-C_4 アルキル)である。

【0294】

一部の実施形態では、 R^{3a} はハロ(たとえば、フルオロ)である。一部の実施形態では、 R^{3a} はシアノである。

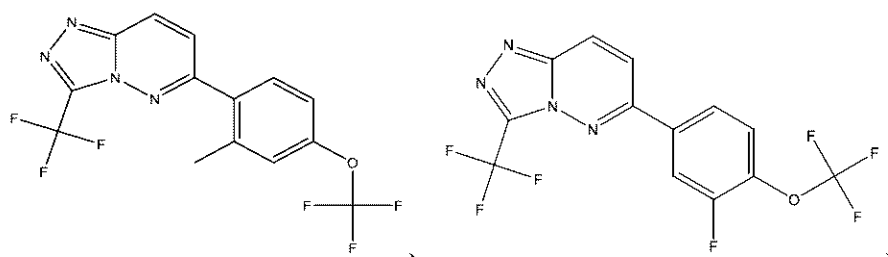
【0295】

一部の実施形態では、 R^{3a} はカルボシクリルである。一部の実施形態では、 R^{3a} は非置換のカルボシクリル(たとえば、非置換のシクロプロピル)または置換されたカルボシクリル(たとえば、シアノまたはハロによって置換された)。

【0296】

一部の実施形態では、(V-a)の化合物は、

【化50-1】



10

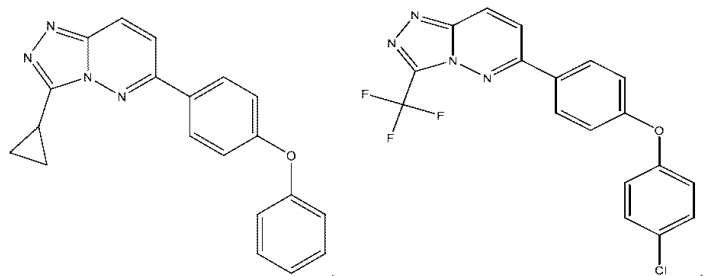
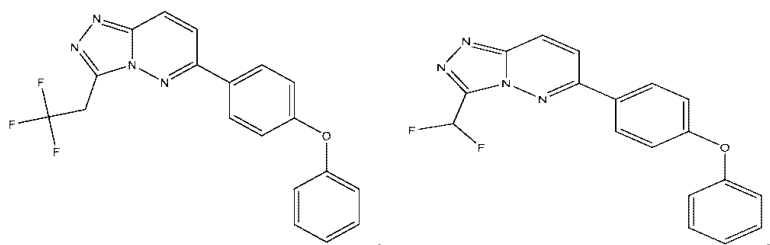
20

30

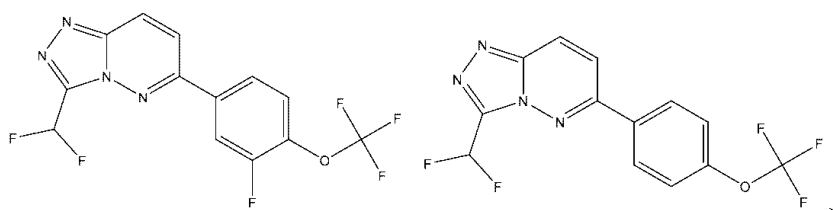
40

50

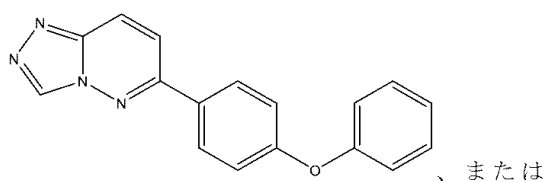
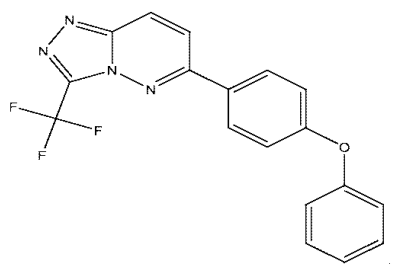
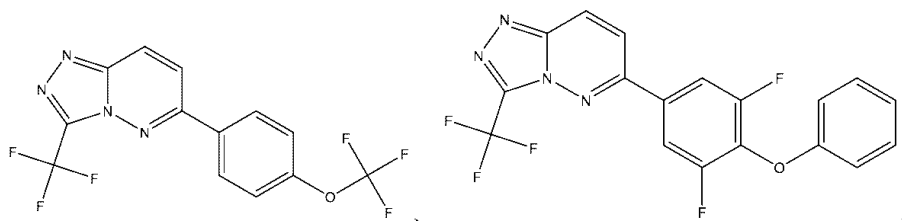
【化 5 0 - 2】



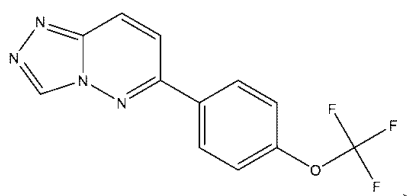
10



20



30



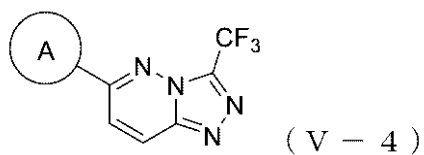
40

または薬学上許容できるそれらの塩ではない。

【 0 2 9 7 】

別の態様では、提供されているのは、式（V-4）：

【化 5 1】



50

の化合物または薬学上許容できるその塩であり、式中、Aは、1以上のR³によって任意で置換されたアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり；各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルはハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂によって任意で置換され；各R^cは水素またはアルキルであり、その際、アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；且つ、各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または-OHである。

10

【0298】

一部の実施形態では、Aはアリール（たとえば、フェニル）である。一部の実施形態では、Aはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは6員環のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Aは窒素含有のヘテロアリール（たとえば、ピリジル）である。

【0299】

一部の実施形態では、各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、または-OR^cである。一部の実施形態では、R³はアルキル（たとえば、C₁-C₄アルキル）である。一部の実施形態では、R³は非置換のアルキル（たとえば、非置換のC₁-C₄アルキル）または置換されたアルキル（たとえば、置換されたC₁-C₄アルキル）である。一部の実施形態では、R³はメチルである。一部の実施形態では、R³は置換されたC₁アルキルである（たとえば、その際、C₁アルキルはアルキル（たとえば、メチル）、ハロ（たとえば、フルオロ）、シアノ、カルボシクリル、または-OR^c（たとえば、-OCH₃）によって置換された）。一部の実施形態では、R³は-CF₃である。

20

【0300】

一部の実施形態では、R³はハロ（たとえば、フルオロ）である。一部の実施形態では、R³はシアノである。

【0301】

一部の実施形態では、R³はカルボシクリルである。一部の実施形態では、R³は非置換のカルボシクリル（たとえば、非置換のシクロプロピル）または置換されたカルボシクリル（たとえば、シアノまたはハロによって置換された）である。

30

【0302】

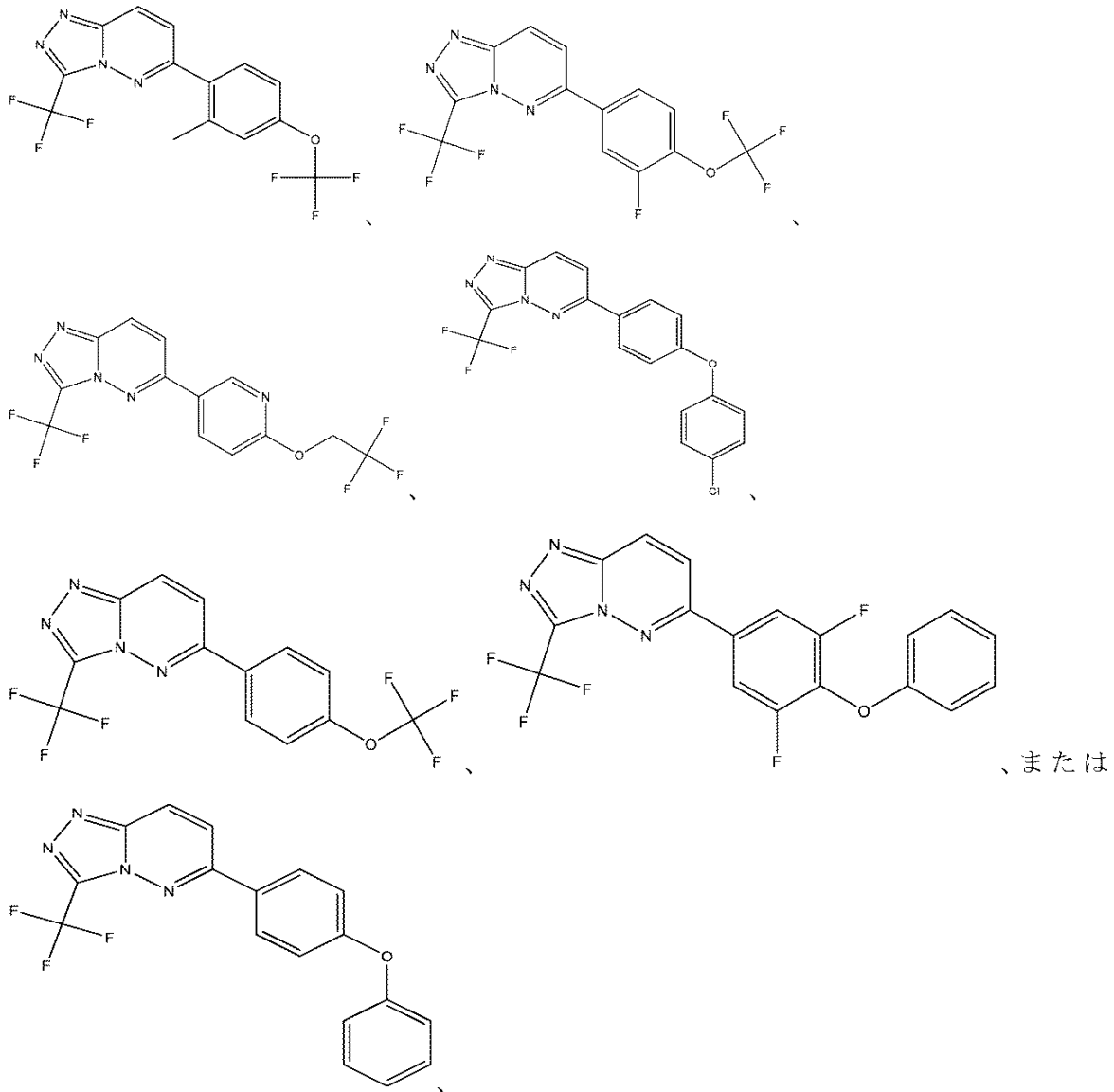
一部の実施形態では、R³は-OR^cである。一部の実施形態では、R³は-OR^cであり、その際、R^cはアルキル（たとえば、置換されたアルキルまたは非置換のアルキル）である。一部の実施形態では、R³は-OCF₃、-OCH₃、-OCH(CH₃)(CF₃)、または-OCH₂CF₃である。

【0303】

一部の実施形態では、(V-b)の化合物は、

40

【化 5 2】

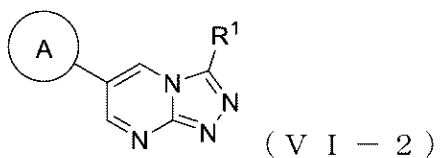


または薬学上許容できるそれらの塩ではない。

【0304】

別の態様では、提供されているのは、式 (VI-2)

【化 5 3】



の化合物または薬学上許容できるその塩であり、式中、Aは、1以上のR³によって任意で置換されたアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり；R¹は水素、C₁アルキル、ハロアルキル、またはカルボシクリルであり、その際、各アルキル及びカルボシクリルはハロ、ヘテロシクリル、または-OR^cによって任意で置換され；各R³は独立してアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルはハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル

ル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 、または $-N(R^d)_2$ によって任意で置換され；各 R^c は水素またはアルキルであり、その際、アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；各 R^d は独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上の R^6 によって任意で置換され；且つ、各 R^6 は独立してアルキル、カルボシクリルヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または $-OH$ である。

【0305】

一部の実施形態では、 A はアリール（たとえば、フェニル）である。

【0306】

一部の実施形態では、 R^1 は水素またはハロアルキルである。

10

【0307】

一部の実施形態では、 R^1 は水素である。

【0308】

一部の実施形態では、 R^1 はハロアルキル、たとえば、 C_1-C_3 ハロアルキルである。

一部の実施形態では、 R^1 は C_1-C_3 ハロアルキル、たとえば、 C_1-C_3 フルオロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は $-CF_3$ である。

【0309】

一部の実施形態では、各 R^3 は独立して $-OR^c$ である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^c$ であり、その際、 R^c はアルキル（たとえば、置換されたアルキルまたは非置換のアルキル）である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OCF_3$ である。

20

【0310】

任意の及びすべての態様では、一部の実施形態では、式(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V-a)、(V-b)、及び(V I)の化合物は、

30

40

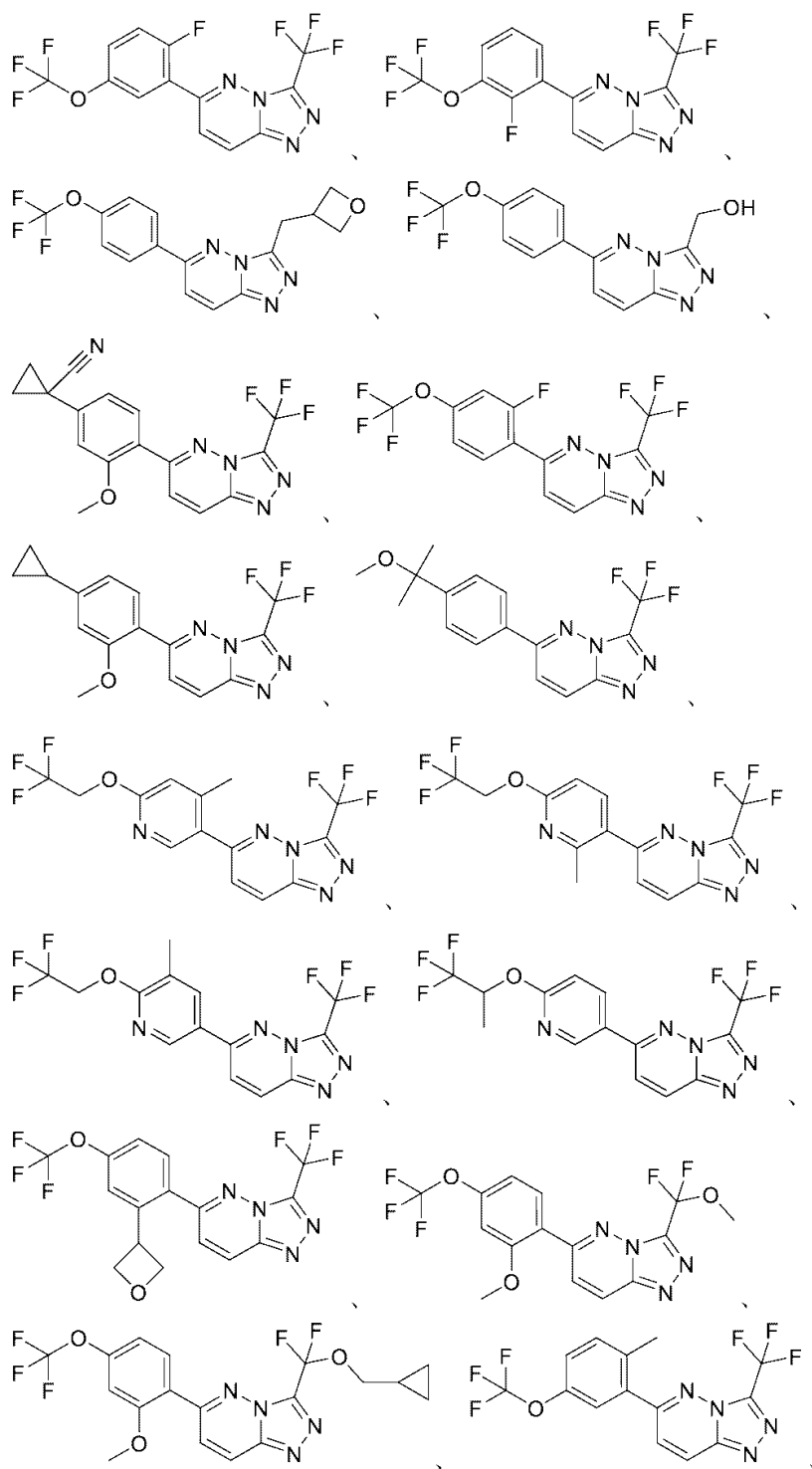
50

Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) are shown, featuring a pyrimidine-pyrazole core system with various fluorinated and substituted side chains.

- 1a: FC(F)(F)c1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1b: FC(F)(F)Oc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1c: CC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1-c2nc3ncnc3nc2
- 1d: N#Cc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1e: COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1f: FC(F)(F)OC1=CC=CC=C1-c2nc3ncnc3nc2
- 1g: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1h: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1i: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1j: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1k: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1l: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1m: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1n: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2
- 1o: FC(F)(F)COc1ccc(cc1)-c2nc3ncnc3nc2

40

【化 5 4 - 2】



10

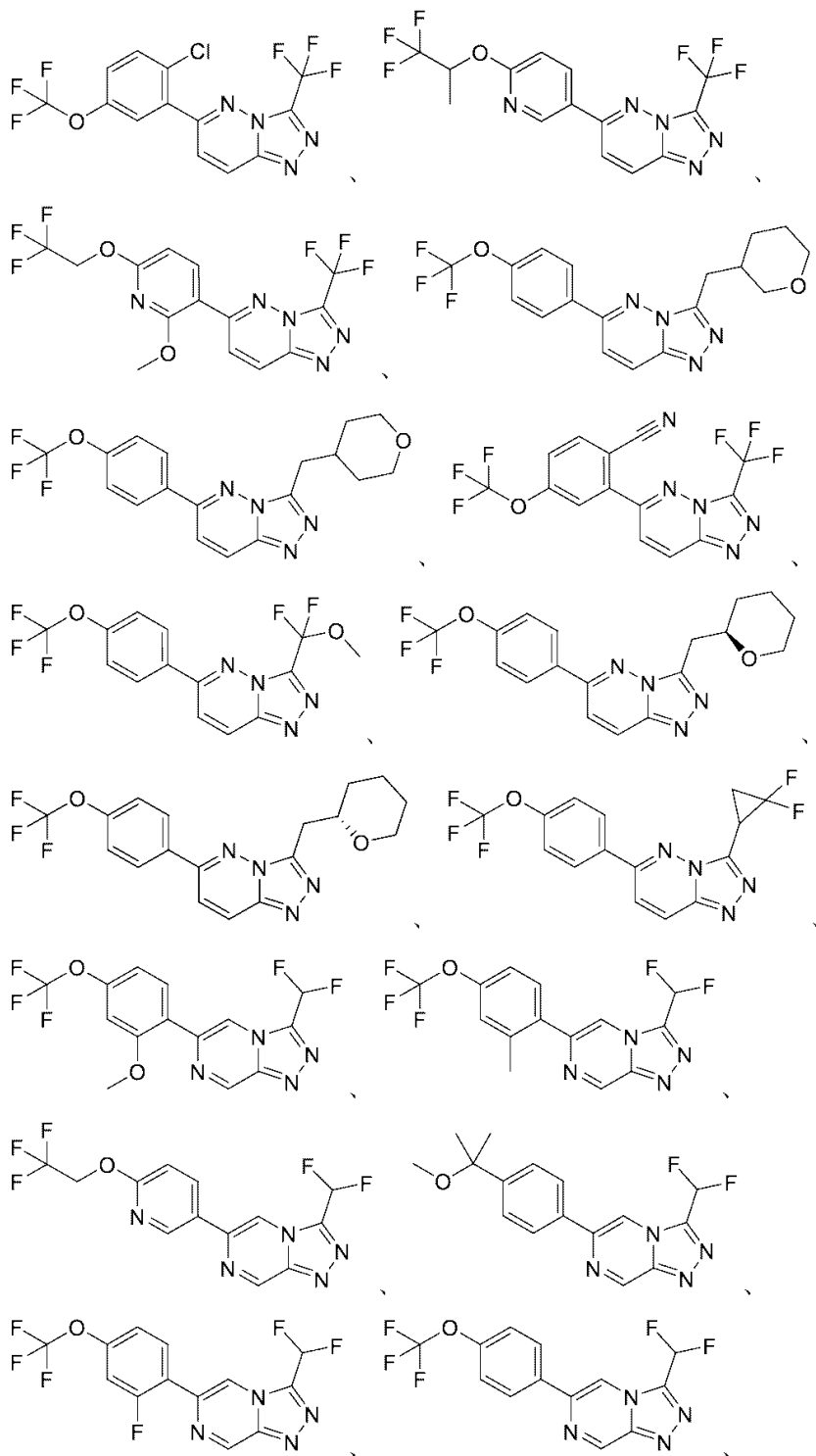
20

30

40

50

【化 5 4 - 3】



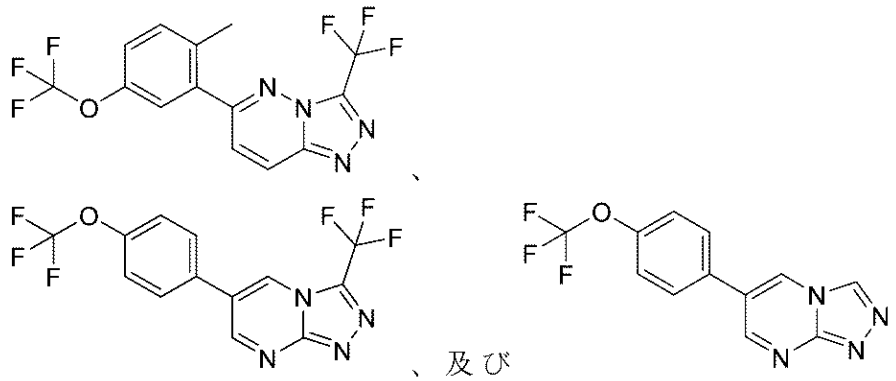
10

20

30

40

【化 5 4 - 4】



10

または薬学上許容できるそれらの塩から選択される。

【0311】

治療の方法

本明細書に記載されているのは、ナトリウムイオンチャネルの異常な機能、たとえば、正常ではない遅延ナトリウム（I_{NaL}）電流に関係する疾患、障害または状態を治療するための化合物及びその組成物及びその使用である。一部の実施形態では、本発明によって提供される化合物は、てんかんまたはてんかん症候群、神経発達障害、疼痛、または神経筋疾患の治療に有効である。本発明の化合物はまた、ナトリウムイオンチャネルすべても調節してもよく、またはたった1つの、もしくは複数のナトリウムイオンチャネル、たとえば、Na_v1.1、1.2、1.5、1.6、1.7、1.8、及び／または1.9に対して特異的であってもよい。

20

【0312】

典型的な実施形態では、本発明は、本明細書で開示されている化合物、及びそのような化合物の薬学上許容できる塩、薬学上許容できるエステル、互変異性体、多形体、及びプロドラッグを包含するように意図される。一部の実施形態では、本発明は、本明細書に記載されている化合物、たとえば、式（I）の化合物；たとえば、本明細書で命名された式（I）の化合物の薬学上許容できる付加塩、薬学上許容できるエステル、付加塩の水和物、互変異性体形態、多形体、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、立体異性体または立体異性体の混合物（純粋またはラセミ混合物としてまたは非ラセミ混合物として）を含む。

30

【0313】

てんかん及びてんかん症候群

本明細書に記載されている化合物はてんかん及びてんかん症候群の治療に有用である。てんかんは、脳の神経細胞の活性が崩壊し、発作、または異常行動の期間、興奮及び時には意識喪失を引き起こすCNSの障害である。発作症状は、数秒間の単純なぼかんとした顔から発作の間繰り返し手足をけいれんさせることまで大きく変化するであろう。

【0314】

てんかんは、全身性発作、または部分的なもしくは焦点性の発作を伴い得る。脳の領域すべてが全身性発作に関与する。全身性発作を経験している人は、大声を上げ、物音を立て、数秒から1分間硬直し、次いで手足の律動性の運動が生じ得る。眼は一般に開き、人は息をしていないように見え、実際、青ざめていることがある。意識は徐々に戻り、人はたぶん数分から数時間混乱する。全身性発作には6つの主要な型：強直・間代発作、強直発作、間代発作、ミオクロニー発作、欠神発作、及び無緊張発作がある。部分発作または焦点性発作では、脳の一部のみが関与するので、身体の一部のみが影響を受ける。異常な電気活性を有する脳の部分に応じて症状は変化し得る。

40

【0315】

本明細書に記載されているようなてんかんには、全身性発作、部分発作、複雑部分発作、強直・間代発作、間代発作、強直発作、難治性発作、けいれん重積発作、欠神発作、熱性

50

発作、または側頭葉てんかんが含まれる。

【0316】

本明細書に記載されている化合物はてんかん症候群の治療にも有用であってもよい。少なくとも部分的にてんかんの一部の態様によって引き起こされるびまん性脳機能不全を伴う重度の症候群は、てんかん性脳症とも呼ばれる。これらは、治療に耐性である頻繁な発作及び重度の認知機能障害、たとえば、West症候群に関連する。

【0317】

一部の実施形態では、てんかん症候群は、てんかん性脳症、たとえば、Dravet症候群、Angelman症候群、CDKL5障害、前頭葉てんかん、乳児けいれん、West's症候群、小児ミオクロニーてんかん、Landau-Kleffner症候群、Lennox-Gastaut症候群、Ohtahara症候群、PCDH19てんかん、またはGlut1欠乏症を含む。

10

【0318】

一部の実施形態では、てんかんまたはてんかん症候群は遺伝性てんかんまたは遺伝性てんかん症候群である。一部の実施形態では、てんかんまたはてんかん症候群は、てんかん性脳症、SCN1A、SCN2A、SCN8Aの突然変異に関連するてんかん性脳症、乳児てんかん性脳症、Dravet症候群、SCN1Aの突然変異を伴うDravet症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全身性の強直・間代発作、乳児けいれん、良性家族性の新生児乳児発作を伴う難治性小児てんかん、SCN2A型てんかん性脳症、SCN3Aの突然変異を伴う焦点性てんかん、SCN3Aの突然変異を伴う潜因性小児部分てんかん、SCN8A型てんかん性脳症、てんかんにおける予期しない突然死、Rasmussen脳炎、幼児の悪性の移動性部分発作、常染色体優性の夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期される突然死(SUDEP)、KCNQ2型てんかん性脳症、またはKCNT1型てんかん性脳症を含む。

20

【0319】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法はさらに、本明細書に記載されている化合物(たとえば、式(I)の化合物)の投与に先立って、てんかんまたはてんかん症候群(てんかん性脳症、SCN1A、SCN2A、SCN8Aの突然変異に関連するてんかん性脳症、乳児てんかん性脳症、Dravet症候群、SCN1Aの突然変異を伴うDravet症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全身性の強直・間代発作、乳児けいれん、良性家族性の新生児乳児発作を伴う難治性小児てんかん、SCN2A型てんかん性脳症、SCN3Aの突然変異を伴う焦点性てんかん、SCN3Aの突然変異を伴う潜因性小児部分てんかん、SCN8A型てんかん性脳症、てんかんにおける予期しない突然死、Rasmussen脳炎、幼児の悪性の移動性部分発作、常染色体優性の夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期される突然死(SUDEP)、KCNQ2型てんかん性脳症、またはKCNT1型てんかん性脳症)を有する対象を特定することを含む。

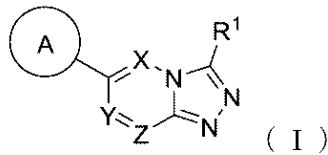
30

【0320】

態様の1つでは、本発明は、てんかんまたはてんかん症候群(てんかん性脳症、SCN1A、SCN2A、SCN8Aの突然変異に関連するてんかん性脳症、乳児てんかん性脳症、Dravet症候群、SCN1Aの突然変異を伴うDravet症候群、熱性発作を伴う全般てんかん、全身性の強直・間代発作、乳児けいれん、良性家族性の新生児乳児発作を伴う難治性小児てんかん、SCN2A型てんかん性脳症、SCN3Aの突然変異を伴う焦点性てんかん、SCN3Aの突然変異を伴う潜因性小児部分てんかん、SCN8A型てんかん性脳症、てんかんにおける予期しない突然死、Rasmussen脳炎、幼児の悪性の移動性部分発作、常染色体優性の夜間前頭葉てんかん、てんかんにおける予期される突然死(SUDEP)、KCNQ2型てんかん性脳症、またはKCNT1型てんかん性脳症)を治療する方法であって、それを必要とする対象に式(I)：

40

【化 5 5】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含む方法の特徴とし、
 式中、X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及びZの少なくとも1つは独立してNであり；Aはアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり、そのそれぞれが1以上のR³によって任意で置換され；R²は水素、アルキル、またはハロであり；R¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR^b、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁴によって任意で置換され；各R³は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁷によって任意で置換され；各R^bは水素であり；各R^cは独立して水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または-OHであり；且つ、各R⁷は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

【0321】

本発明の化合物（たとえば、式（I）の化合物）はまたてんかん性脳症を治療するのに使用されてもよく、その際、対象は、ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRNA2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRB3、GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCNA2、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNQ2、KCNQ3、KCNK1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STX1B、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24、及びWWOXの1以上において突然変異を有する。

【0322】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法はさらに、本明細書に記載されている化合物（たとえば、式（I）の化合物）の投与に先立って、ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRNA2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRB3、

GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCNA2、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STX1B、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24、及びWWOXの1以上において突然変異を有する対象を特定することを含む。

10

【0323】

神経発達障害

本明細書に記載されている化合物は神経発達障害の治療に有用であってもよい。一部の実施形態では、神経発達障害は、自閉症、てんかんを伴う自閉症、結節硬化症、Fragile X症候群、Rett症候群、Angelman症候群、Dup15q症候群、22q13.3欠損症候群、Prader-Willi症候群、口蓋心臓顔面症候群、Smith-Lemli-Opitz症候群、またはてんかんを伴う神経発達障害を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法はさらに、本明細書に記載されている化合物（式（I）の化合物）の投与に先立って、神経発達障害（たとえば、自閉症、てんかんを伴う自閉症、結節硬化症、Fragile X症候群、Rett症候群、Angelman症候群、Dup15q症候群、22q13.3欠損症候群、Prader-Willi症候群、口蓋心臓顔面症候群、Smith-Lemli-Opitz症候群、またはてんかんを伴う神経発達障害）を有する対象を特定することを含む。

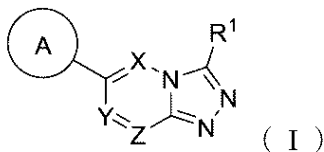
20

【0324】

態様の1つでは、本発明は、神経発達障害（たとえば、自閉症、てんかんを伴う自閉症、結節硬化症、Fragile X症候群、Rett症候群、Angelman症候群、Dup15q症候群、22q13.3欠損症候群、Prader-Willi症候群、口蓋心臓顔面症候群、Smith-Lemli-Opitz症候群、またはてんかんを伴う神経発達障害）を治療する方法であって、それを必要とする対象に式（I）：

【化56】

30



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含む方法の特徴とし、式中、X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及びZの少なくとも1つは独立してNであり；Aはアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり、そのそれぞれが1以上のR³によって任意で置換され；R²は水素、アルキル、またはハロゲンであり；R¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR^b、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁴によって任意で置換され；各R³は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、

40

50

—NR^dC(O)(R^c)、または—N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁷によって任意で置換され；各R^bは水素であり；各R^cは独立して水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R⁶は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または—OHであり；且つ、各R⁷は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

【0325】

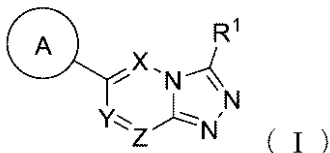
疼痛

本明細書に記載されている化合物は疼痛の治療に有用であってもよい。一部の実施形態では、疼痛は、神経障害性疼痛、三叉神経痛、片頭痛、片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛3型、群発性頭痛、三叉神経痛、小脳性運動失調症、または関連する頭痛障害を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法はさらに、本明細書に記載されている化合物（たとえば、式(I)の化合物）の投与に先立って、疼痛（たとえば、神経障害性疼痛、三叉神経痛、片頭痛、片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛3型、群発性頭痛、三叉神経痛、小脳性運動失調症、または関連する頭痛障害）を有する対象を特定することを含む。

【0326】

態様の1つでは、本発明は、疼痛（たとえば、神経障害性疼痛、三叉神経痛、片頭痛、片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛3型、群発性頭痛、三叉神経痛、小脳性運動失調症、または関連する頭痛障害）を治療する方法であって、それを必要とする対象に式(I)：

【化57】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含む方法の特徴とし、式中、X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及びZの少なくとも1つは独立してNであり；Aはアリールまたはヘテロアリール（たとえば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり、そのそれぞれが1以上のR³によって任意で置換され；R²は水素、アルキル、またはハロであり；R¹は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、—OR^b、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁴によって任意で置換され；各R³は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、—OR^c、—N(R^d)₂、—C(O)R^c、—C(O)OR^c、または—C(O)N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以上のR⁵によって任意で置換され；R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、—OR^c、—C(O)N(R^d)₂、—SO₂R^c、—SO₂OR^c、—SO₂N(R^d)₂、—NR^dC(O)(R^c)、または—N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁷によって任意で置換され；各R^bは水素であり；各R^cは独立して水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素またはアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R⁶

は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または
 -OHであり；且つ、各 R⁷ は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

【0327】

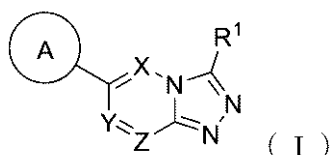
神経筋疾患

本明細書に記載されている化合物は神経筋疾患の治療に有用であってもよい。一部の実施
 形態では、神経筋疾患は、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ミオトニー、先天性パラ
 ミオトニア、カリウムで悪化するミオトニー、周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢
 麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、または SCN4A の突然変異を伴う咽頭けいれんを
 含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法はさらに、本明細書に記載さ
 れている化合物（たとえば、式（I）の化合物）の投与に先立って、神経筋疾患（たとえ
 ば、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ミオトニー、先天性パラミオトニア、カリウム
 で悪化するミオトニー、周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周
 期性四肢麻痺、または SCN4A の突然変異を伴う咽頭けいれん）を有する対象を特定す
 ることを含む。

【0328】

態様の1つでは、本発明は、神経筋疾患（たとえば、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症
 、ミオトニー、先天性パラミオトニア、カリウムで悪化するミオトニー、周期性四肢麻痺
 、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、または SCN4A の突然
 変異を伴う咽頭けいれん）を治療する方法であって、それを必要とする対象に式（I）：

【化58】



の化合物または薬学上許容できるその塩を投与することを含む方法の特徴とし、

式中、X、Y、及びZのそれぞれは独立してNまたはCR²であり、その際、X、Y、及
 びZの少なくとも1つは独立してNであり；Aはアリールまたはヘテロアリール（たと
 えば、単環式6員環のアリールまたはヘテロアリール）であり、そのそれぞれが1以上のR³
 によって任意で置換され；R²は水素、アルキル、またはハロであり；R¹は水素、ア
 ルキル、アルケニル、アルキニル、-OR^b、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリー
 ル、ヘテロアリールであり、その際、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシク
 リル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁴によって任意で置
 換され；各R³は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニ
 トロ、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、または-C(O)
 N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは1以
 上のR⁵によって任意で置換され；R⁴及びR⁵のそれぞれは独立してアルキル、カルボ
 シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR^c、
 -C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、
 -NR^dC(O)(R^c)、または-N(R^d)₂であり、その際、アルキル、カルボシ
 クリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは1以上のR⁷によって任意で
 置換され；各R^bは水素であり；各R^cは独立して水素、アルキル、カルボシクリル、ヘ
 テロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、その際、アルキル、アリール、
 及びヘテロアリールは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R^dは独立して水素また
 はアルキルであり、その際、各アルキルは1以上のR⁶によって任意で置換され；各R⁶
 は独立してアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、シアノ、ニトロ、または
 -OHであり；且つ、各R⁷は独立してアルキル、ハロ、またはオキソである。

【0329】

他の障害

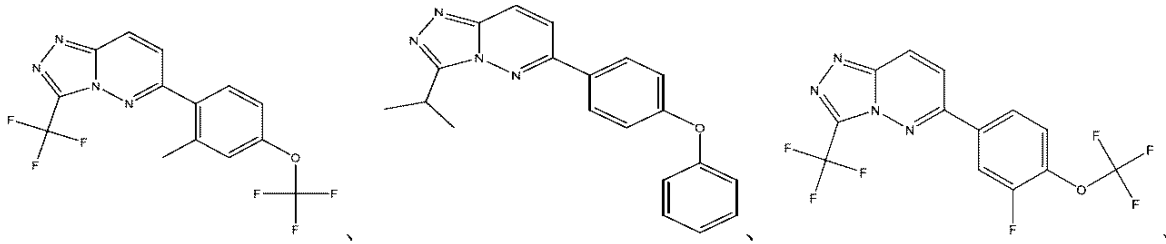
一部の実施形態では、本発明の化合物（たとえば、式（I）の化合物）は、それらが中枢神経系及び／または末梢神経系に関して活性があってもよいように適当な薬物動態特性を有してもよい。一部の実施形態では、本明細書で提供されている化合物は、たとえば、心房細動を含む心房及び心室の不整脈、プリンツメタル（変異型）狭心症、安定狭心症、不安定狭心症、心臓、腎臓、肝臓及び脳における虚血及び再灌流性の損傷、運動が誘導する狭心症、肺高血圧症、拡張不全及び収縮不全を含むうっ血性心疾患、ならびに心筋梗塞のような循環器疾患を治療するのに使用される。一部の実施形態では、本明細書で提供されている化合物は、掻痒、発作もしくは麻痺を生じる神経筋系を冒す疾患の治療に、または糖尿病もしくはインスリン感受性の低下、及び糖尿病に関連する病態、たとえば、糖尿病性末梢神経障害の治療に使用されてもよい。

10

【0330】

任意の及びすべての態様にて、一部の実施形態では、式（I）の化合物は、

【化59-1】



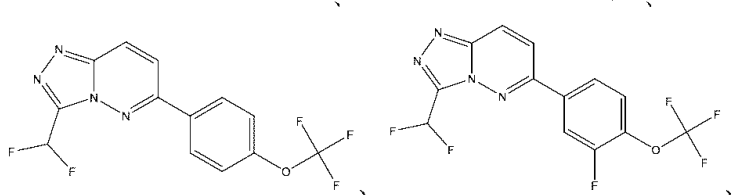
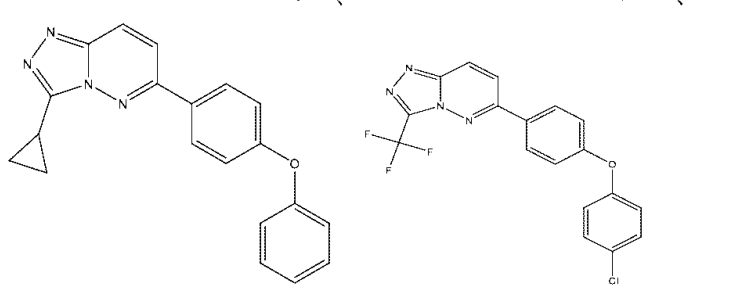
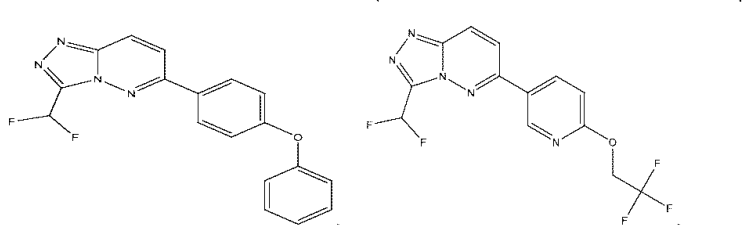
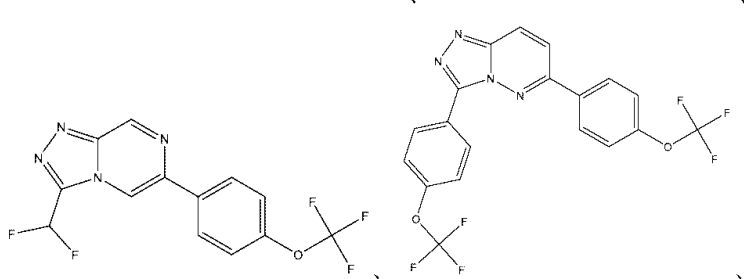
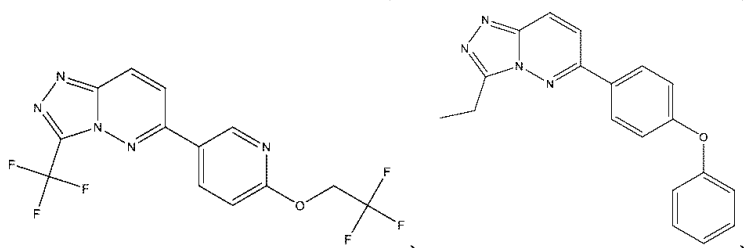
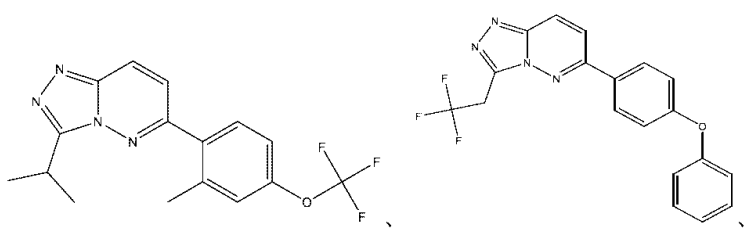
20

30

40

50

【化 5 9 - 2】



10

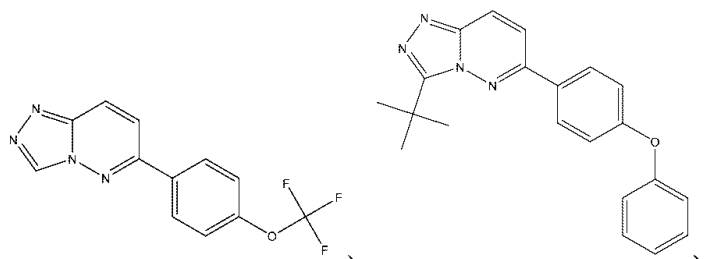
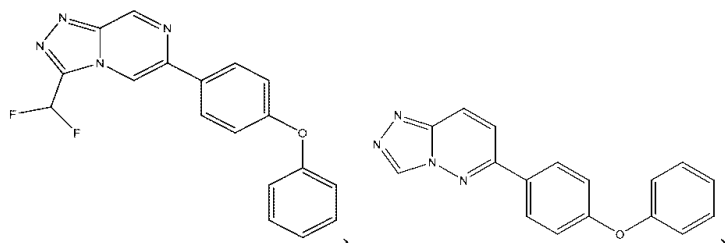
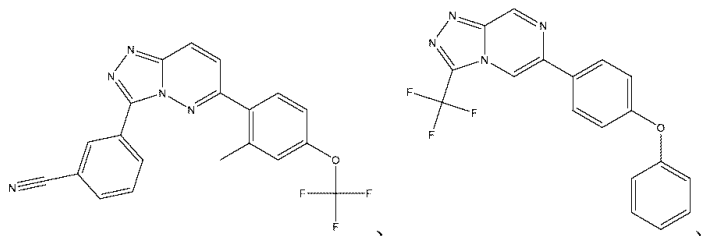
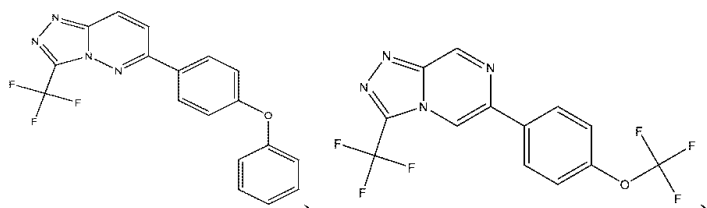
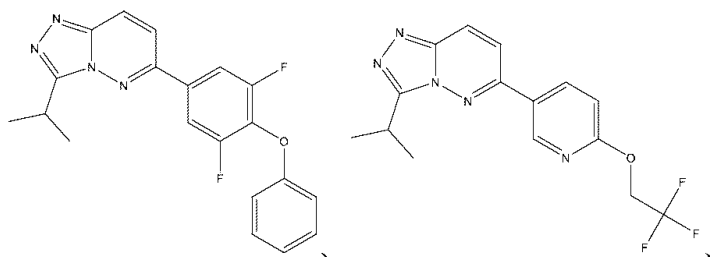
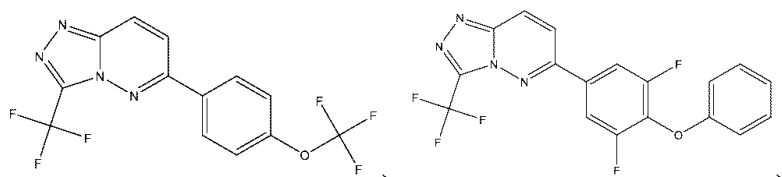
20

30

40

50

【化 5 9 - 3】



10

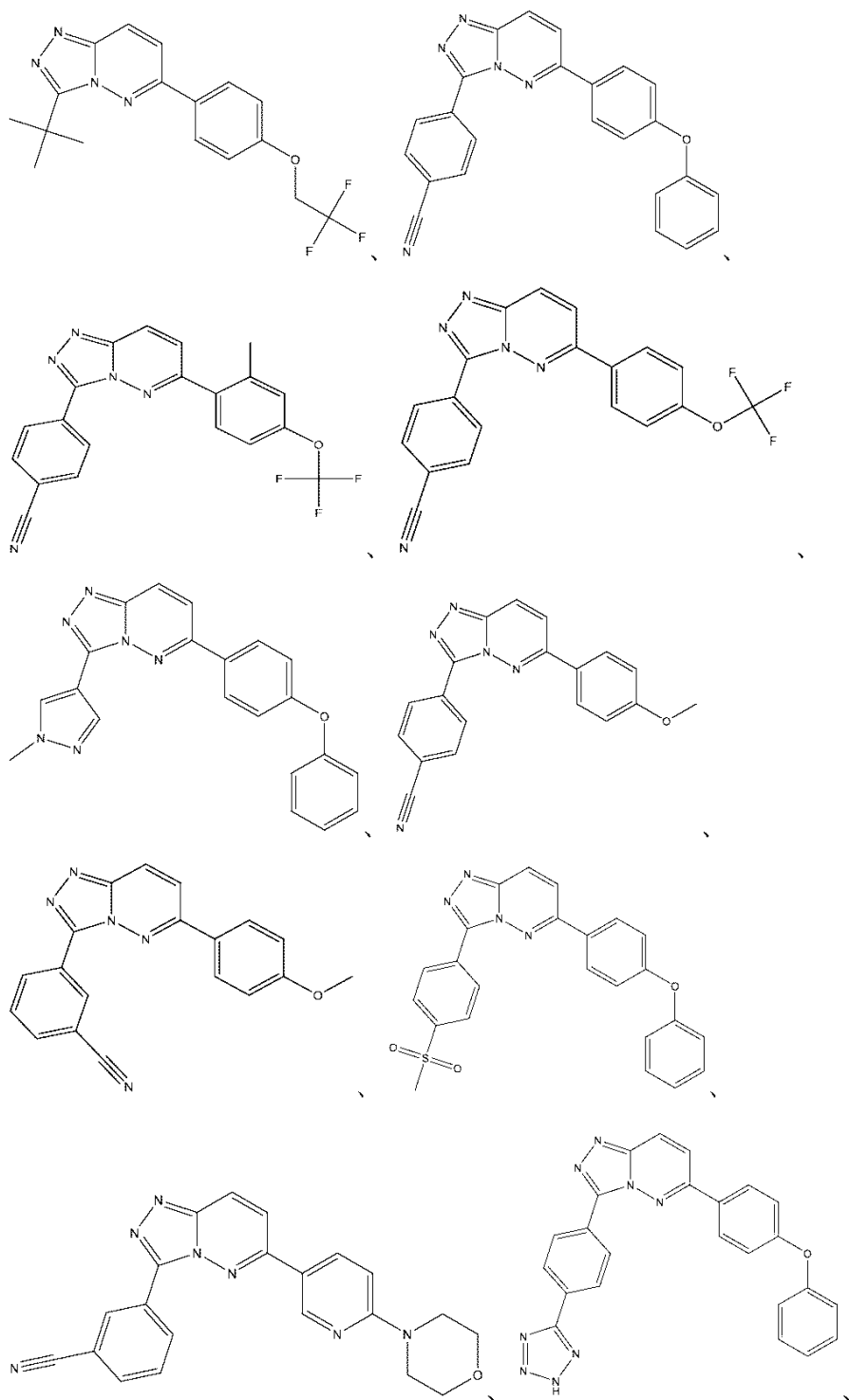
20

30

40

50

【化 5 9 - 4】



10

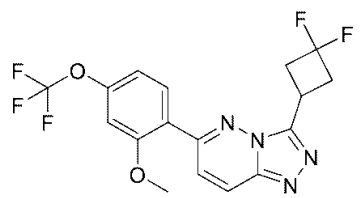
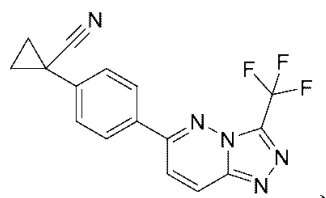
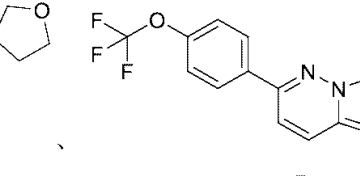
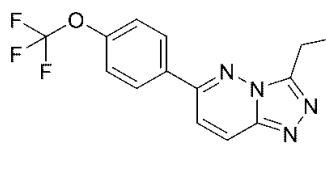
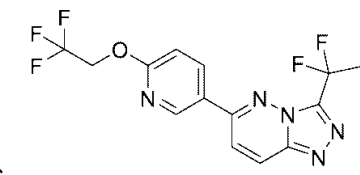
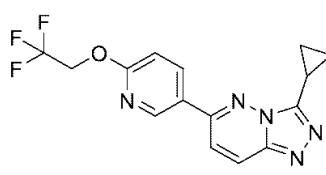
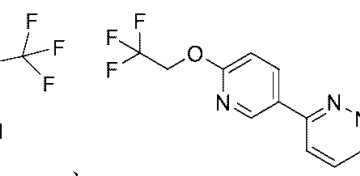
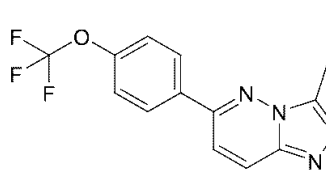
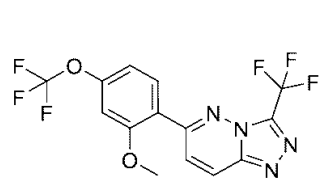
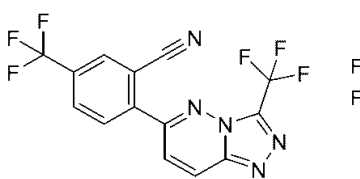
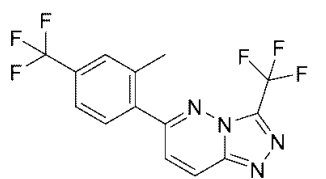
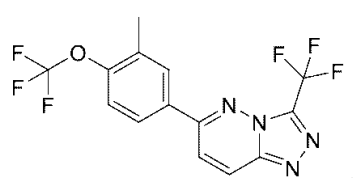
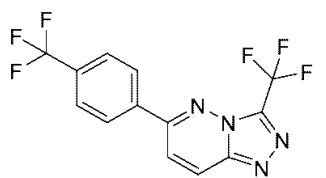
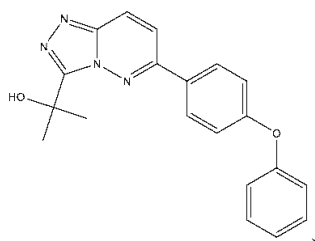
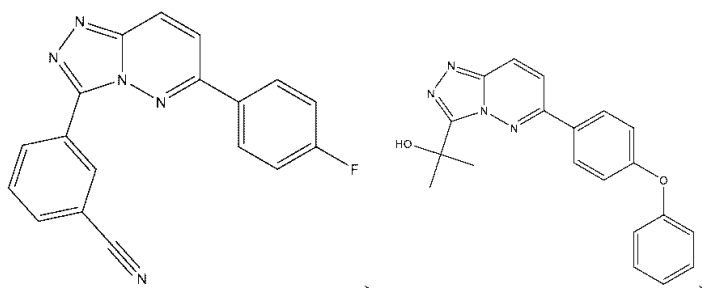
20

30

40

50

【化 5 9 - 5】



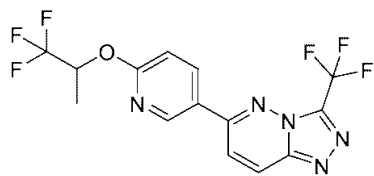
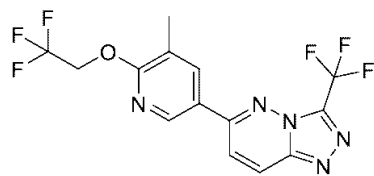
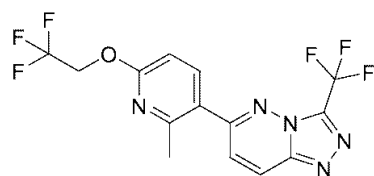
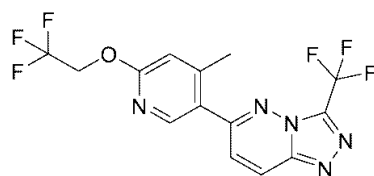
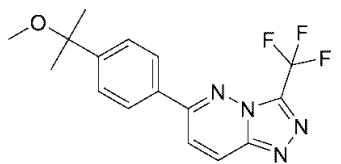
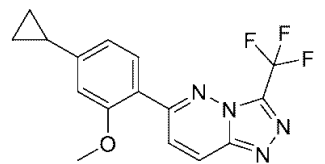
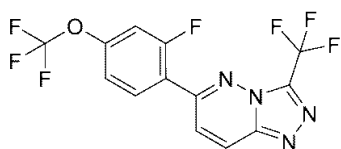
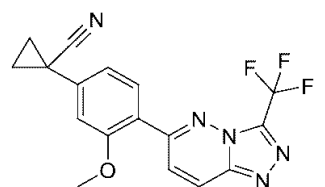
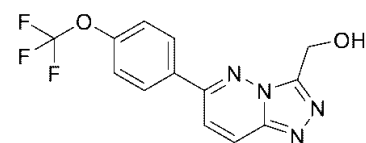
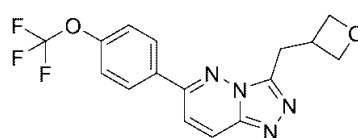
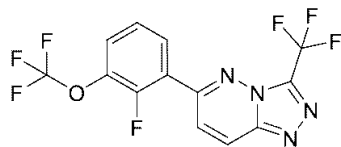
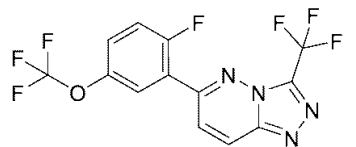
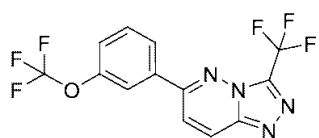
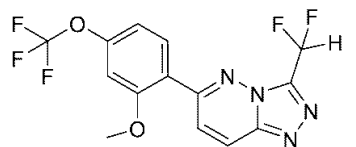
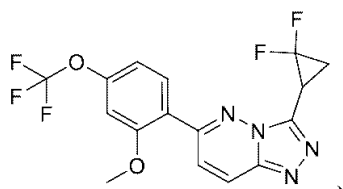
10

20

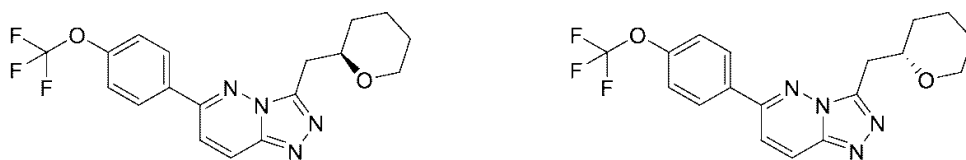
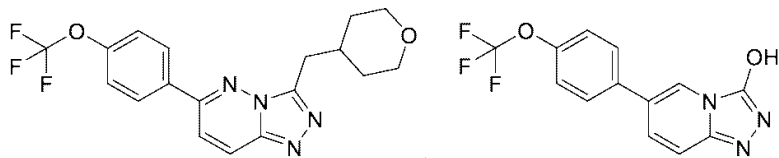
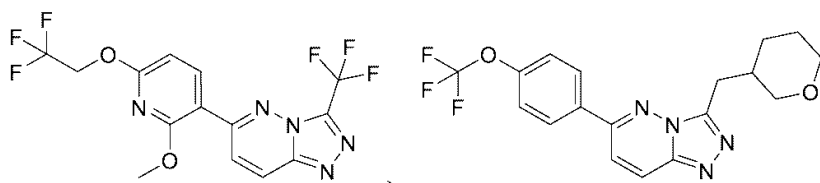
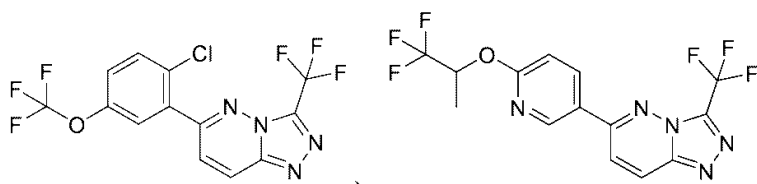
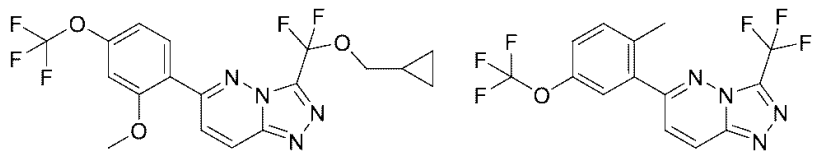
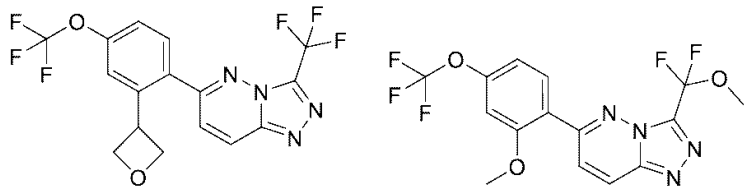
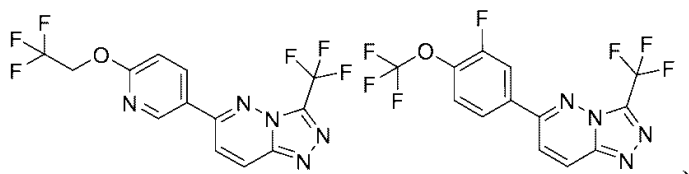
30

40

50

FC(F)(F)Oc1ccc(cc1)-c2nc3nc4c(nc3n2)C5(CCC5)C(F)(F)F

【化 5 9 - 7】



10

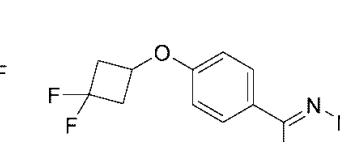
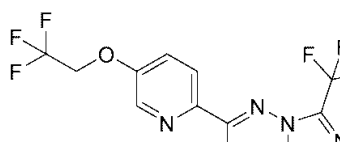
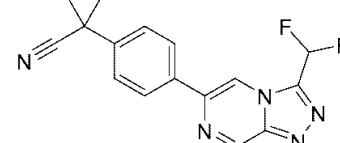
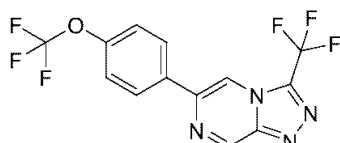
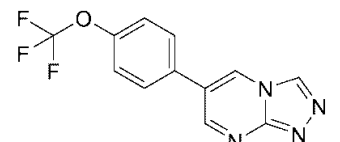
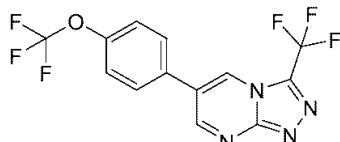
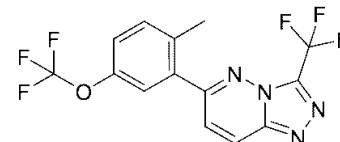
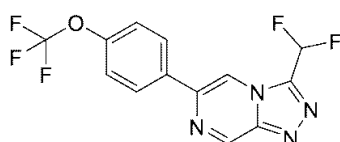
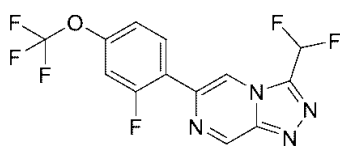
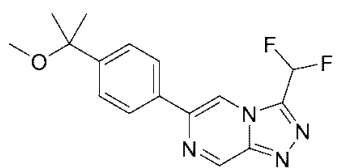
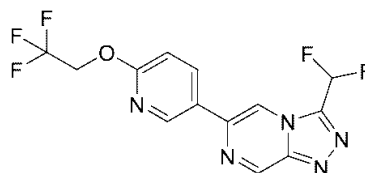
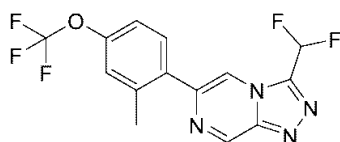
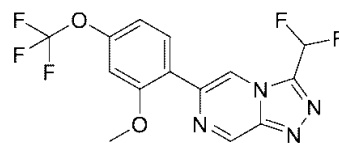
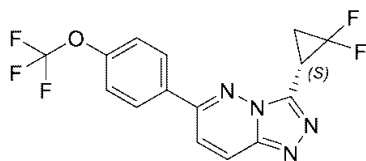
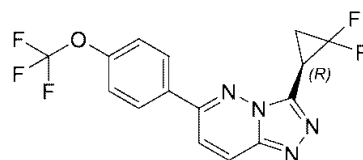
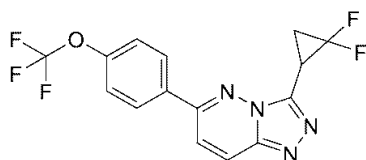
20

30

40

50

【化 5 9 - 8】



10

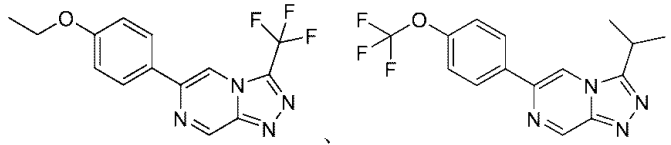
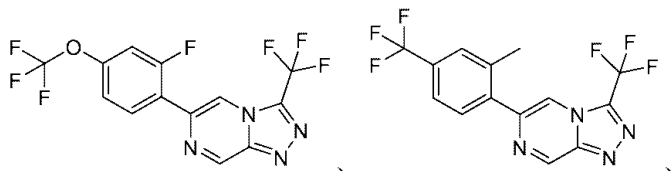
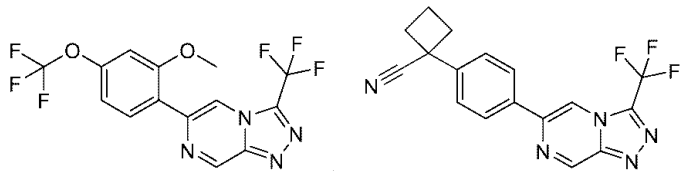
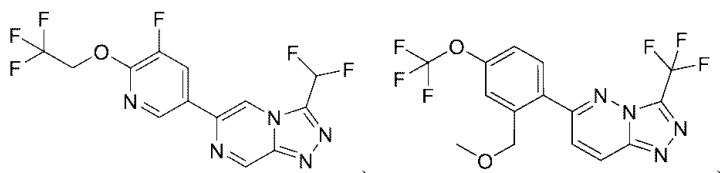
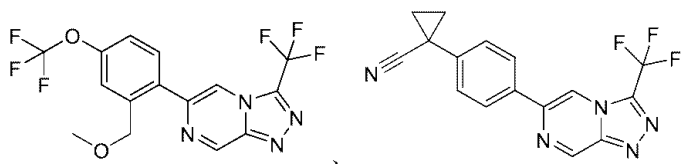
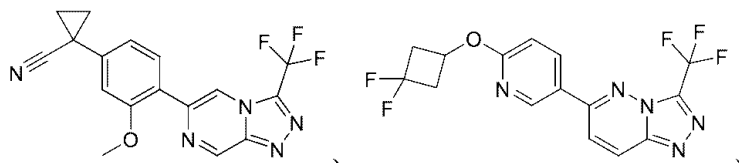
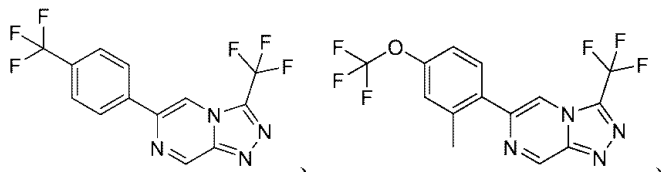
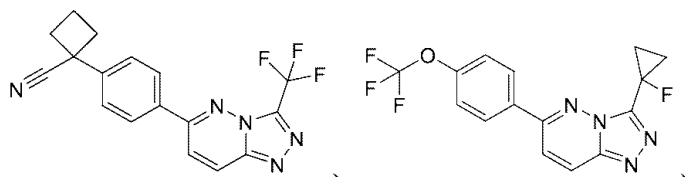
20

30

40

50

【化 5 9 - 9】



10

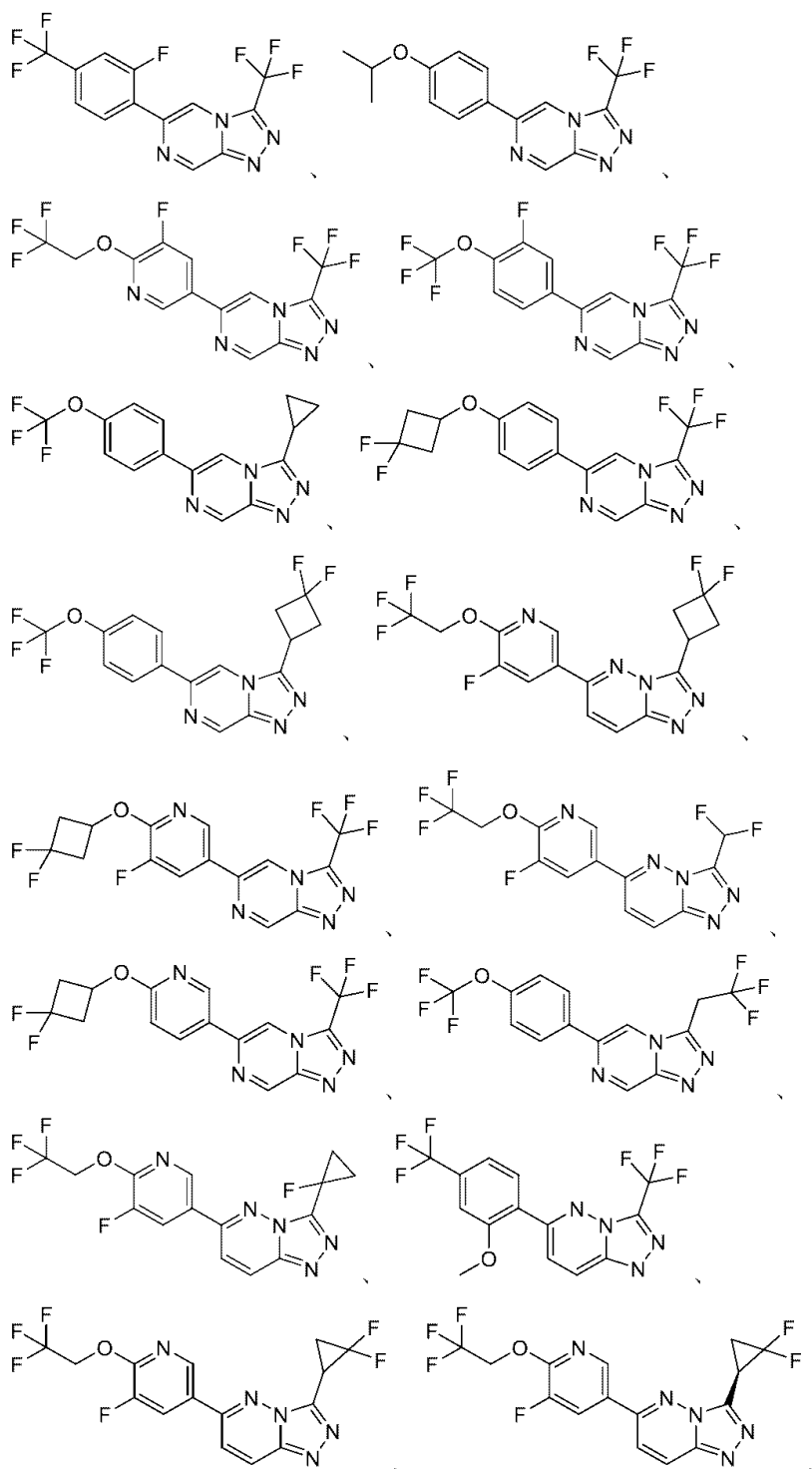
20

30

40

50

【化 5 9 - 1 0】



10

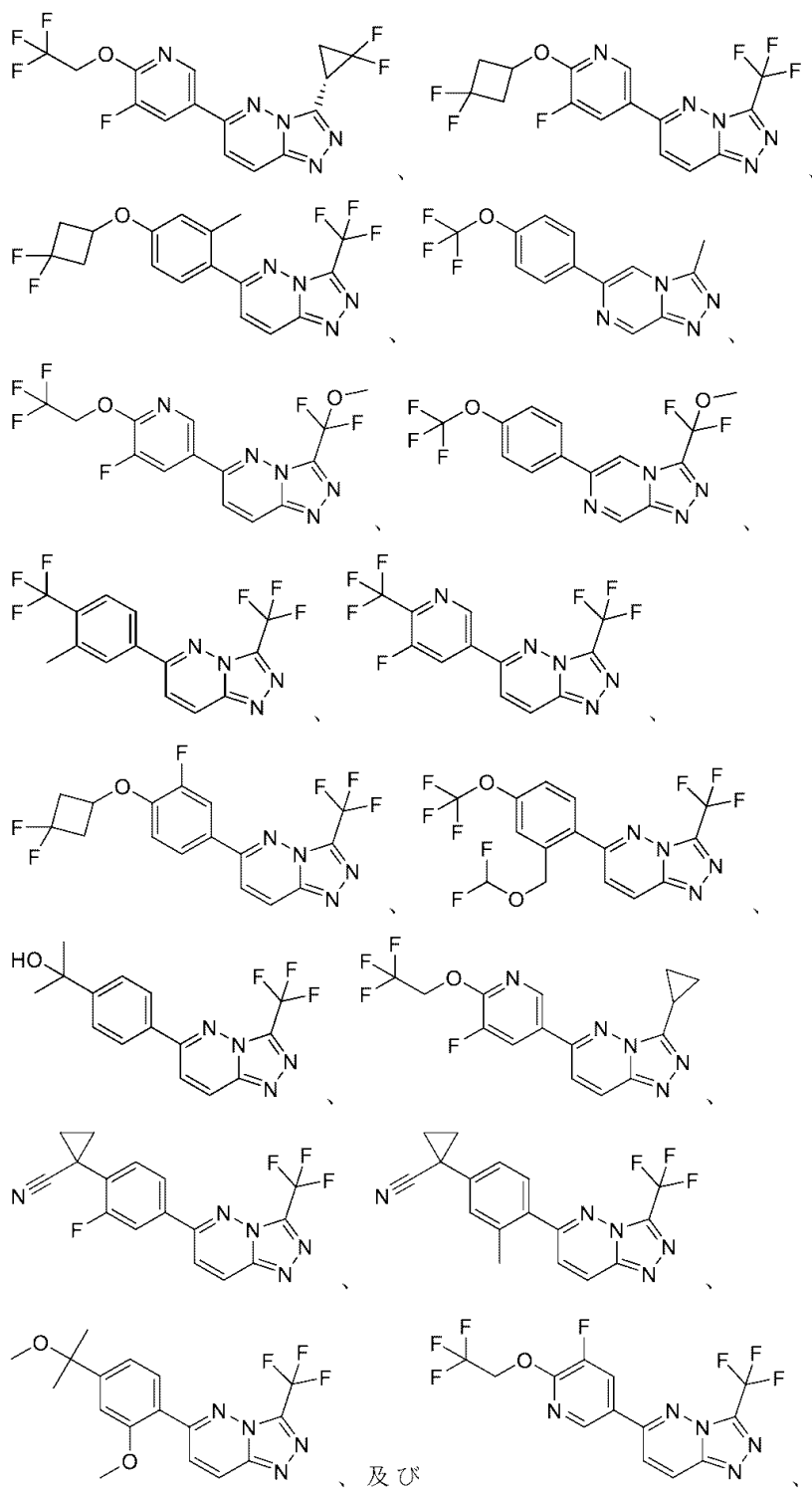
20

30

40

50

【化 5 9 - 1 1】

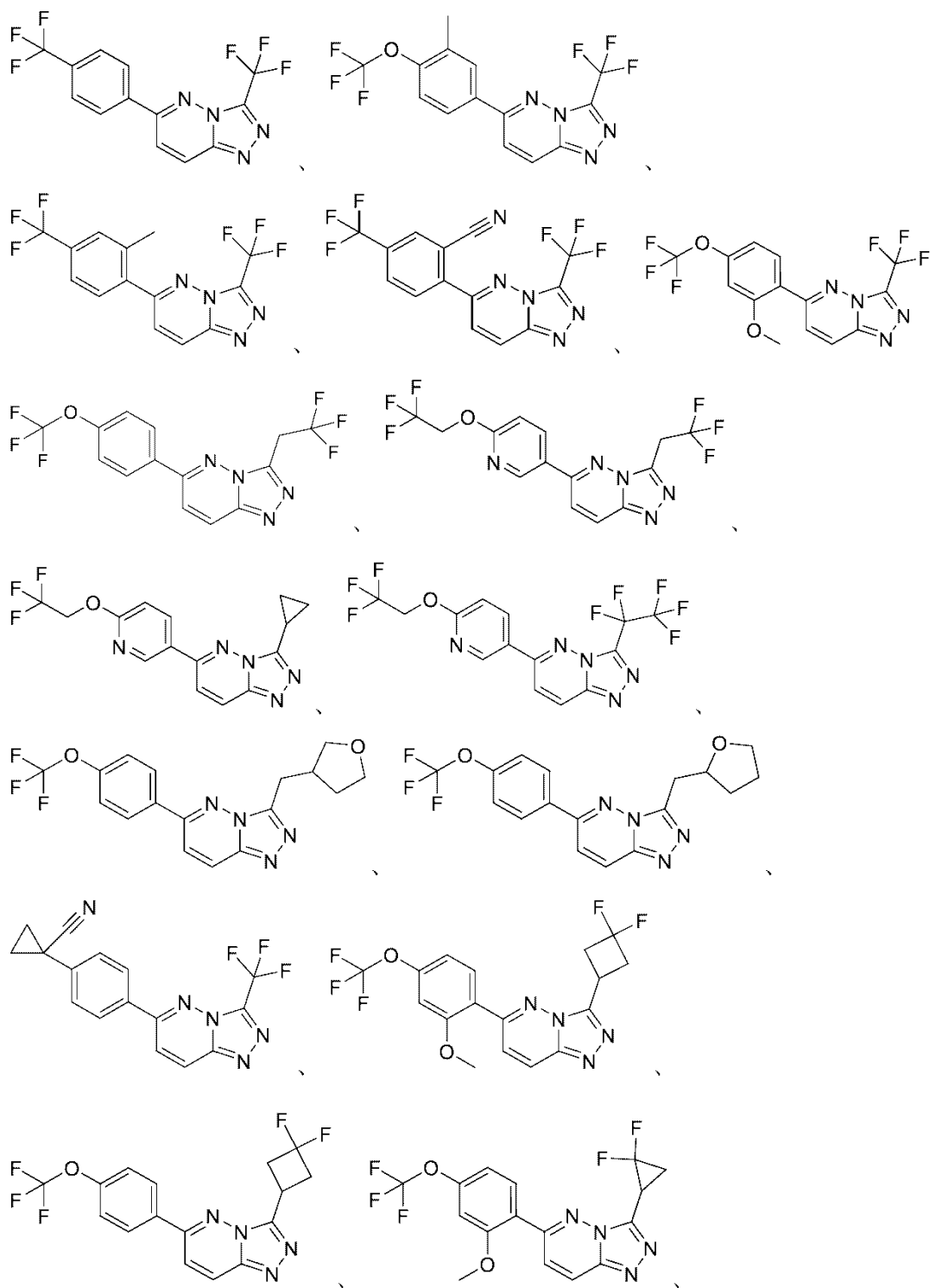


または薬学上許容できるその塩から選択される。

【0 3 3 1】

一部の実施形態では、式（I）の化合物は、

【化 60 - 1】



10

20

30

40

50

【化 6 0 - 2】

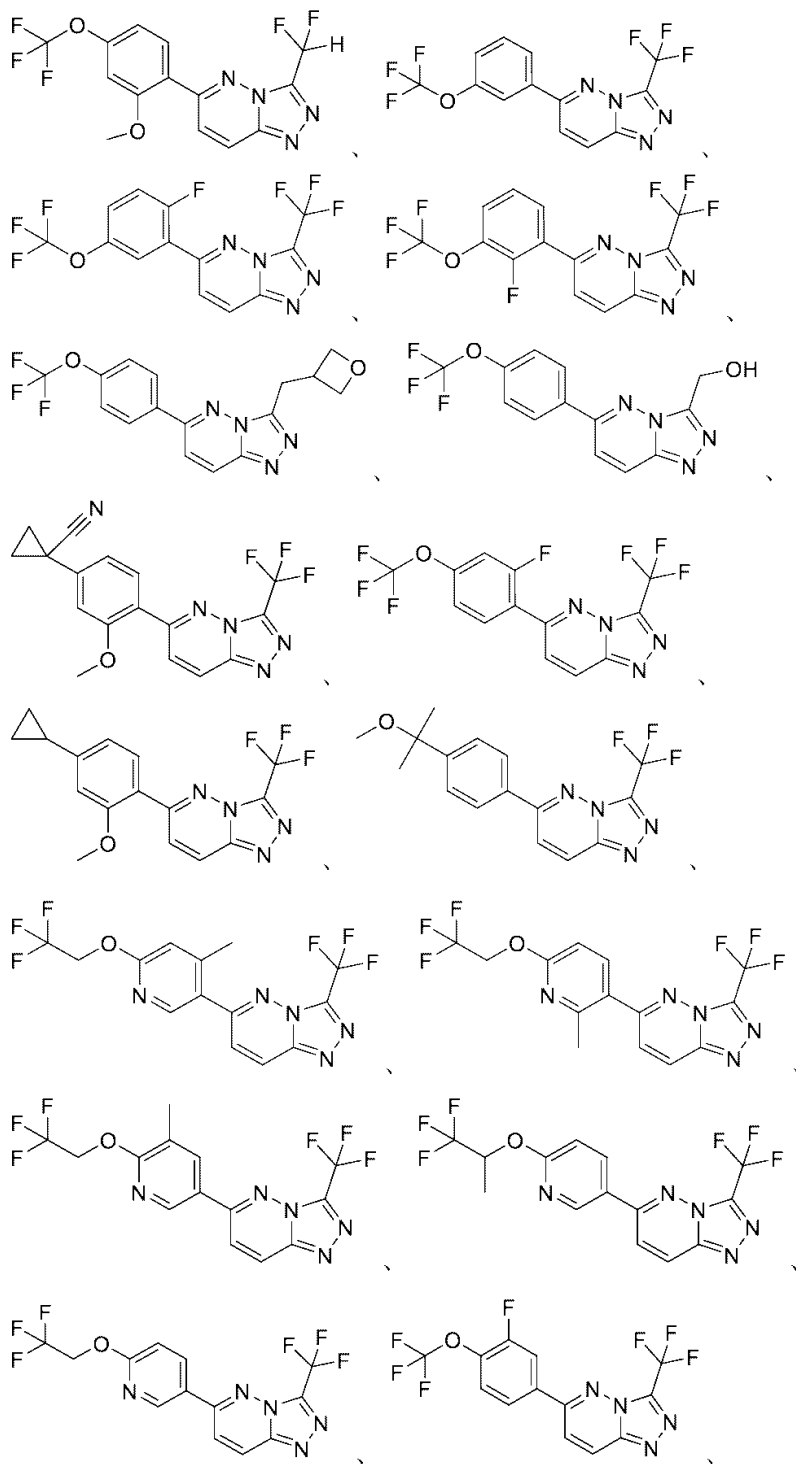
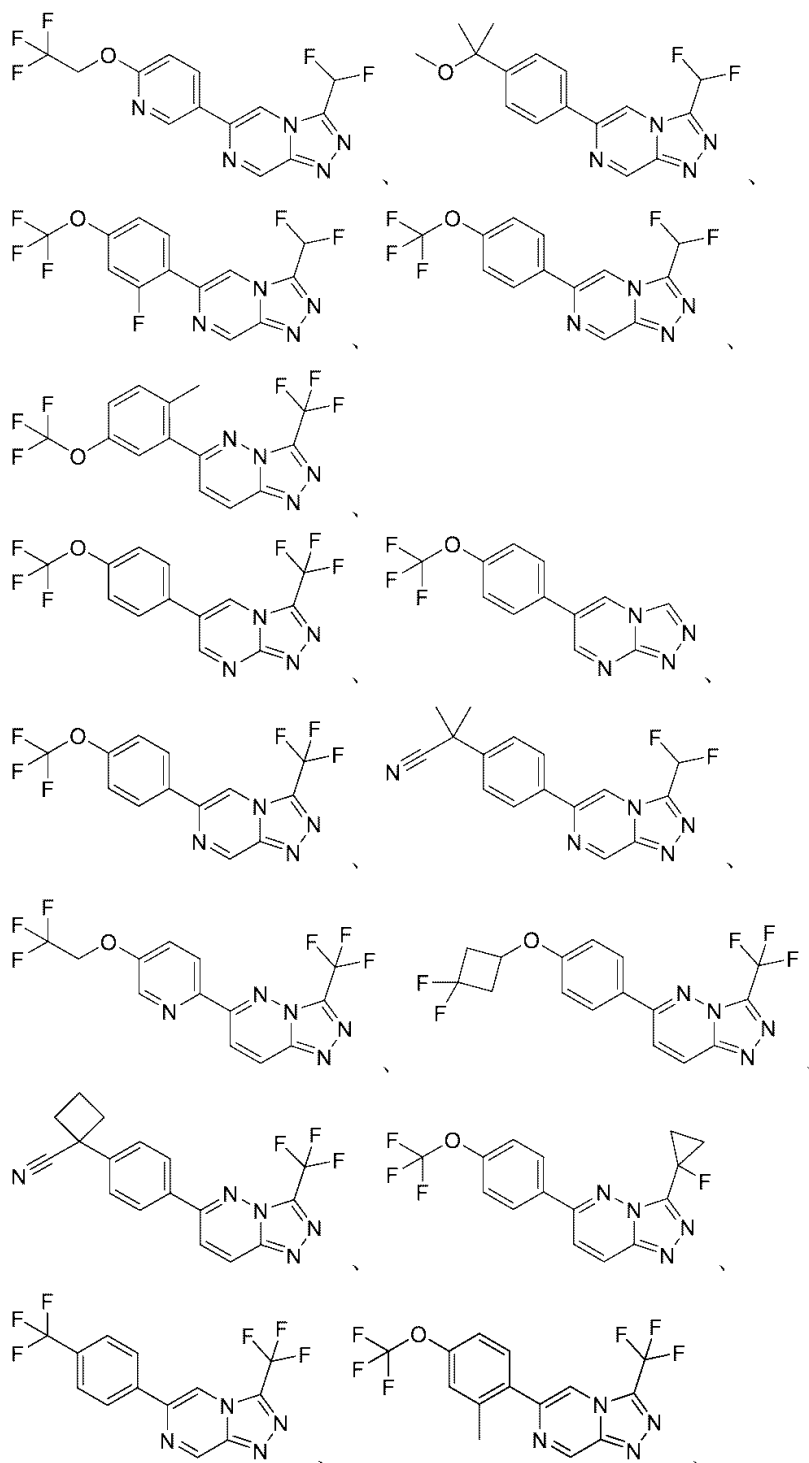


Figure 1 displays 15 chemical structures, labeled 1a through 1o, arranged in a 5x3 grid. Each structure is a derivative of a purine or pyrimidine core. The structures are as follows:

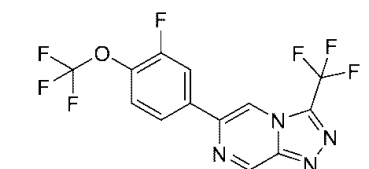
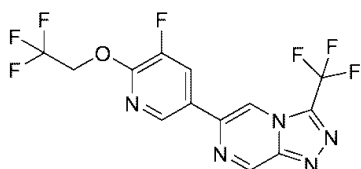
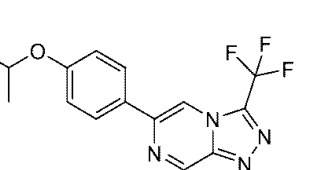
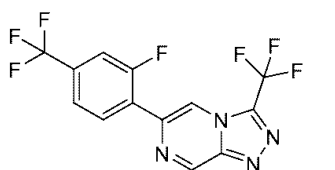
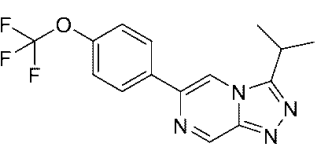
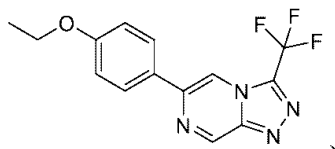
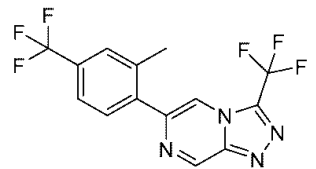
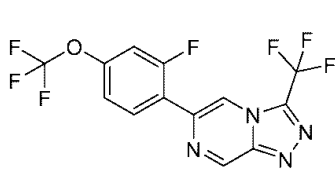
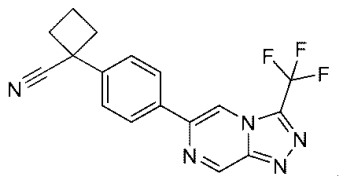
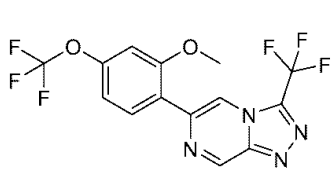
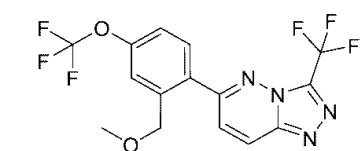
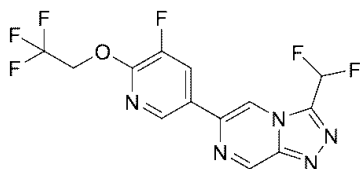
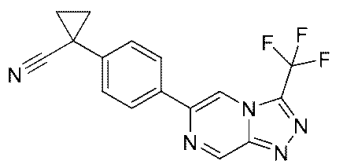
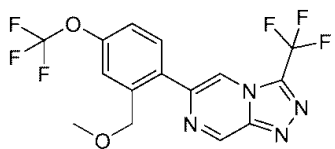
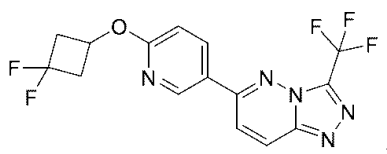
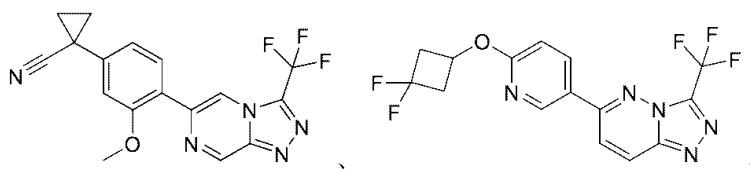
- 1a:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1b:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethoxy)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1c:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethoxy)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1d:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1e:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1f:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1g:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1h:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1i:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1j:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1k:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1l:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1m:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1n:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.
- 1o:** 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(trifluoromethyl)-7H-pyrimidin-7-yl 1,3-dioxolane-2-yl ether.

40

【化 60 - 4】



【化 60 - 5】



10

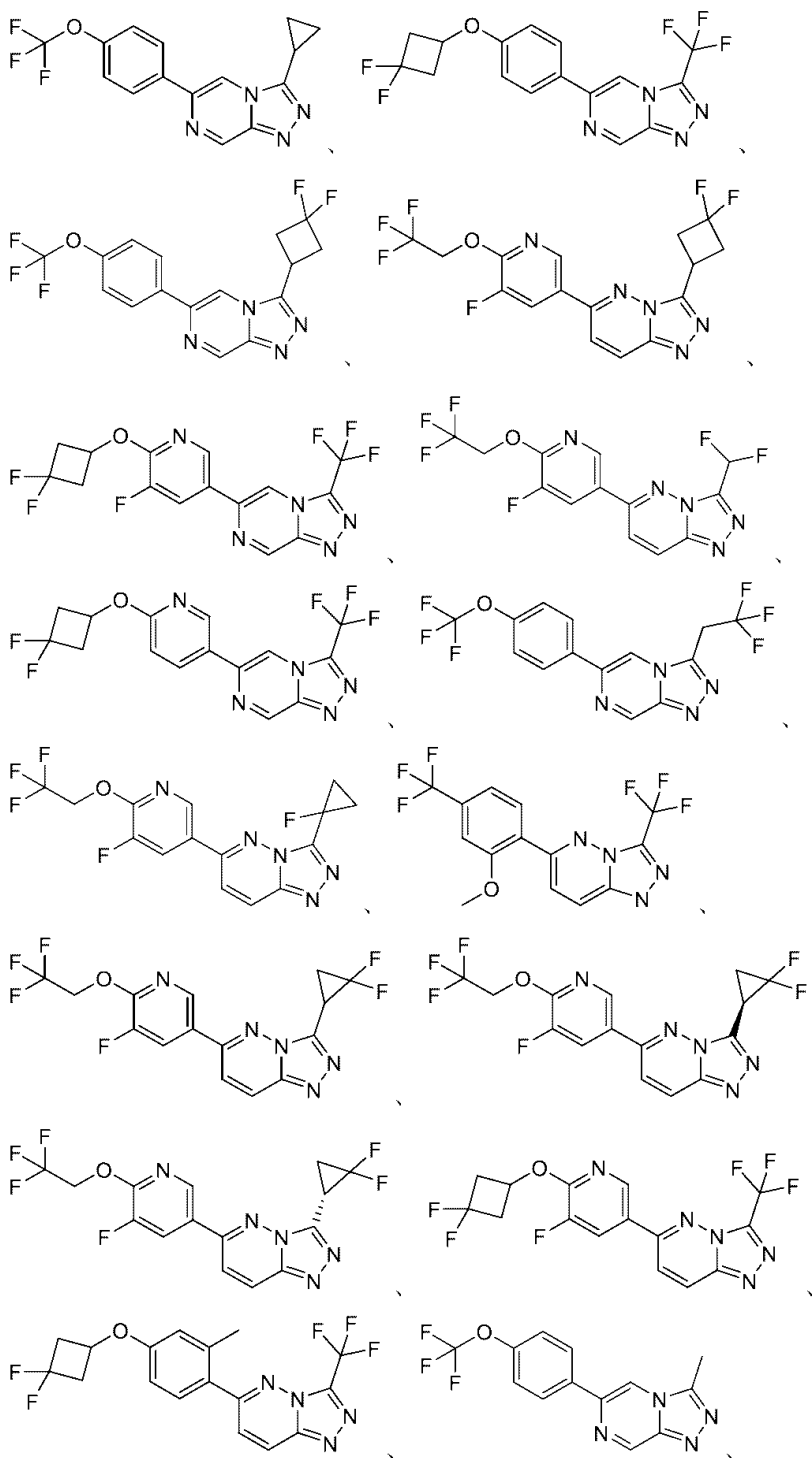
20

30

40

50

【化 60 - 6】



10

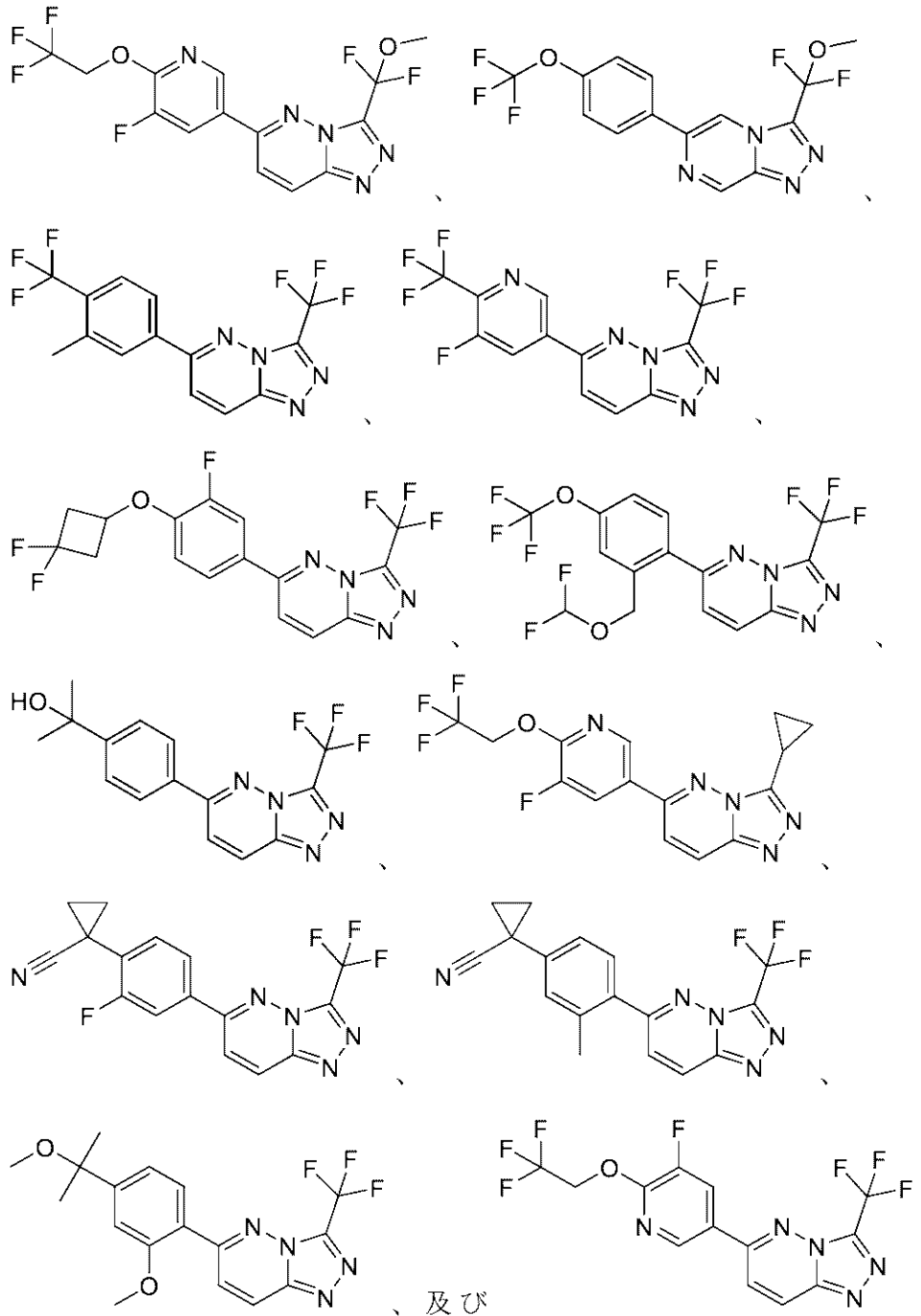
20

30

40

50

【化 6 0 - 7】



または薬学上許容できるその塩から選択される。

【0332】

医薬組成物及び投与の経路

本発明に従って提供される化合物は普通、医薬組成物の形態で投与される。従って、本発明は、有効成分として、記載されている化合物または薬学上許容できるその塩またはエステルの1以上と、1以上の薬学上許容できる賦形剤、不活性の固形希釈剤及び充填剤を含むキャリア、無菌水溶液及び種々の有機溶媒を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤及び補助剤とを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物は単独で投与されてもよいし、または他の治療剤と併用して投与されてもよい。そのような組成物は製薬技術分野で周知の方法にて調製される（たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th. Ed. (1985)；及びModern Pharmaceutic

s, Marcel Dekker, Inc. 3rd. Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Edsを参照のこと)。

【0333】

医薬組成物は、直腸経路、頬側経路、鼻内経路、経皮経路を含む、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所による、吸入剤として、またはステント、たとえば、もしくは動脈に挿入する円筒状ポリマーのような含侵させたもしくは被覆した用具を介した、たとえば、参照によって組み込まれる特許及び特許出願に記載されているような類似の有用性を有する作用物質の投与の許容された方式のいずれかによって単回用量または複数回用量で投与されてもよい。

【0334】

投与の方式の1つは非経口であって、特に注射による。本発明の新規の組成物が注射による投与のために組み込まれてもよい形態には、ゴマ油、コーン油、綿実油もしくはピーナツ油、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロースを伴った水性もしくは油性の懸濁液もしくはエマルション、または無菌の水溶液、及び類似の医薬溶剤が挙げられる。生理食塩水における水溶液も便宜上注射に使用されるが、本発明の文脈ではあまり好まれない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコール等（及びそれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、及び植物油も採用されてもよい。適正な流動性は、たとえば、レシチンのようなコーティングの使用によって、分散液の場合、必要な粒度の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の活動の予防は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等によってもたらすことができる。

【0335】

無菌の注射溶液は、必要に応じて、上記で列挙されたような種々の他の成分と共に適当な溶媒に必要量での本発明に係る化合物を組み入れ、その後濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、基本分散培地と、上記で列挙されたものに由来する必要な他の成分とを含有する無菌溶剤に種々の無菌化した有効成分を組み込むことによって調製される。無菌注射溶液の調製のための無菌粉末の場合、調製の好まれる方法は真空乾燥法及び凍結乾燥法であり、予め無菌濾過したその溶液から有効成分に加えて追加の所望の成分の粉末が得られる。

【0336】

経口投与は、本発明に係る化合物の投与のための別の経路である。投与はカプセル剤または腸溶性錠剤等を介してもよい。本明細書に記載されている少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を作製することにおいて、有効成分は普通、賦形剤によって希釈される、及び／またはカプセル剤、サシェ、紙または他の容器の形態であることができるキャリア内に封入される。賦形剤が希釈剤として役立つ場合、それは、有効成分のために溶剤、キャリアまたは媒体として作用する固体、半固体または液体の物質（上記のような）の形態であることができる。従って、組成物は、錠剤、丸薬、粉剤、トローチ剤、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ剤、噴霧剤（固体としてまたは液体媒体にて）、たとえば、10重量%までの活性化化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質のゼラチンカプセル剤、無菌注射溶液、及び無菌で包装された粉末の形態であることができる。

【0337】

好適な賦形剤の一部の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、珪酸カルシウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱物油のような滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；たとえば、メチル及びプロピルヒドロキシー安息香酸のような保存剤；甘味剤及び香味剤を含むことができる。

【0338】

本発明の組成物は、当該技術分野で既知の手順を用いて、患者への投与後、有効成分の素早い、持続したまたは遅延した放出を提供するように製剤化することができる。経口投与用の制御放出薬剤送達システムは、浸透圧ポンプ系と、ポリマー被覆リザーバまたは薬剤・ポリマーマトリクス製剤を含有する溶解系とを含む。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902,514号及び同第5,616,345号にて与えられている。本発明の方法で使用するための別の製剤は経皮送達用具（「貼付剤」）を採用する。そのような経皮貼付剤を用いて制御された量での本発明の化合物の連続的なまたは不連続の滲出を提供してもよい。医薬剤の送達用の経皮貼付剤の構築及び使用は当該技術分野で周知である。たとえば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号及び同第5,001,139号を参照のこと。そのような貼付剤は、医薬剤の連続性の、パルス性の、または要求に応じた送達のために構築されてもよい。

10

【0339】

組成物は好ましくは単位剤形で製剤化される。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳類のための単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤（たとえば、錠剤、カプセル剤、アンプル）と関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定の量の活性物質を含有する。化合物は一般に薬学上有効な量で投与される。好ましくは、経口投与については、各投与量単位は1mg～2gの本明細書に記載されている化合物を含有し、非経口投与については好ましくは0.1～700mgの本明細書に記載されている化合物を含有する。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、治療される状態、投与の選択される経路、投与される実際の化合物及びその関連する活性、個々の患者の年齢、体重、及び反応、患者の症状の重症度等を含む関連する状況の観点から内科医によって普通決定されることが理解されるであろう。

20

【0340】

たとえば、錠剤のような固形組成物を調製することについては、最も重要な有効成分を医薬賦形剤と混合して本発明の化合物の均質な混合物を含有する固形前製剤を形成する。均質であるとしてこれらの前製剤組成物に言及する場合、それは、組成物が、たとえば、錠剤、丸薬及びカプセル剤のような均一に有効な単位剤形に容易にさらに分割されることができるように有効成分が組成物全体にわたって均一に分散されることを意味する。

30

【0341】

本発明の錠剤または丸薬は、コーティングされて、さもなければ調合されて、長期の作用の利点を得られる剤形を提供してもよいし、または胃の酸性条件から保護してもよい。たとえば、錠剤または丸薬は、内部投与成分と外部投与成分とを含むことができ、後者が前者を包む形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗するのに役立ち、内部成分が無傷で十二指腸に入るのを可能にする、または放出で遅延されるのを可能にする腸溶層によって分離することができる。種々の物質をそのような腸溶層またはコーティングに使用することができ、そのような物質には、多数のポリマー酸及びセラック、セチルアルコール及びセルロースアセテートのような物質とのポリマー酸の混合物が挙げられる。

【0342】

吸入または吹送のための組成物には、薬学上許容できる水性溶媒または有機溶媒、またはそれらの混合物における溶液及び懸濁液、及び粉末が含まれる。液状または固形の組成物は上記に記載されたような好適な薬学上許容できる賦形剤を含有してもよい。好ましくは、組成物は、局所効果または全身性効果のために経口経路または鼻呼吸器経路によって投与される。好ましくは薬学上許容できる溶媒における組成物は不活性気体の使用によって霧状にされてもよい。霧状にした溶液は噴霧装置から直接吸入されてもよいし、または噴霧装置をフェイスマスク Tent または間欠陽圧呼吸器に連結してもよい。溶液、懸濁液または粉末の組成物を適当な方法で製剤を送達する装置から好ましくは経口でまたは経鼻で投与してもよい。

40

【0343】

50

併用療法

本明細書に記載されている化合物または組成物（たとえば、ナトリウムイオンチャネル、たとえば、遅延ナトリウム（I_{NaL}）電流を調節するのに使用するのための）は、別の作用物質または治療法との併用で投与されてもよい。本明細書で開示されている化合物を投与される対象は、別の作用物質または治療法による治療から恩恵を受けることになる疾患、障害または状態、またはその症状を有してもよい。これらの疾患または状態はてんかんまたはてんかん症候群、神経発達障害、疼痛、または神経筋疾患に関係することができる。

【0344】

抗てんかん剤

抗てんかん剤には、ブリバラセタム、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエクス、エスリカルゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルベゼピン、パームパネル、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、ルフィナミド、チガビン、トピラマート、バルプロ酸、ビガバトリン、ゾニサミドが挙げられる。

【0345】

心・血管作動薬の併用療法

本発明のナトリウムチャネル遮断薬の他の治療剤との併用治療から恩恵を受けることができる循環器関連の疾患または状態には、限定しないで、安定狭心症、不安定狭心症（U_A）、運動が誘導する狭心症、異型狭心症を含む狭心症、不整脈、間欠性跛行、非S_TE_MI_I心筋梗塞（N_ST_EM_I）を含む心筋梗塞、肺動脈高血圧症を含む肺高血圧症、うっ血性（または慢性）心不全及び拡張期心不全及び温存された駆出率を伴う心不全（拡張期機能不全）、急性心不全を含む心不全、または再発性虚血が挙げられる。

【0346】

循環器関連の疾患または状態を治療するのに好適な治療剤には、抗狭心症薬、心不全薬、抗血栓剤、抗不整脈薬、降圧剤、及び脂質低下剤が挙げられる。

【0347】

循環器関連の状態を治療するのに好適な治療剤との本発明のナトリウムチャネル遮断薬の同時投与は患者が現在受け入れている標準治療での強化を可能にする。

【0348】

抗狭心症薬

抗狭心症薬にはベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、及び硝酸薬が挙げられる。ベータ遮断薬は、心臓の酸素要求量をその作業負荷を減らすことによって減らし、心拍の低下を生じ、激しい心収縮を減らす。ベータ遮断薬の例には、アセブトロール（S_ec_tr_al）、アテノロール（T_en_or_mi_n）、ベタキシロール（K_er_lo_ne）、ビソプロロール／ヒドロクロロチアジド（Z_ia_c）、ビソプロロール（Z_eb_et_a）、カルテオロール（C_ar_tr_ol）、エスモロール（B_re_vi_bl_oc）、ラベタロール（N_or_mo_dy_ne、T_ra_nd_at_e）、メトプロロール（L_op_re_ss_or、T_op_ro_pr_ol_{XL}）、ナドロール（C_or_ga_rd）、プロプラノロール（I_nd_er_al）、ソタロール（B_et_ap_ac_e）及びチモロール（B_lo_ca_dr_en）が挙げられる。

【0349】

硝酸薬は動脈及び静脈を拡張し、それによって冠状血流を増やし、血圧を下げる。硝酸薬の例には、ニトログリセリン、硝酸薬貼付剤、硝酸イソソルビド及びイソソルビド－5－モノニトレートが挙げられる。

【0350】

カルシウムチャネル遮断薬は心臓及び血管の細胞へのカルシウムの正常な流入を妨げて血管を弛緩させ、それによって心臓への血液及び酸素の供給を増やす。カルシウムチャネル遮断薬の例には、アムロジピン（N_or_va_sc、L_ot_re_l）、ベプリジル（V_as_co_r）、ジルチアゼム（C_ar_di_ze_m、T_ia_za_c）、フェロジピン（P_le_n

10

20

30

40

50

dil)、ニフェジピン (Adalat、Procardia)、ニモジピン (Nimotop)、ニソルジピン (Sular)、ベラパミル (Calan、Isoptin、Verelan)、及びニカルジピンが挙げられる。

【0351】

心不全薬

心不全を治療するのに使用される作用物質には、利尿剤、ACE阻害剤、血管拡張剤及び強心配糖体が挙げられる。利尿剤は組織及び循環における過剰な流体を取り除き、それによって心不全の多数の症状を緩和する。利尿剤の例にはヒドロクロロチアジド、メトラゾン (Zaroxolyn)、フロセミド (Lasix)、ブメタニド (Bumex)、スピロラクトン (Aldactone)、及びエプレレノン (Inspra) が挙げられる。

10

【0352】

アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は、血管を拡張し、血流への抵抗を減らすことによって心臓における作業負荷を減らす。ACE阻害剤の例には、ベナゼプリル (Lotensin)、カプトプリル (Capoten)、エナラプリル (Vasotec)、フォシノプリル (Monopril)、リシノプリル (Prinivil、Zestril)、モエキシプリル (Univasc)、ペリンドプリル (Aceon)、キナプリル (Accupril)、ラミプリル (Altace)、及びトランドラプリル (Mavik) が挙げられる。

20

【0353】

血管拡張剤は、血管を弛緩させ、拡張させることによって血管での圧力を下げる。血管拡張剤の例には、ヒドララジン、ジアゾキシド、ブラゾシン、クロニジン、及びメチルドパが挙げられる。ACE阻害剤、硝酸薬、カリウムチャネル活性化因子、及びカルシウムチャネル遮断薬も血管拡張剤として作用する。

【0354】

強心配糖体は、心臓の収縮の力を高める化合物である。これらの化合物は心臓のポンプ能を強化し、不規則な心拍活動を改善する。強心配糖体の例には、ジギタリス、ジゴキシン及びジギトキシンが挙げられる。

【0355】

抗血栓剤

抗血栓剤は血液の凝固能を阻害する。3つの主要な型の抗血栓剤：血小板阻害剤、抗凝固剤及び血栓溶解剤がある。

30

【0356】

血小板阻害剤は血小板の凝固活性を阻害し、それによって動脈での凝固を減らす。血小板阻害剤の例には、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、チクロピジン、クロピドグレル (プラビックス)、ジピリダモール、シロスタゾール、ペルサンチンスルフィンピラゾン、ジピリダモール、インドメタシン、及び糖タンパク質IIb/IIIa阻害剤、たとえば、アブシキシマブ、チロフィバン及びエプチフィバチド (インテグレリン) が挙げられる。ベータ遮断薬及びカルシウムチャネル遮断薬も血小板阻害効果を有する。

【0357】

抗凝固剤は、血栓がさらに大きく育つのを妨げ、新しい凝血塊の形成を妨げる。抗凝固剤の例には、ビバリルジン (Angiomax)、ワーファリン (Coumadin)、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、ダナパロイド、レピルジン、及びアルガトロバンが挙げられる。

40

【0358】

血栓溶解剤は存在する血栓を壊すように作用する。血栓溶解剤の例には、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ及びテネクテプラーゼ (TNK)、及び組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) が挙げられる。

【0359】

抗不整脈薬

50

抗不整脈薬は心拍数及び心拍リズムの障害を治療するのに使用される。抗不整脈薬の例には、アミオダロン、ドロネダロン、キニジン、プロカインアミド、リドカイン、及びプロパフェノンが挙げられる。強心配糖体及びベータ遮断薬は、抗不整脈薬としても使用される。

【0360】

ナトリウムチャンネル遮断薬、ラノラジンとアミオダロンとドロネダロンの最近発見された相乗効果を考えると、アミオダロンとドロネダロンの併用は特に関心が高い。

【0361】

降圧剤

降圧剤は、血圧が正常よりも一貫して高い状態である高血圧症を治療するのに使用される。高血圧はうっ血性心不全、アテローム性硬化症、及び推定での凝血塊を含む循環器疾患の多数の態様に関連する。降圧剤の例には、アルファ-1-アドレナリン作動薬、たとえば、プラゾシン (Minipress)、ドキサゾシンメシル酸塩 (Cardura)、プラゾシン塩酸塩 (Minipress)、プラゾシン、ポリチアジド (Minizide)、及びテトラゾシン塩酸塩 (Hytrin)；ベータ-アドレナリン作動薬、たとえば、プロプラノロール (Inderal)、ナドロール (Corgard)、チモロール (Blocadren)、メトプロロール (Lopressor)、及びピンドロール (Visken)；中枢アルファ-アドレナリン受容体アゴニスト、たとえば、クロニジン塩酸塩 (Catapres)、クロニジン塩酸塩及びクロルタリドン (Clorpres、Combipres)、グアナベンツ酢酸塩 (Wytensin)、グアンファシン塩酸塩 (Tenex)、メチルドパ (Aldomet)、メチルドパ及びクロロチアジド (Aldoclor)、メチルドパ及びヒドロクロロチアジド (Aldoril)；併用したアルファ/ベータ-アドレナリン作動薬、たとえば、ラベタロール (Normodyne、Trandate)、カルベジロール (Coreg)；アドレナリン作動性ニューロン遮断薬、たとえば、グアナチジン (ismelin)、レセルピン (Serpasil)；中枢神経系作動性の降圧剤、たとえば、クロニジン (Catapres)、メチルドパ (Aldomet)、グアナベンツ (Wytensin)；抗アンギオテンシンII剤；ACE阻害剤、たとえば、ペリンドプリル (Aceon) カプトプリル (Capoten)、エナラプリル (Vasotec)、リシノプリル (Prinivil、Zestril)；アンギオテンシン-II受容体アンタゴニスト、たとえば、カンデサルタン (Atacand)、エプロサルタン (Teveten)、イルベサルタン (Avapro)、ロサルタン (Cozaar)、テルミサルタン (Micardis)、バルサルタン (Diovan)；カルシウムチャンネル遮断薬、たとえば、ベラパミル (Calan、Isoptin)、ジルチアゼム (Cardizem)、ニフェジピン (Adalat、Procardia)；利尿剤；直接血管拡張剤、たとえば、ニトロプルシド (Nipride)、ジアゾキシド (Hyperstat IV)、ヒドララジン (Apresoline)、ミノキシジル (Loniten)、ベラパミル；ならびにカリウムチャンネル活性化因子、たとえば、アプリカリム、ビマカリム、クロマカリム、エマカリム、ニコランジル、及びピナシジルが挙げられる。

【0362】

脂質低下剤

脂質低下剤は、血中に存在するコレステロール及び脂肪糖の量を低下させるのに使用される。脂質低下剤の例には、ベザフィブラート (Bezafibrate)、シプロフィブラート (Mofetil)、及び、たとえば、アトルバスタチン (Lipitor)、フルバスタチン (Lescol)、ロバスタチン (Mevacor、Altocor)、メバスタチン、ピタバスタチン (Livalo、Pitava)、プラバスタチン (Lipostat)、ロスバスタチン (Crestor)、及びシムバスタチン (Zocor) のようなスタチン類が挙げられる。

【0363】

本発明では、急性冠状疾患事象を呈する患者は、たとえば、代謝性疾患、肺疾患、末梢血

10

20

30

40

50

管疾患または消化器疾患の1以上のような二次的な病状を患うことが多い。そのような患者は、少なくとも1つの治療剤との併用で患者にラノラジンを投与することを含む併用療法の治療から恩恵を受けることができる。

【0364】

肺疾患併用療法

肺疾患は、肺に関する疾患または状態を指す。肺疾患の例には、限定しないで、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支炎及び肺気腫が挙げられる。

【0365】

肺疾患を治療するのに使用される治療剤の例には、ベータ2アゴニスト及び抗コリン作用薬を含む気管支拡張剤、コルチコステロイド及び電解質補完剤が挙げられる。肺疾患を治療するのに使用される治療剤の具体例には、エピネフリン、テルブタリン（Brethaire、Bricanyl）、アルブテロール（Proventil）、サルメテロール（Serevent、Serevent Diskus）、テオフィリン、臭化イプラトロピウム（Atrovent）、チオトロピウム（Spiriva）、メチルプレドニゾン（Solu-Medrol、Medrol）、マグネシウム、及びカリウムが挙げられる。

10

【0366】

代謝性疾患の併用療法

代謝性疾患の例には、限定しないで、I型及びII型の糖尿病を含む糖尿病、メタボリックシンドローム、脂質異常症、肥満症、耐糖能障害、高血圧症、血清コレステロールの上昇及びトリグリセリドの上昇が挙げられる。

20

【0367】

代謝性疾患を治療するのに使用される治療剤の例には、上記「心・血管作動薬の併用療法」のセクションに記載されているような降圧剤及び脂質低下剤が挙げられる。代謝性疾患を治療するのに使用される追加の治療剤には、インスリン、スルホニル尿素、ビグアナイド、アルファグルコシダーゼ阻害剤、及びインクレチン模倣薬が挙げられる。

【0368】

末梢血管疾患の併用療法

末梢血管疾患は、たとえば、アテローム性硬化症の結果、内臓、腕及び足に血液を供給している動脈が完全にまたは部分的に遮断されると発生する状態である末梢動脈疾患（PAD）を含む、心臓及び脳の外側に位置する血管（動脈及び静脈）に関する疾患である。

30

【0369】

消化器疾患の併用療法

消化器疾患は消化管に関連する疾患及び状態を指す。消化器疾患の例には、胃食道逆流性疾患（GERD）、炎症性腸疾患（IBD）、胃腸炎、胃炎及び消化性潰瘍疾患、及び膵炎が挙げられる。

【0370】

消化器疾患を治療するのに使用される治療剤の例には、たとえば、パントプラゾール（Protonix）、ランソプラゾール（Prevacid）、エソメプラゾール（Nexium）、オメプラゾール（Prilosec）、ラベプラゾールのようなプロトンポンプ阻害剤；たとえば、シメチジン（Tagamet）、ラニチジン（Zantac）、ファモチジン（Pepcid）、ニザチジン（Axid）のようなH₂遮断薬；たとえば、ミソプロストール（Cytotec）のようなプロスタグランジン；スクラルファート；及び制酸剤が挙げられる。

40

【0371】

抗生剤、鎮痛剤、抗うつ薬及び抗不安薬の併用療法

急性冠状疾患事象を呈する患者は、ラノラジンとの併用での抗生剤、鎮痛剤、抗うつ薬及び抗不安薬である治療剤（単数）または治療剤（複数）の投与から恩恵を受ける状態を示してもよい。

【0372】

50

抗生剤

抗生剤は、細菌及び真菌の双方を含む微生物を殺傷するまたはその増殖を止める治療剤である。抗生剤の例には、ペニシリン（アモキシシリン）、セファロスポリン、たとえば、セファゾリン、セフロキシム、セファドロキシル（Duricef）、セファレキシン（Keflex）、セファラジン（Velosef）、セファクロル（Cecclor）、セフロキシムアクステル（Ceftin）、セフプロジル（Cefzil）、ロラカルベフ（Lorabid）、セフィキシム（Suprax）、セフポドキシムプロキセチル（Vantin）、セフチブテン（Cedax）、セフジニル（Omnicef）、セフトリアキソン（Rocephin）、カルバペネム、及びモノバクタムを含むベータラクタム抗生剤；たとえば、テトラサイクリンのようなテトラサイクリン類；たとえば、エリスロマイシンのようなマクロライド系抗生剤；たとえば、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシンのようなアミノグリコシド類；たとえば、シプロフロキサシンのようなキノロン類；たとえば、バンコマイシン、ストレプトグラミン、ポリミキシンのような環状ペプチド類；たとえば、クリンダマイシンのようなリンコサミド；たとえば、リネゾリドのようなオキサゾリジノン；及びたとえば、スルフィソキサゾールのようなサルファ系抗生剤が挙げられる。

【0373】

鎮痛剤

鎮痛剤は疼痛を緩和するのに使用される治療剤である。鎮痛剤の例には、たとえば、フェンタニル及びモルヒネのようなオピエート及びモルヒネ様薬剤；パラセタモール；NSAID、及びCOX-2阻害剤が挙げられる。Navy 1.7及び1.8のナトリウムチャネルの阻害を介して神経障害性疼痛を治療する本発明のナトリウムチャネル遮断薬の能力を考えると、鎮痛剤との併用は特に想定される。米国特許出願公開20090203707を参照のこと。

【0374】

抗うつ薬及び抗不安薬

抗うつ薬及び抗不安薬には不安症、うつ病を治療するのに使用される作用物質、ならびに鎮静剤及び精神安定剤として使用されるものが挙げられる。抗うつ薬及び抗不安薬の例には、たとえば、ジアゼパム、ロラゼパム、及びミダソラムのようなベンゾジアゼピン類；ベンゾジアゼピン類；バルビツール酸系催眠薬；グルテチミド；抱水クロラル；メプロバメート；セルトラリン（Zoloft、Lustral、Apo-Sertral、Asentra、Gladem、Serlift、Stimuloton）；エスシタロプラム（Lexapro、Ciprallex）；フルオキセチン（Prozac、Sarafem、Fluctin、Fontex、Prodep、Fludep、Lovan）；ベンラファキシン（Effexor XR、Efexor）；シタロプラム（Celexa、Cipramil、Talohexane）；パロキセチン（Paxil、Seroxat、Aropax）；トラゾドン（Desyrel）；アミトリプチリン（Elavil）；及びブプロピオン（Wellbutrin、Zyban）が挙げられる。

【0375】

従って、本発明の態様の1つは、本発明のナトリウムチャネル遮断薬と少なくとも1つの治療剤とを含む組成物を提供する。代替の実施形態では、組成物は本発明のナトリウムチャネル遮断薬と少なくとも2つの治療剤とを含む。さらなる代替の実施形態では、組成物は、本発明のナトリウムチャネル遮断薬と少なくとも3つの治療剤とを、本発明のナトリウムチャネル遮断薬と少なくとも4つの治療剤とを、または本発明のナトリウムチャネル遮断薬と少なくとも5つの治療剤とを含む。

【0376】

併用療法の方法には、本発明のナトリウムチャネル遮断薬を含有する単一製剤と治療剤（単数）または治療剤（複数）との同時投与、本発明のナトリウムチャネル遮断薬を含む1を超える製剤と治療剤（単数）または治療剤（複数）との本質的に同時期の投与、及び本発明のナトリウムチャネル遮断薬と治療剤（単数）または治療剤（複数）との任意の順で

10

20

30

40

50

の連続投与が含まれ、好ましくは、本発明のナトリウムチャンネル遮断薬と治療剤（単数）または治療剤（複数）とが同時にその治療効果を発揮する時期がある。

【実施例】

【0377】

本明細書に記載されている発明がさらに完全に理解されるように、以下の実施例が明記されている。本出願に記載されている合成の実施例及び生物学的な実施例は本明細書で提供されている化合物、医薬組成物及び方法を説明するために提示されているのであって、どんな方法でもその範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0378】

本明細書で提供されている化合物は以下の一般的な方法及び手順を用いて容易に利用できる出発物質から調製することができる。典型的なまたは好まれる作業条件（すなわち、反応の温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力、等）が与えられる場合、特に言及されない限り、他の作業条件も使用することができることが十分に理解されるであろう。最適な反応条件は使用される特定の反応物質または溶媒によって異なってもよいが、そのような条件は通常最適化により当業者によって決定することができる。

【0379】

さらに、当業者に明らかなように、従来の保護基はある特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐのに必要であってもよい。特定の官能基のための好適な保護基の選択ならびに保護及び脱保護のための好適な条件は当該技術分野で周知である。たとえば、多数の保護基ならびにその導入及び取り外しは、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991、及びその中で引用されている参考文献に記載されている。

【0380】

本明細書で提供されている化合物は既知の標準の手順によって単離され、精製されてもよい。そのような手順には、再結晶化、濾過、フラッシュクロマトグラフィー、粉末化、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、または超臨界液体クロマトグラフィー（SFC）が挙げられる。フラッシュクロマトグラフィーは手動で行ってもよいし、または自動化システムを介してもよいことに留意のこと。本明細書で提供されている化合物は、既知の標準の手順、たとえば、核磁気共鳴分光法（NMR）または液体クロマトグラフィー質量分光分析（LCMS）によって特徴付けられてもよい。NMRの化学シフトは100万分の1（ppm）で報告され、当業者に周知の方法を用いて生成される。

【0381】

分析用LCMSについての例となる一般的な方法には、方法A（Xtimate C18（2.1mm×30mm、3μm）；A=H₂O（0.04%TFA）及びB=CH₃CN（0.02%TFA）；50℃；1.2mL／分；0.9分間かけて10～80%B、次いで80%Bで0.6分間）；方法B（Chromolith Flash RP-18末端キャップ付きC18（2mm×25mm）；A=H₂O（0.04%TFA）及びB=CH₃CN（0.02%TFA）；50℃；1.5mL／分；0.7分間かけて5～95%B、次いで95%Bで0.4分間）；ならびに方法C（Xtimate C18（2.1mm×30mm、3μm）；A=H₂O（0.04%TFA）及びB=CH₃CN（0.02%TFA）；50℃；0.8mL／分；6分間かけて10～80%B、次いで80%Bで0.5分間）が挙げられる。

【0382】

略語のリスト

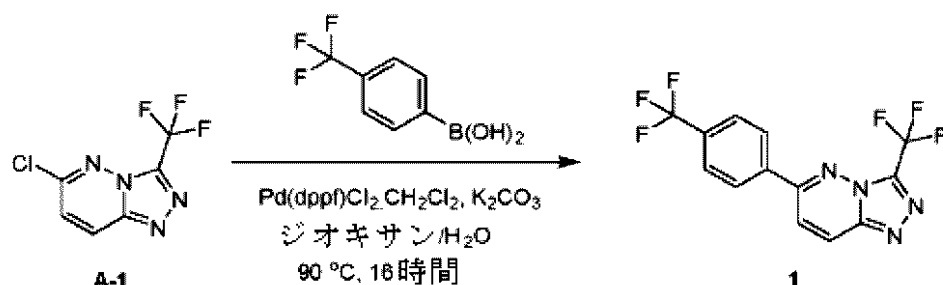
NIS：N-ヨードスクシンイミド
DMF：N，N-ジメチルホルムアミド
THF：テトラヒドロフラン
MeOH：メタノール
DCM：ジクロロメタン

LiHMDS：リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
 EtOH：エタノール
 Et₃N：トリメチルアミン
 Pd(dppf)Cl₂：二塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]
 パラジウム(II)
 MeI：ヨウ化メチル
 Et₃SiH：トリエチルシラン
 DBU：1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン
 AcN：アセトニトリル
 TMSCF₃：トリフルオロメチルトリメチルシラン
 TBAB：臭化テトラブチルアンモニウム
 Pd(t-Bu₃P)₂：ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)
 DAST：トリフッ化ジエチルアミノイオウ
 DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン
 HATU：ヘキサフルオロリン酸1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド
 Pd(dba)₃：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
 XPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
 [0383]

10

実施例1：化合物1の合成
 【化61】

20



30

ジオキサン(6 mL)及び水(600 μL)におけるA-1(100.00 mg、449.32 μmol)と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(102.41 mg、539.18 μmol)とK₂CO₃(124.20 mg、898.64 μmol)とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(55.04 mg、67.40 μmol)との混合物をN₂のもとで90℃に加熱し、16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10 mL)で希釈し、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用TLC(シリカゲル、PE：EtOAc=2：1)によって精製して固形物として化合物1(26.00 mg)を得た。
¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.37 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.79 (d, 1H)。方法Aを用いてLCMS：R_t=1.16分、MS ESI C₁₃H₇F₆N₄ [M+H]⁺に対する計算値：333.05；実測値：333.1。

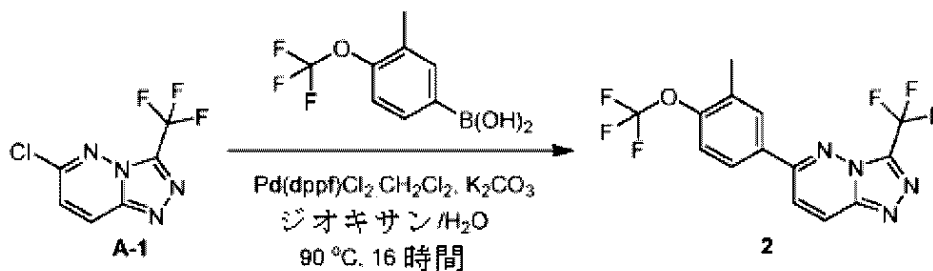
40

【0384】

実施例2：化合物2の合成

50

【化62】

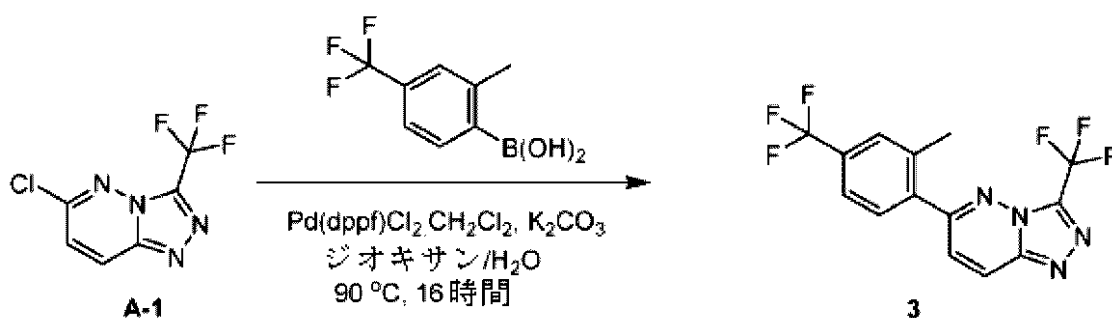


ジオキサン (6 mL) 及び水 (600 μL) における A-1 (100.00 mg, 449.32 μmol) と 3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)-フェニルボロン酸 (118.59 mg, 539.18 μmol) と $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55.04 mg, 67.40 μmol) と K_2CO_3 (124.20 mg, 898.64 μmol) との混合物を N_2 のもとで 90 °C に加熱し、16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Kromasil (150 mm $\times$ 25 mm, 10 μm) A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ; 8 分間かけて 50 ~ 80 % B) によって精製し、固形物として化合物 2 (26.80 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.31 (d, 1H), 7.95–7.85 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.22 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 363.06; 実測値: 363.1。

【0385】

実施例 3: 化合物 3 の合成

【化63】

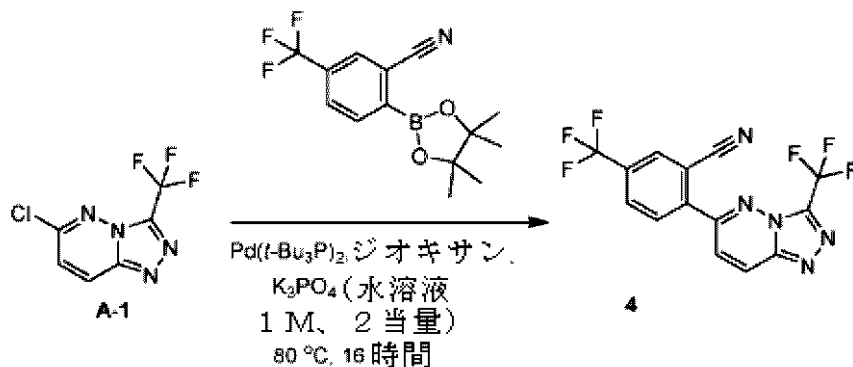


ジオキサン (6 mL) 及び水 (600 μL) における A-1 (100.00 mg, 449.32 μmol) と [2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (109.97 mg, 539.18 μmol) と $\text{Pd(pddf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55.04 mg, 67.40 μmol) と K_2CO_3 (124.20 mg, 898.63 μmol) との混合物を N_2 のもとで 90 °C に加熱し、16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 2 : 1) によって精製して固形物として化合物 3 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.34 (d, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 2.53 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.18 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 347.1; 実測値: 347.1。

【0386】

実施例 4: 化合物 4 の合成

【化 6 4】



10

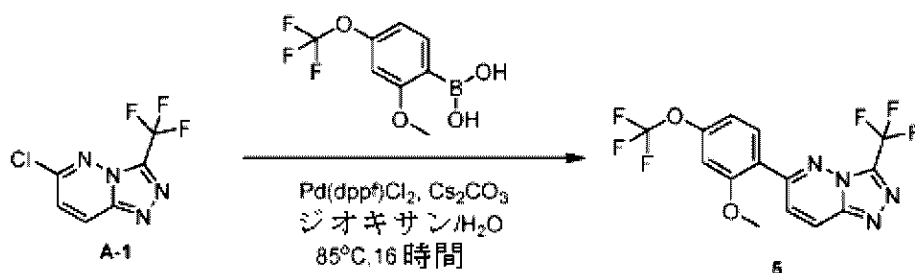
N_2 のもと20 mLの密封管にてジオキサン(10 mL)及び H_2O (900 μL)におけるA-1(100.00 mg、449.32 μmol)と2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(160.18 mg、539.18 μmol)と K_3PO_4 (190.75 mg、898.64 μmol)と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (22.96 mg、44.93 μmol)との混合物を80 °Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、分取用TLC(シリカゲル、DCM:EtAOAc=5:1)によって精製し、固形物として化合物4を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.48(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13–8.03(m, 2H), 7.78(d, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t =1.08分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値:358.0;実測値:357.9。

20

【0387】

実施例5:化合物5の合成

【化 6 5】



30

N_2 のもと10 mLの密封管にて、ジオキサン(5 mL)及び水(500 μL)におけるA-1(80.00 mg、359.45 μmol)と2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(84.81 mg、359.45 μmol)と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ・ CH_2Cl_2 (29.35 mg、35.95 μmol)と Cs_2CO_3 (234.23 mg、718.90 μmol)との混合物を85 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、分取用TLC(シリカゲル、PE:EtAOAc=2:1)によって精製して固形物として化合物5を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.20(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.91(s, 1H), 3.94(s, 3H)。方法Aを用いてLCMS R_t =1.18分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値:379.0;実測値:379.1。

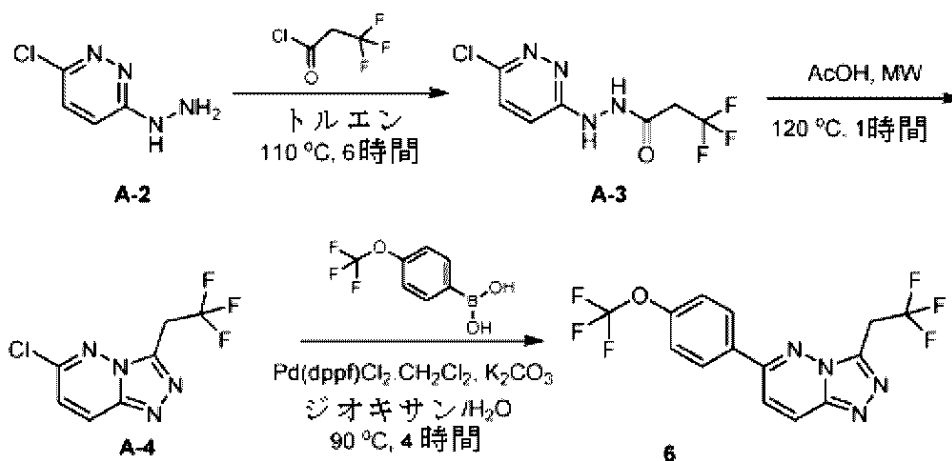
40

【0388】

実施例6:化合物6の合成

50

【化 6 6】



A-4の合成：A-2（100.00mg、691.75 μ mol）のトルエン（10mL）溶液に塩化3,3,3-トリフルオロプロパノイル（121.61mg、830.10 μ mol）を加え、混合物を110 $^{\circ}$ Cで6時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物にAcOH（10mL）を加えた。得られた混合物をマイクロ波反応器にて120 $^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。混合物を濃縮し、H₂O（10mL）で希釈し、固形NaHCO₃でpH約9に塩基性化し、EtOAc（30mLで2回）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=25%~33%~50%~66%）によって精製して固形物としてA-4を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.66$ 分、MS ESI C₇H₅ClF₃N₄ [M+H]⁺に対する計算値：237.0；実測値：237.0。

【0389】

化合物6の合成：ジオキサン（10mL）及びH₂O（1mL）におけるA-4（100.00mg、422.69 μ mol）と4-（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸（104.45mg、507.23 μ mol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（34.52mg、42.27 μ mol）とK₂CO₃（116.84mg、845.38 μ mol）との混合物を90 $^{\circ}$ Cで4時間撹拌した。混合物をEtOAc（20mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（30mL×2）で溶出し、次いで濃縮して残留物を得、それを分取用TLC（シリカゲル、PE：EtAOAc=2：1）によって精製して固形物として化合物6（17.30mg）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） $\delta_H=8.26$ （d, 1H）, 8.08–8.02（m, 2H）, 7.63（d, 1H）, 7.43（d, 2H）, 4.27–4.16（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.14$ 分、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値：363.0；実測値：362.9。

【0390】

実施例7：化合物7の合成

10

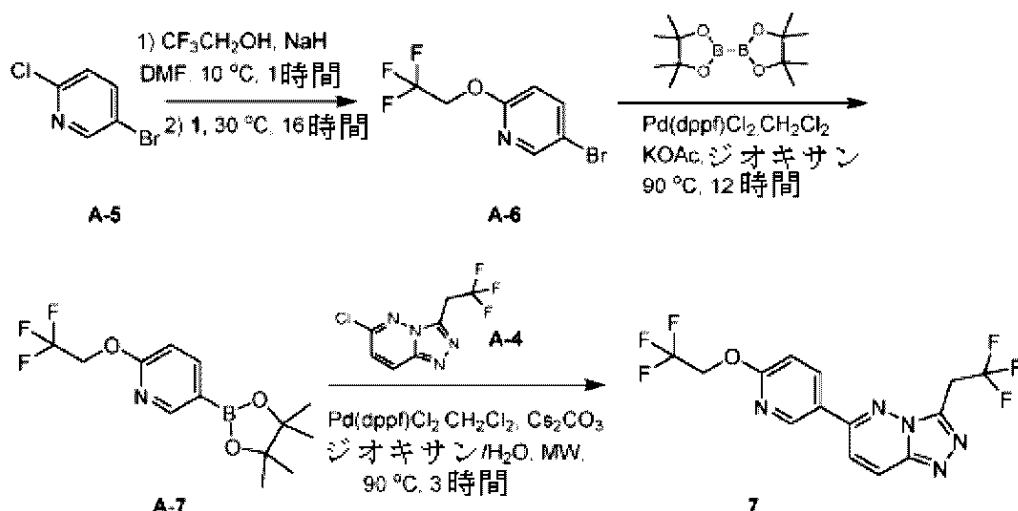
20

30

40

50

【化 6 7】



A-6の合成：DMF（50 mL）におけるNaH（2.70 g、67.55 mmol、60%純度）の混合物に2,2,2-トリフルオロエタノール（4.86 mL、67.55 mmol）を10℃で一滴ずつ加え、混合物を1時間攪拌した。次いでA-5（10.00 g、51.96 mmol）を一気に加え、反応物を30℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl（250 mL）で反応混合物の反応を止め、EtOAc（100 mL×3）で抽出し、合わせた有機相をブライン（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0%～5%）によって精製して油としてA-6（11.00 g）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H＝8.20（d, 1H）, 7.73（dd, 1H）, 6.80（d, 1H）, 4.73（q, 2H）。

【0391】

A-7の合成：A-6（2.00 g、7.81 mmol）と4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（4.96 g、19.52 mmol）とPd（dppf）Cl₂·CH₂Cl₂（637.95 mg、781.00 μmol）とKOAc（1.92 g、19.52 mmol）との混合物を90℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0%～10%）によって精製し油としてA-7（1.90 g、6.27 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H＝8.51（d, 1H）, 7.99（dd, 1H）, 6.83（d, 1H）, 4.79（q, 2H）, 1.34（s, 12H）。

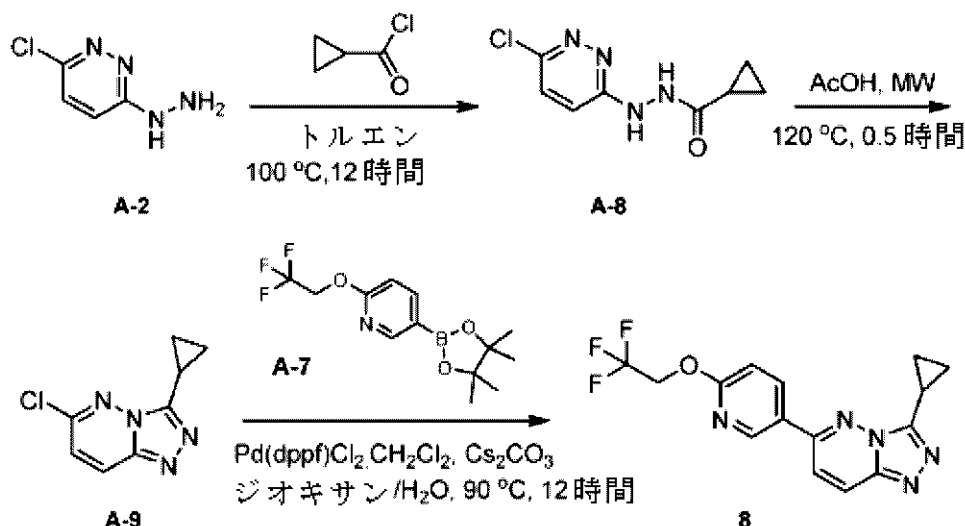
【0392】

化合物7の合成：マイクロ波反応器にてH₂O（500 μL）及びジオキサン（5 mL）におけるA-4（100.00 mg、422.69 μmol）とA-7（128.11 mg、422.69 μmol）とCs₂CO₃（275.44 mg、845.38 μmol）とPd（dppf）Cl₂·CH₂Cl₂（34.52 mg、42.27 μmol）との混合物を90℃で3時間攪拌し、その時点で所望の生成物をLCMSによって観察した。混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10 mL×2）によって溶出した。濾液を濃縮し、残留物を分取用TLC（シリカゲル、EtOAc：DCM＝1：2）によって精製して固形物として化合物7（42.10 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H＝8.78（d, 1H）, 8.33（dd, 2.4, 1H）, 8.26（d, 1H）, 7.61（d, 1H）, 7.08（d, 1H）, 4.27, 4.88（q, 2H）, 4.21（q, 2H）。方法Aを用いてLCMS R_t＝1.10分、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値：378.1；実測値：377.9。

【0393】

実施例8：化合物8の合成

【化68】



A-9の合成：トルエン（10 mL）におけるA-2（200.00 mg、1.38 mmol）と塩化シクロプロパンカルボニル（150.54 μ L、1.66 mmol）との混合物を100 °Cで12時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物にAcOH（10 mL）を加えた。マイクロ波反応器にて混合物を120 °Cで0.5時間攪拌し、次いで混合物を濃縮し、H₂O（10 mL）で希釈し、固形NaHCO₃でpH約9に塩基性化し、EtOAc（30 mL×2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗精製のA-9（170.00 mg）を得た。方法Bを用いてLCMS R_t =0.64分、MS ESI C₈H₈ClN₄ [M+H]⁺に対する計算値：194.9；実測値：195.0。

【0394】

化合物8の合成：H₂O（500 μ L）及びジオキサン（5 mL）におけるA-9（150.00 mg、770.73 μ mol）とA-7（233.59 mg、770.73 μ mol）とCs₂CO₃（502.24 mg、1.54 mmol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（62.94 mg、77.07 μ mol）との混合物を90 °Cで12時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10 mL×2）によって溶出し、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC（Kromasil（150 mm×25 mm、10 μ m）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて30～60% B）によって精製して固形物として化合物8（11.90 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H =8.77（d, 1H），8.04（dd, 1H），8.15（d, 1H），7.47（d, 1H），7.06（d, 1H），4.87（q, 2H），2.65–2.53（m, 1H），1.50–1.39（m, 2H），1.29–1.22（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS R_t =1.10分、MS ESI C₁₅H₁₃F₃N₅O [M+H]⁺に対する計算値：336.1；実測値：336.1。

【0395】

実施例9：化合物9の合成

10

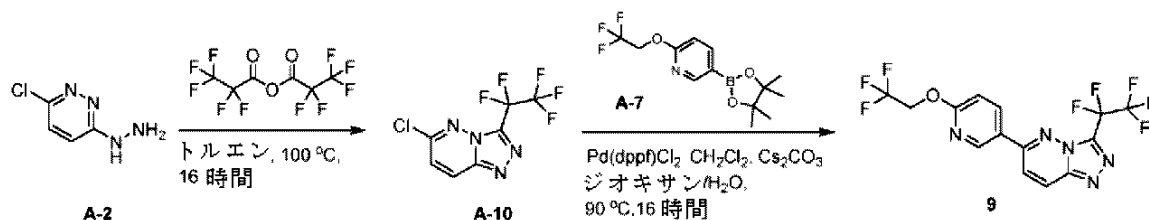
20

30

40

50

【化69】



A-10の合成：トルエン（10 mL）におけるA-2（200.00 mg、1.38 mmol）と2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン酸2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノイル（327.03 μ L、1.66 mmol）との混合物を100 °Cで16時間撹拌した。混合物を濃縮し、H₂O（10 mL）で希釈し、固形NaHCO₃でpH約9に塩基性化し、EtOAc（30 mL×2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物としてA-10を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.76$ 分、MS ESI $C_7H_3ClF_5N_4$ [M+H]⁺に対する計算値：273.0；実測値：272.9。

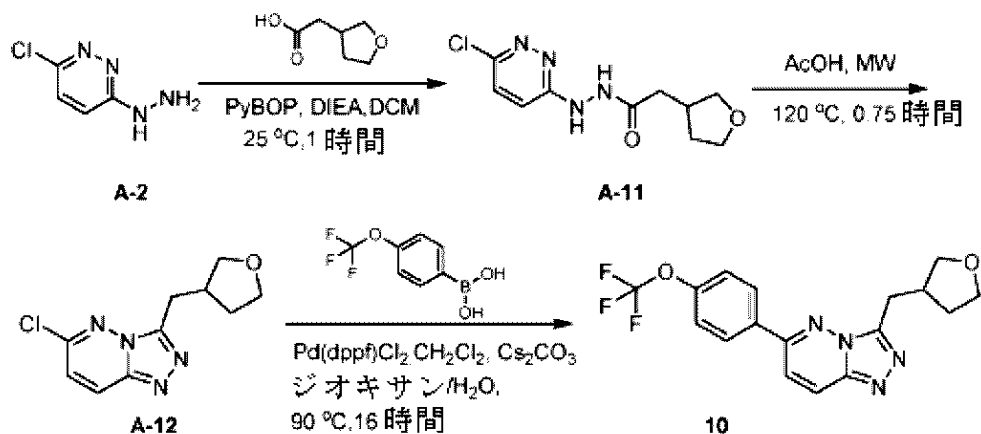
【0396】

化合物9の合成：ジオキサン（10 mL）及びH₂O（1 mL）におけるA-10（130.00 mg、476.96 μ mol）とA-7（173.47 mg、572.35 μ mol）とCs₂CO₃（310.81 mg、953.92 μ mol）とPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（38.95 mg、47.70 μ mol）との混合物を90 °Cで16時間撹拌した。混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10 mL×2）によって溶出した。濾液を濃縮し、残留物を分取用HPLC（Kromasil（150 mm×25 mm、10 μ m）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて45～75% B）によって精製して固形物として化合物9（14.70 mg、35.37 μ mol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） $\delta_H=8.80$ （d, 1H）, 8.36（d, 1H）, 8.36（d, 1H）, 7.76（d, 1H）, 7.09（d, 1H）, 4.88（q, 2H）。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.18$ 分、MS ESI $C_{14}H_8F_8N_5O$ [M+H]⁺に対する計算値：414.1；実測値：414.0。

【0397】

実施例10：化合物10の合成

【化70】



A-11の合成：DCM（10.00 mL）におけるA-2（100.0 mg、691.75 μ mol）とPYBOP（539.97 mg、1.04 mmol）との混合物に2-テトラヒドロフラン-3-イル酢酸（90.02 mg、691.75 μ mol）とDIEA（362.44 μ L、2.08 mmol）を加え、混合物を25 °Cで1時間撹拌し

た。混合物を濃縮し、粗精製のA-11 (800.00mg)を得、さらに精製することなくそれをそのまま使用した。方法Bを用いてLCMS $R_t = 0.18$ 分、MS ESI $C_{10}H_{14}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：257.1；実測値：257.0。

【0398】

A-12の合成：AcOH (5mL)におけるA-11 (800.00mg、3.12mmol、1.00当量)の混合物をマイクロ波反応器にて120℃で0.75時間撹拌した。混合物を濃縮し、H₂O (10mL)で希釈し、固形NaHCO₃でpH約9に塩基性化し、EtOAc (30mL×2)で抽出し、合わせた有機相をブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCMにおけるMeOH=0%~3%~5%)によって精製して油としてA-12 (180.00mg)を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t = 0.68$ 分、MS ESI $C_{10}H_{12}ClN_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：239.1；実測値：239.0。

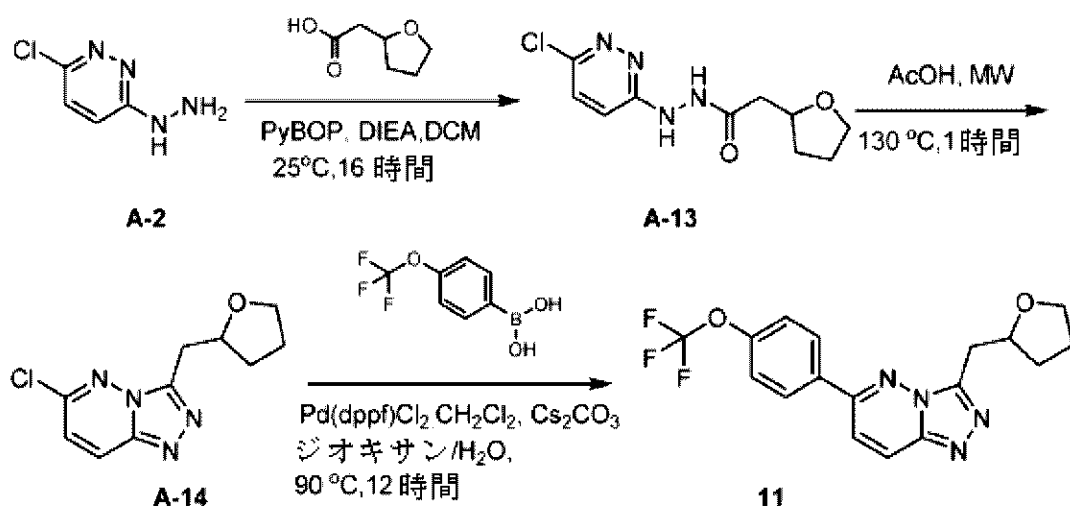
【0399】

化合物10の合成：ジオキサン (5mL) 及びH₂O (500μL)におけるA-12 (180.00mg、754.18μmol)と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (186.37mg、905.02μmol)とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (61.59mg、75.42μmol)とCs₂CO₃ (491.45mg、1.51mmol)との混合物を90℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取用TLC (シリカゲル、DCM：EtOAc=3：2)によって精製して固形物として化合物10 (15.20mg)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ H=8.19 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (br d, 2H), 4.06–3.93 (m, 2H), 3.83 (q, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.11–2.96 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.91–1.76 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.10$ 分、MS ESI $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：365.1；実測値：365.3。

【0400】

実施例11：化合物11の合成

【化71】



A-13の合成：DCM (10mL)におけるA-2 (83.00mg、574.16μmol)と2-テトラヒドロフラン-2-イル酢酸 (74.72mg、574.16μmol)との混合物にPYBOP (448.18mg、861.23μmol)とDIEA (601.66μL、3.44mmol)とを加え、混合物を25℃で16時間撹拌し

た。混合物を濃縮し、A-13を得たが、さらに精製することなくそれを次の工程で使用した。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.25$ 分、MS ESI $C_{10}H_{14}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：257.1；実測値：256.9。

【0401】

A-14の合成：AcOH（6mL）におけるA-13（800.00mg、3.12mmol、1.00当量）の混合物をマイクロ波反応器にて130℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O（10mL）で希釈し、固形NaHCO₃でpH約9に塩基性化し、EtOAc（30mL×2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（DCMにおけるMeOH=0%～3%～5%）によって精製して油としてA-14（100.00mg）を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.66$ 分、MS ESI $C_{10}H_{12}ClN_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：239.1；実測値：239.0。

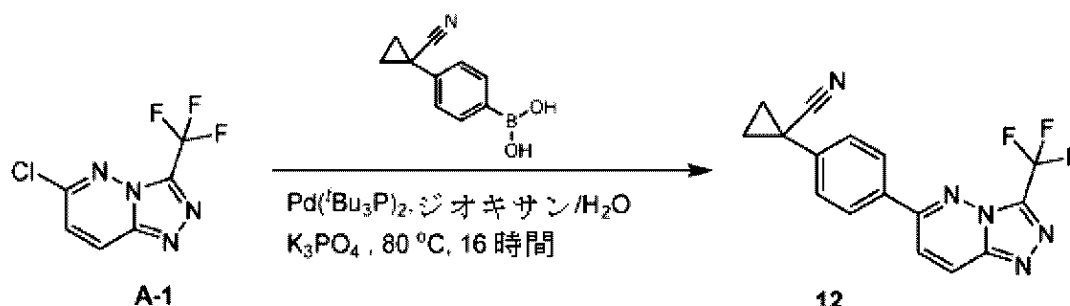
【0402】

化合物11の合成：ジオキサン（5mL）及びH₂O（500μL）におけるA-14（100.00mg、418.99μmol）と4-（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸（103.54mg、502.79μmol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（34.22mg、41.90μmol）とCs₂CO₃（273.03mg、837.98μmol）との混合物を90℃で12時間攪拌した。混合物をEtOAc（10mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取用HPLC（Kromasil（150mm×25mm、10μm）；A=H₂O（0.05%NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて35～65%B）によって精製して固形物として化合物11（24.30mg、66.70μmol）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃） $\delta_H=8.18$ （d，1H），8.04（d，2H），7.53（d，1H），7.41（d，2H），4.61（5重項，1H），4.02-3.90（m，1H），3.85-3.74（m，1H），3.60（dd，1H），3.42（dd，1H），2.20-2.08（m，1H），2.06-1.91（m，2H），1.89-1.77（m，1H）。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.11$ 分、MS ESI $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：365.1；実測値：365.0。

【0403】

実施例12：化合物12の合成

【化72】



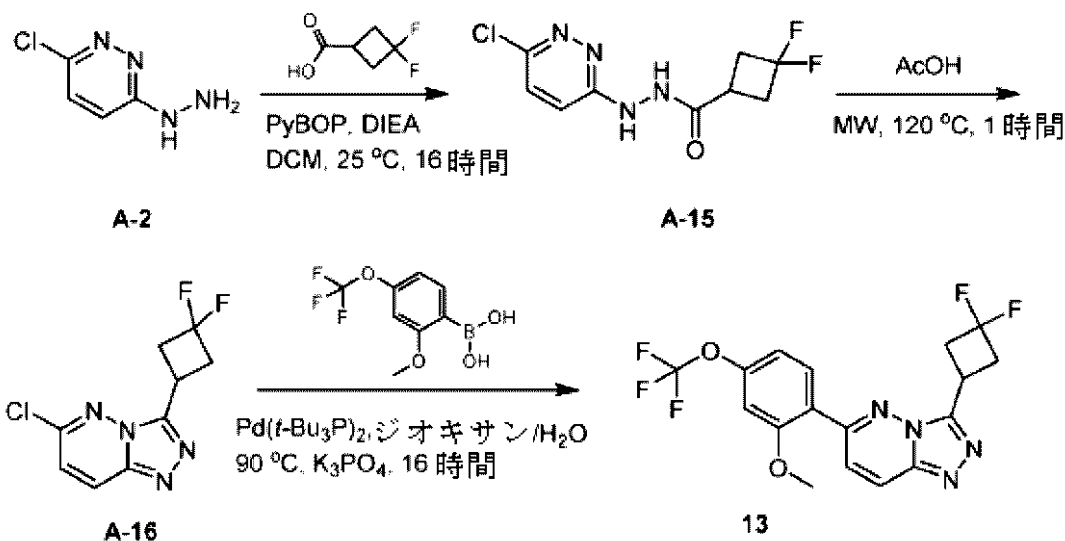
ジオキサン（8mL）及びH₂O（900μL）におけるA-1（100.00mg、449.32μmol）と4-（1-シアノシクロプロピル）フェニルボロン酸（84.02mg、449.32μmol）とPd(*t*-Bu₃P)₂（45.92mg、89.86μmol）とK₃PO₄（190.75mg、898.64μmol）との混合物をNのもとで80℃にて16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取用TLC（シリカゲル、DCM：EtOAc=2：1）によって精製して固形物として化合物12（73.82mg、224.19μmol）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃

) $\delta_H = 8.32$ (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), $1.91-1.85$ (m, 2H), $1.55-1.50$ (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.09$ 分、MS ESI $C_{16}H_{11}F_3N_5$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 330.1 ; 実測値: 330.1 。

【0404】

実施例13: 化合物13の合成

【化73】



A-15の合成: DCM (30 mL) におけるA-2 (400.00 mg、2.77 mmol) と3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (414.70 mg、3.05 mmol) の混合物にPYBOP (2.16 g、4.16 mmol) とDIEA (1.45 mL、8.31 mmol) とを加え、混合物を25 °Cで16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、 NH_4Cl (30 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗精製のA-15 (2.45 g) を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t = 0.40$ 分、MS ESI $C_9H_{10}ClF_2N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 263.0 ; 実測値: 262.9 。

【0405】

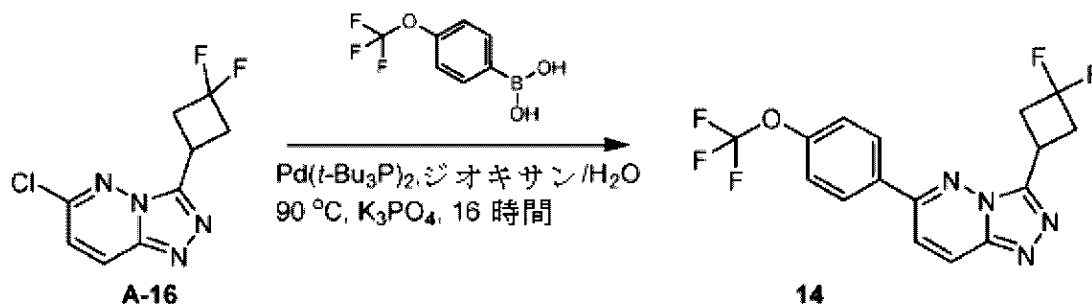
A-16の合成: A-15 (2.45 g、9.33 mmol) のAcOH (5 mL) 溶液をマイクロ波反応器にて密封し、120 °Cで1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE: EtOAc = 5:1 ~ 1:1 ~ 1:2) によって精製して固形物としてA-16 (500.00 mg、2.04 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta_H = 8.45$ (d, 1H), 7.50 (d, 1H), $3.98-3.87$ (m, 1H), $3.23-3.12$ (m, 4H)。

【0406】

化合物13の合成: ジオキサン (4 mL) 及び H_2O (400 μ L) におけるA-16 (100.00 mg、408.78 μ mol) と[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (96.45 mg、408.78 μ mol) と $Pd(t-Bu_3P)_2$ (41.78 mg、81.76 μ mol) と K_3PO_4 (173.54 mg、817.56 μ mol) との混合物を N_2 のもと90 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10 mL) によって溶出し、濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC (Kromas

il (150mm×25mm、10μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 10分間かけて46~76%B) によって精製して固形物として化合物13 (100.70mg、246.83μmol) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.07 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.07–3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.40–3.25 (m, 2H), 3.22–3.09 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.17分、MS ESI C₁₇H₁₄F₅N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 401.1 ; 実測値: 401.0。
【0407】

実施例14: 化合物14の合成
【化74】



ジオキサン (8mL) 及び H₂O (800μL) における A-16 (100.00mg、408.78μmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルboron酸 (84.18mg、408.78μmol) と K₃PO₄ (173.54mg、817.56μmol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (41.78mg、81.76μmol) との混合物を N₂ のもと 90°C で 16 時間 攪拌 した。混合物を室温に冷却し、混合物を濃縮し、残留物を分取用 HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm×25mm、5μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 10分間かけて44~74%B) によって精製して固形物として化合物14 (78.40mg、207.43μmol) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.21 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 4.07 (d 5重項, 1H), 3.43–3.29 (m, 2H), 3.25–3.14 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.17分、MS ESI C₁₆H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 371.1 ; 実測値: 370.9。
【0408】

実施例15: 化合物15の合成

10

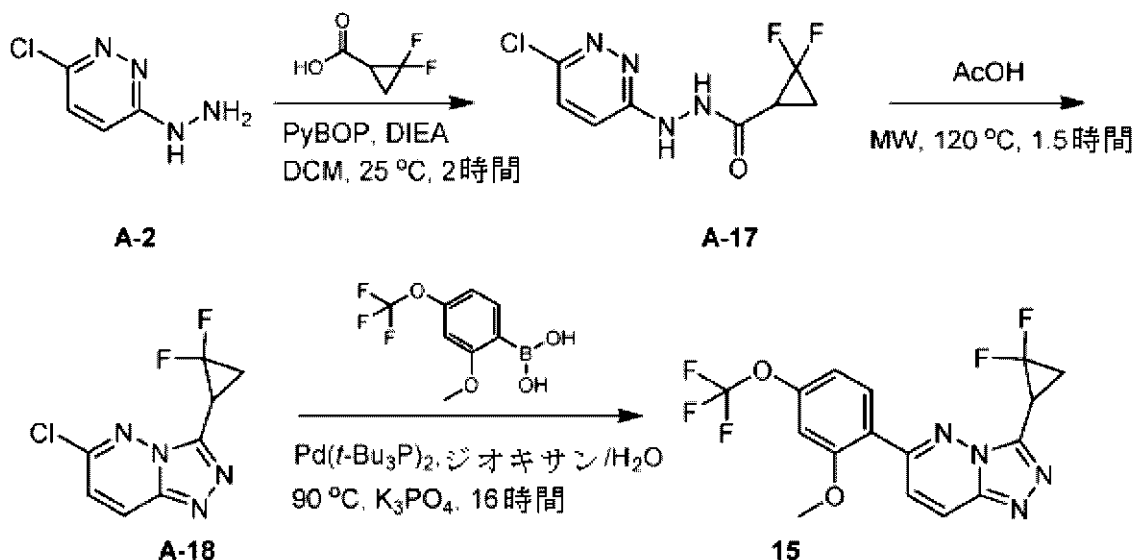
20

30

40

50

【化 75】



A-17の合成：DCM（30 mL）におけるA-2（400.00 mg、2.77 mmol）と2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸（371.55 mg、3.04 mmol）との混合物にPYBOP（2.16 g、4.15 mmol）とDIEA（1.45 mL、8.30 mmol）を加え、混合物を25 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH₄Cl（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油としてA-17（粗精製、3.43 g）を得た。方法Bを用いてLCMS R_t=0.18分、MS ESI C₈H₈ClF₂N₄O [M+H]⁺に対する計算値：249.0；実測値：248.9。

【0409】

A-18の合成：A-17（3.30 g、13.27 mmol）のAcOH（5 mL）溶液をマイクロ波反応器にて密封し、120 °Cで1.5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃（50 mL）で希釈し、DCM（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE：EtOAc=5：1～1：1）によって精製して固形物としてA-18（300.00 mg、1.30 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=8.09（d, 1H）, 7.15（d, 1H）, 3.24（ddd, 1H）, 2.66–2.55（m, 1H）, 2.22–2.02（m, 1H）。

【0410】

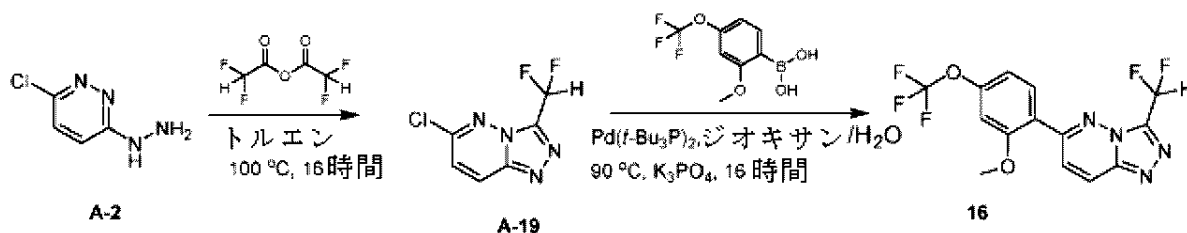
化合物15の合成：ジオキサン（8 mL）及びH₂O（800 μL）における2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェニルboron酸（102.32 mg、433.65 μmol）とA-18（100.00 mg、433.65 μmol）とPd（t-Bu₃P）₂（44.32 mg、86.73 μmol）とK₃PO₄（184.10 mg、867.30 μmol）との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（20 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10 mL）によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC（Xtimate C₁₈（150 mm×25 mm、5 μm）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；10分間かけて42～72% B）によって精製して固形物として化合物15（38.20 mg、96.35 μmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=8.07（d, 1H）, 7.77（d, 1H）, 7.60（d, 1H）, 7.05–6.99（m, 1H）, 6.92–6.89（m, 1H）, 3.93（s, 3H）, 3.36–3.24（m, 1H）, 2.69–2.58（m, 1H）

， 2.20–2.08 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.16$ 分、MS ESI $C_{16}H_{12}F_5N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：387.1；実測値：387.0。

【0411】

実施例16：化合物16の合成

【化76】



A-19の合成：トルエン（10 mL）におけるA-2（500.00 mg、3.46 mmol）の懸濁液に2,2-ジフルオロ酢酸（2,2-ジフルオロアセチル）（662.43 mg、3.81 mmol）をゆっくり加えた。反応混合物を110 °Cで16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃（30 mL）で希釈し、生成物をEtOAc（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、固形物としてA-19（600.00 mg、2.91 mmol）を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.33$ 分、MS ESI $C_6H_4ClF_2N_4$ $[M+H]^+$ に対する計算値：205.0；実測値：204.9。

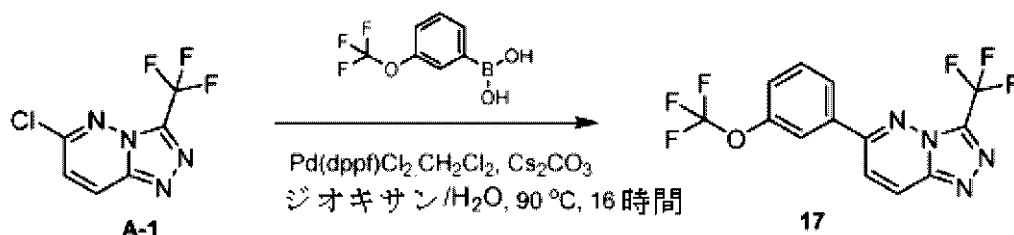
【0412】

化合物16の合成：H₂O（1 mL）及びジオキサン（5 mL）におけるA-19（100.00 mg、488.85 μmol）と[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸（115.35 mg、488.85 μmol）とPd(t-Bu₃P)₂（49.97 mg、97.77 μmol）とK₃PO₄（207.54 mg、977.71 μmol）との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（40 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10 mL）によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC（Xtimate C₁₈（150 mm×25 mm、5 μm）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；10分間かけて39～69% B）によって精製して固形物として化合物16（61.10 mg、166.81 μmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ_H=8.52 (d, 1H), 7.92–7.53 (m, 3H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.14$ 分、MS ESI $C_{14}H_{10}F_5N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：361.1；実測値：360.9。

【0413】

実施例17：化合物17の合成

【化77】



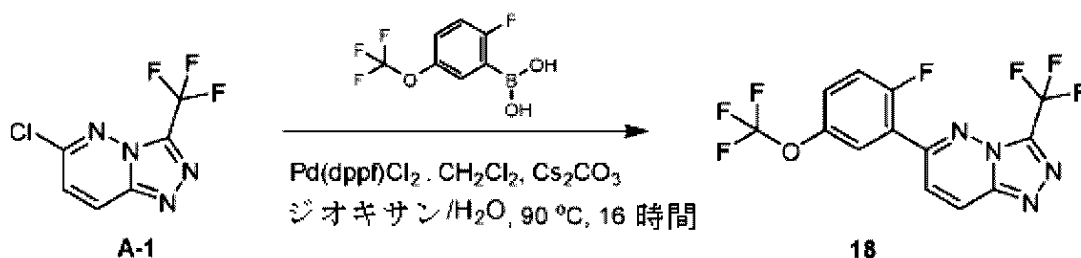
ジオキサン（3 mL）及びH₂O（300 μL）におけるA-1（150.00 mg、673.98 μmol）と[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ーボロン酸（166.55 mg、808.78 μmol）とCs₂CO₃（439.19 mg、1.35 mmol）

ol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82.56 mg、101.10 μmol) との混合物を N_2 のもと 90 °C で 16 時間 攪拌した。混合物を室温に冷却し、 EtOAc (30 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、 EtOAc (10 mL) によって溶出した。濾液を濃縮し、残留物を分取用 HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm × 25 mm、5 μm) ; A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ; 10 分間かけて 46 ~ 76 % B) によって精製して固形物として化合物 17 (50.28 mg、142.96 μmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.36 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50–7.45 (m, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.19 分、MS ESI C₁₃H₇F₆N₄O [M+H]⁺ に対する計算値 : 349.0 ; 実測値 : 348.9。

【0414】

実施例 18 : 化合物 18 の合成

【化 78】

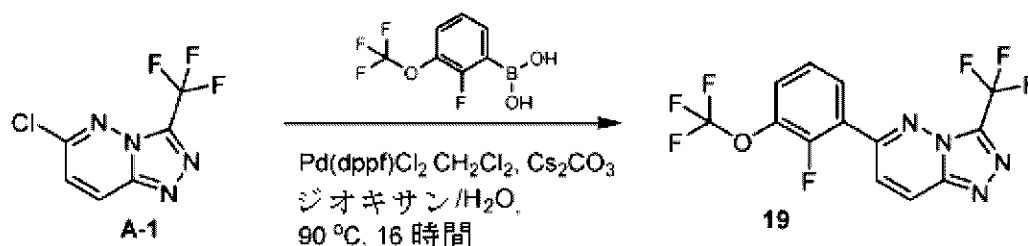


ジオキサン (3 mL) 及び H_2O (300 μL) における A-1 (150.00 mg、673.98 μmol) と [2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (150.92 mg、673.98 μmol) と Cs_2CO_3 (439.19 mg、1.35 mmol) との混合物に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82.56 mg、101.10 μmol) を加え、 N_2 のもと 90 °C で 16 時間 攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得、それを分取用 TLC (シリカゲル、 EtOAc : PE = 1 : 2) によって精製して固形物として化合物 18 (22.78 mg、62.21 μmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.34 (d, 1H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.50–7.43 (m, 1H), 7.37–7.31 (t, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.19 分、MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O [M+H]⁺ に対する計算値 : 367.0 ; 実測値 : 367.2。

【0415】

実施例 19 : 化合物 19 の合成

【化 79】



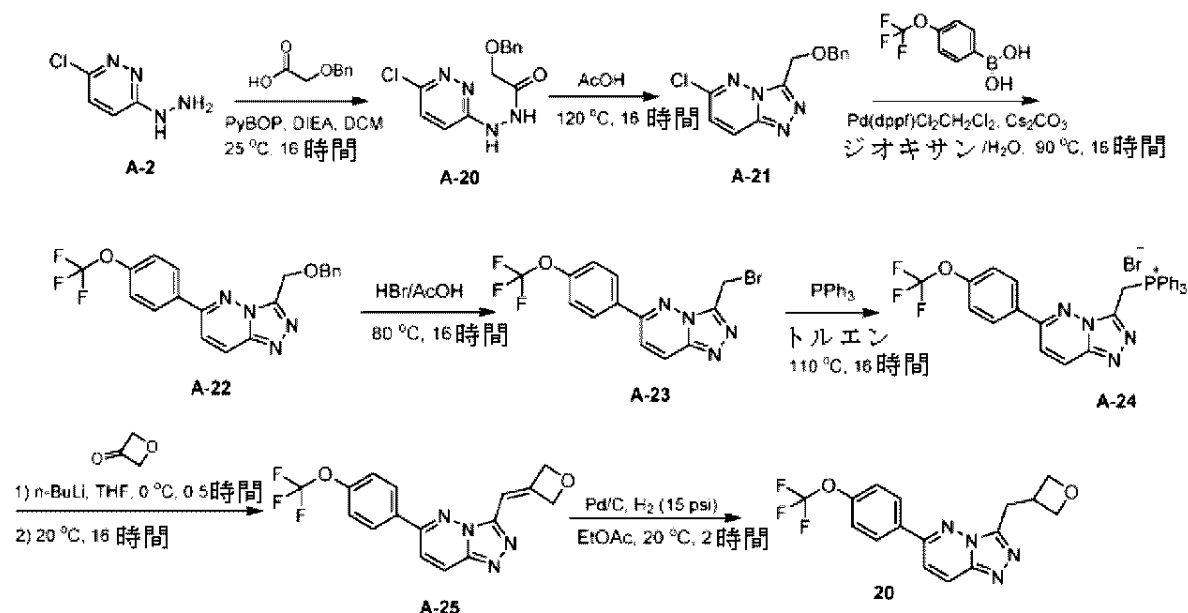
ジオキサン (3 mL) 及び H_2O (300 μL) における A-1 (150.00 mg、673.98 μmol) と [2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (181.10 mg、808.78 μmol) と Cs_2CO_3 (439.19 mg、1.35 mmol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82.56 mg、101.10 μmol) との混合物を窒素雰囲気下にて 90 °C で 16 時間 攪拌した。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、 EtOAc (15 mL × 3

によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用TLC（シリカゲル、EtOAc：PE＝1：2）によって精製し、*n*-ヘキサン（2mL）から粉末化させて固形物として化合物19（21.69mg、57.90μmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ_H＝8.35（d, 1H）, 7.94–7.85（m, 1H）, 7.79（dd, 1H）, 7.58（t, 1H）, 7.45–7.39（m, 1H）。方法Aを用いてLCMS *R*_t＝1.18分、MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O [M+H]⁺に対する計算値：367.0；実測値：366.9。

【0416】

実施例20：化合物20の合成

【化80】



A-20の合成：A-2（2.00g、13.84mmol）と2-ベンゾイルオキシ酢酸（2.30g、13.84mmol、1.98mL）とPYBOP（10.80g、20.76mmol）とのDCM（100mL）溶液にDIEA（7.25mL、41.52mmol）を加え、混合物を25℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH₄Cl（20mL）で希釈し、EtOAc（30mL×2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（15mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油として粗精製のA-20（13.00g）を得た。方法Bを用いてLCMS *R*_t＝0.67分、MS ESI C₁₃H₁₄ClN₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：293.1；実測値：293.0。

【0417】

A-21の合成：AcOH（50mL）におけるA-20（10.00g、34.16mmol）の混合物を120℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃（50mL）で希釈し、EtOAc（80mL×2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：1～1：2）によって精製して固形物としてA-21（1.80g、5.71mmol）を得た。方法Aを用いてLCMS *R*_t＝0.98分、MS ESI C₁₃H₁₂ClN₄O [M+H]⁺に対する計算値：275.1；実測値：274.9。

【0418】

A-22の合成：ジオキサン（30mL）及びH₂O（3mL）におけるA-21（1.80g、6.55mmol）と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸（1.48g、7.20mmol）とCs₂CO₃（4.27g、13.10mmol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（802.64mg、982.50μmol）との

混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc(30mL)で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc(10mL)によって溶出した。濾液を濃縮し、残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PE:EtOAc=2:1~1:1)によって精製して固形物としてA-22(1.30g、2.88mmol)を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.88$ 分、MS ESI $C_{20}H_{16}F_3N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値:401.1;実測値:401.1。

【0419】

A-23の合成: HBr/AcOH(10mL)におけるA-22(1.20g、3.00mmol、1.00当量)の混合物をN₂のもと80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(40mL×2)で抽出し、合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物としてA-23(800.00mg)を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.83$ 分、MS ESI $C_{13}H_8BrF_3N_4O$ [M+H+2]⁺に対する計算値:375.0;実測値:375.0。

【0420】

A-24の合成: トルエン(20mL)におけるA-23(1.10g、2.95mmol)の混合物にPPh₃(773.74mg、2.95mmol)を加えた。反応物を110℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、PE(20mL)で希釈し、濾過し、乾燥させて固形物としてA-24(800.00mg)を得た。

【0421】

A-25の合成: THF(10mL)におけるA-24(700.00mg、1.10mmol)の混合物に0℃にてN₂のもとn-BuLi(2.5M、528.00μL)を加え、反応混合物を0℃にて30分間攪拌した。次いでオキセタン-3-オン(198.17mg、2.75mmol)を加え、反応混合物を20℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl(10mL)で反応を止め、EtOAc(10mL×3)で抽出し、合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=30%~50%~80%)によって精製して固形物としてA-25(120.00mg)を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.82$ 分、MS ESI $C_{16}H_{12}F_3N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値:349.1;実測値:349.1。

【0422】

化合物20の合成: N₂のもとでのEtOAc(10mL)におけるA-25(120.00mg、344.55μmol)と湿性Pd/C(50.00mg)との混合物を脱気し、H₂で再充填した。反応混合物をH₂(15psi)のもとで20℃にて2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc(20mL)によって溶出し、濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC(Xtimate C₁₈(150mm×25mm、5μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)及びB=CH₃CN; 10分間かけて27~57%B)によって精製して固形物として化合物20(42.00mg、118.71μmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.19(d, 1H), 8.04(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.42(d, 2H), 4.97(t, 2H), 4.66(t, 2H), 3.80-3.70(m, 1H), 3.69-3.62(m, 2H)。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.76$ 分、MS ESI $C_{16}H_{14}F_3N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値:351.1;実測値:351.1。

【0423】

実施例21: 化合物21の合成

10

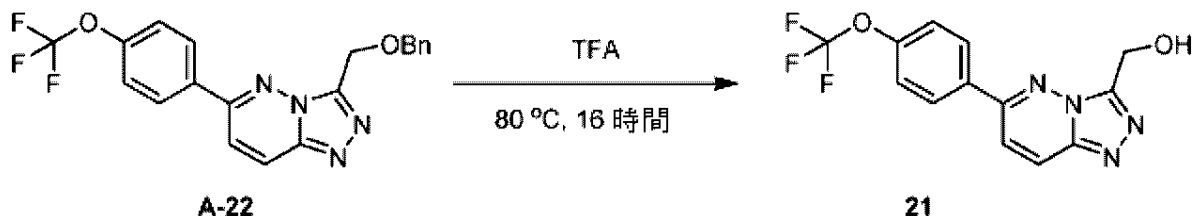
20

30

40

50

【化 8 1】

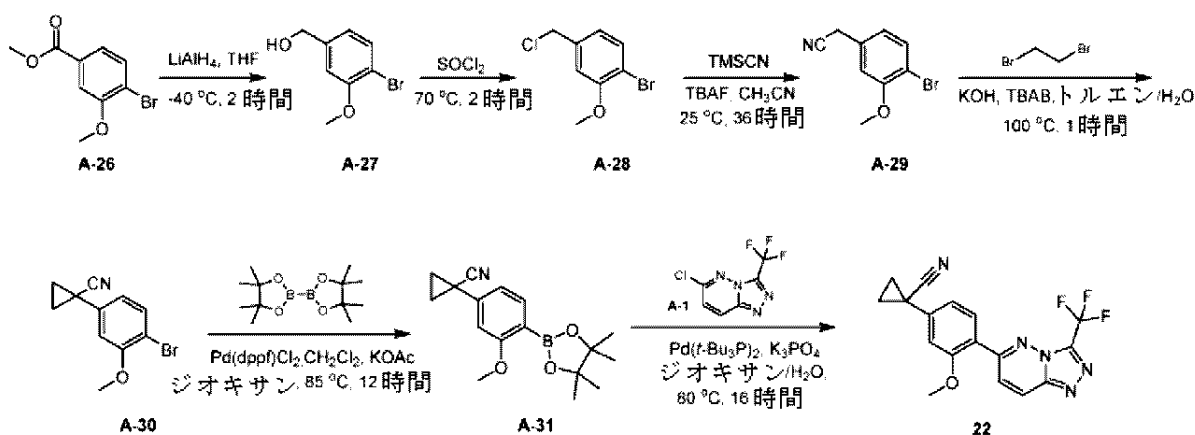


TFA (3 mL) における A-21 (100.00 mg、249.78 μmol) の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を得、それを分取用 HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm $\times$ 25 mm、5 μm) ; A = H₂O (0.05 % NH₄OH) 及び B = CH₃CN ; 10 分間かけて 22 ~ 52 % B) によって精製して固形物として化合物 21 (30.59 mg、96.14 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 5.34 (d, 2H), 2.76 (t, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_{t} = 0.99 分、MS ESI C₁₃H₁₀F₃N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 : 311.1 ; 実測値 : 310.9。

【0424】

実施例 22 : 化合物 22 の合成

【化 8 2】



A-27 の合成 : THF (40 mL) における A-26 (3.00 g、12.24 mmol) の混合物に -40 °C で N₂ のもと LiAlH₄ (1.39 g、36.72 mmol) を加え、混合物を -40 °C で 2 時間攪拌した。-40 °C にて混合物に H₂O (1.76 g) を一滴ずつ加え、混合物を 0 °C で 0.5 時間、その後 50 °C で 0.5 時間攪拌した。次いでセライトを介して混合物を濾過し、THF (100 mL $\times$ 2) によって溶出し、濃縮し、EtOAc (200 mL) に溶解し、水 (30 mL $\times$ 2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油として A-27 (2.50 g、11.52 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_{H} = 7.49 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.29 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.83 (s, 3H)。

【0425】

A-28 の合成 : SOCl₂ (15 mL) における A-27 (2.50 g、11.52 mmol) の混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (150 mL) で希釈した。有機相を水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油として A-28 (2.60 g、11.04 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_{H} = 7.57 (d,

1 H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【0426】

A-29の合成: CH₃CN (30 mL) における A-28 (2.60 g、11.04 mmol) の混合物に TMS-CN (2.08 mL、16.56 mmol) 及び TBAF (1 M、16.56 mL) を加え、混合物を 25℃ で 36 時間攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×2) で抽出し、合わせた有機相を水 (30 mL×2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 5% ~ 10% ~ 15%) によって精製し油として A-29 (2.15 g、9.51 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.54 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)。

【0427】

A-30の合成: トルエン (40 mL) 及び H₂O (4 mL) における A-29 (2.0 g、8.85 mmol) と TBAB (114.08 mg、353.87 μmol) と KOH (4.96 g、88.47 mmol) との混合物に 100℃ にて 1, 2-ジブプロモエタン (1.33 mL、17.69 mmol) を加え、混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、次いで、水 (30 mL×2) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 5% ~ 10%) によって精製して固形物として A-30 (1.72 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.49 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H)。

【0428】

A-31の合成: ジオキサン (25 mL) における A-30 (500 mg、1.98 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.51 g、5.94 mmol) と Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (242.54 mg、297.00 μmol) と KOAc (388.63 mg、3.96 mmol) との混合物を N₂ のもと 85℃ で 12 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL×2) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 1% ~ 5% ~ 10%) によって精製し油として A-31 (510.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.64 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。

【0429】

化合物 22 の合成: N₂ のもと 20 mL の密封管にて ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (1.35 mL) における A-31 (403.27 mg、1.35 mmol) と A-1 (150.00 mg、673.98 μmol) と Pd (t-Bu₃P)₂ (51.67 mg、101.10 μmol) と K₃PO₄ (286.13 mg、1.35 mmol) との混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL×2) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用 TLC (シリカゲル、EtOAc : DCM = 1 : 2) によって精製して固形物として化合物 22 (147.51 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.18 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.74 (

10

20

30

40

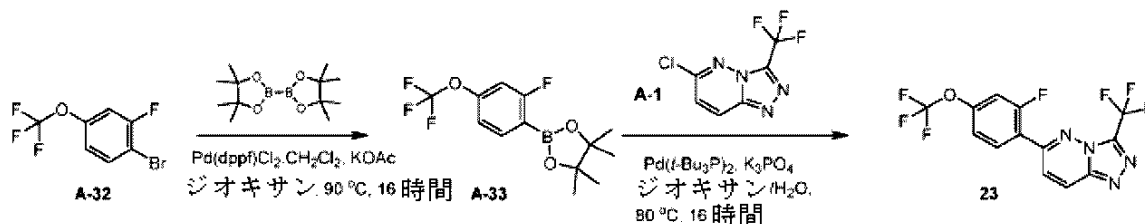
50

d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.56–1.49 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.11$ 分、MS ESI $C_{17}H_{13}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 360.1; 実測値: 360.0。

【0430】

実施例23: 化合物23の合成

【化83】



10

A-33の合成: ジオキサン (30 mL) におけるA-32 (1.25 g、4.83 mmol) と4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (3.68 g、14.48 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (394.13 mg、482.63 μmol) とKOAc (947.30 mg、9.65 mmol) との混合物を90°Cで16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc=0%~1%) によって精製し、油としてA-32 (1.29 g) を得た。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ_H=7.78 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 1.37 (s, 12H) 【0431】

20

化合物23の合成: ジオキサン (8 mL) 及びH₂O (1 mL) におけるA-33 (275.04 mg、898.64 μmol) とA-1 (100.00 mg、449.32 μmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (45.92 mg、89.86 μmol) とK₃PO₄ (190.75 mg、898.64 μmol) との混合物を80°Cで16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm×25 mm、5 μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN; 10分間かけて45~75% B) によって精製して固形物として化合物23 (107.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H=8.73 (d, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.72 (br d, 1H), 7.53 (br d, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.197$ 分、MS ESI $C_{13}H_6F_7N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 367.0; 実測値: 366.9。

30

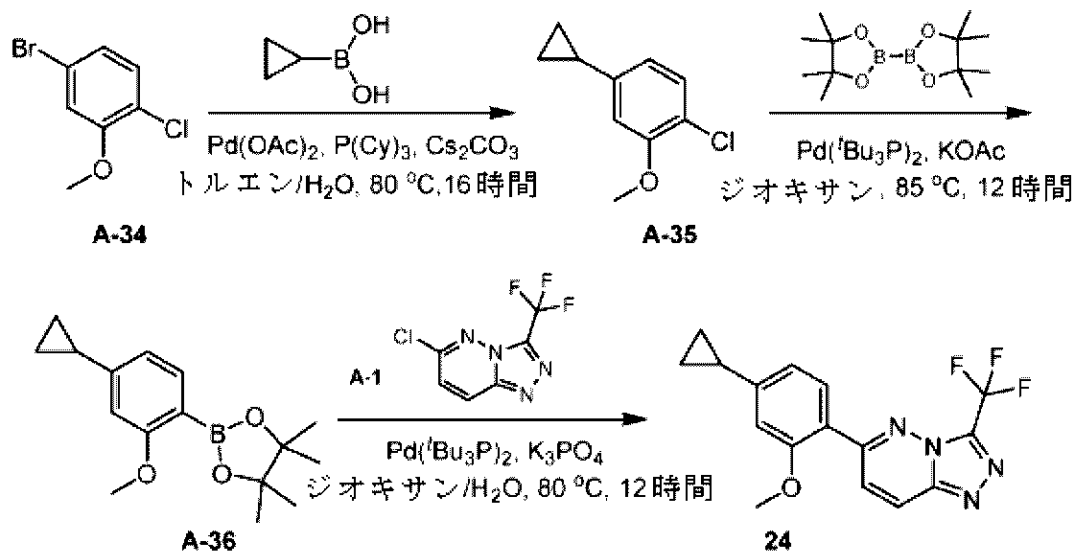
【0432】

実施例24: 化合物24の合成

40

50

【化 8 4】



A-35の合成： H_2O (8 mL) 及びトルエン (80 mL) におけるシクロプロピルボロン酸 (1.94 g、22.58 mmol) と A-34 (3.07 mL、22.58 mmol) と $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (506.84 mg、2.26 mmol) と Cs_2CO_3 (14.71 g、45.16 mmol) と $\text{P}(\text{Cy})_3$ (1.82 mL、5.65 mmol) との混合物を N_2 のもと 80°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における $\text{EtOAc} = 0\% \sim 1\% \sim 2\%$) によって精製し、油として A-35 (2.70 g、14.78 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.22$ (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.02–0.94 (m, 2H), 0.72–0.66 (m, 2H)。

【0433】

A-36の合成：ジオキサン (25 mL) における A-35 (2.29 g、9.03 mmol) と A-1 (550.00 mg、3.01 mmol) と KOAc (679.42 mg、6.92 mmol) と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (153.89 mg、301.00 μmol) との混合物を N_2 のもと 85°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O (30 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL $\times$ 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における $\text{EtOAc} = 0\% \sim 1\% \sim 2\%$) によって精製して固形物として A-36 (350.00 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.58$ (d, 1H), 6.67–6.58 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.02–0.94 (m, 2H), 0.78–0.70 (m, 2H)。

【0434】

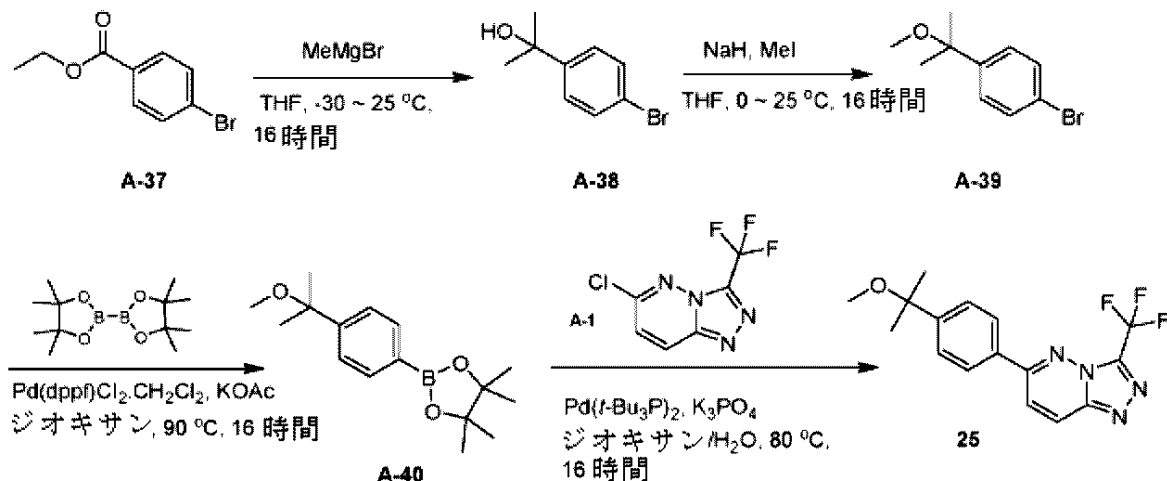
化合物 24 の合成： N_2 のもと 20 mL の密封管にてジオキサン (10 mL) 及び H_2O (1.35 mL) における A-36 (310.42 mg、1.13 mmol) と A-1 (140.00 mg、629.04 μmol) と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (48.22 mg、94.36 μmol) と K_3PO_4 (267.05 mg、1.26 mmol) との混合物を 80°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O (20 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL $\times$ 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分

取用 T L C (シリカゲル、E t O A c : D C M = 1 : 3) によって精製して固形物として化合物 2 4 (42.91 mg) を得た。¹H N M R (400 M H z , C D C l ₃) δ_H = 8.13 (d, 1 H) , 7.85 (d, 1 H) , 7.66 (d, 1 H) , 6.85 – 6.76 (m, 2 H) , 3.91 (s, 3 H) , 2.04 – 1.93 (m, 1 H) , 1.14 – 1.04 (m, 2 H) , 0.85 – 0.77 (m, 2 H) 。方法 A を用いて L C M S R_t = 1.21 分、M S E S I C₁₆H₁₄F₃N₄O [M + H]⁺ に対する計算値 : 335.1 ; 実測値 : 334.9。

【0435】

実施例 25 : 化合物 25 の合成

【化 85】



A-38 の合成 : T H F (80 mL) における A-37 (2.14 mL、13.10 mmol) の混合物に -30 °C で M e M g B r (3 M、26.20 mL、6.00 当量) を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温に温め、25 °C で 16 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l (200 mL) で反応を止め、E t O A c (200 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を H ₂ O (200 mL × 2) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として A-38 (粗精製、2.80 g) を得た。¹H N M R (400 M H z D M S O - d ₆) δ_H = 7.50 – 7.44 (m, 2 H) , 7.44 – 7.38 (m, 2 H) , 5.10 (s, 1 H) , 1.40 (s, 6 H) 。

【0436】

A-39 の合成 : T H F (30 mL) における A-38 (2.80 g、13.02 mmol) の混合物に 0 °C にて N a H (1.04 g、26.04 mmol、60% 純度) 及び C H ₃ I (1.62 mL、26.04 mmol) を加え、混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。N H ₄ C l の飽和溶液 (50 mL) で混合物の反応を止め、E t O A c (100 mL × 2) で抽出し、合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として A-39 (2.70 g、11.78 mmol) を得た。¹H N M R (400 M H z C D C l ₃) δ_H = 7.47 (d, 2 H) , 7.29 (d, 2 H) , 3.07 (s, 3 H) , 1.51 (s, 6 H) 。

【0437】

A-40 の合成 : ジオキサン (70 mL) における A-39 (1.30 g、5.67 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (4.32 g、17.01 mmol) と P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (695.06 mg、850.50 μmol) と K O A c (1.11 g、11.34 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を E t O A c (100 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、E t O A c (100 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (P E) によ

て精製して固形物としてA-40 (950.00mg、3.44mmol)を得た。¹H NMR (400MHz CDCl₃) δ_H=7.81 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.35 (s, 12H)。

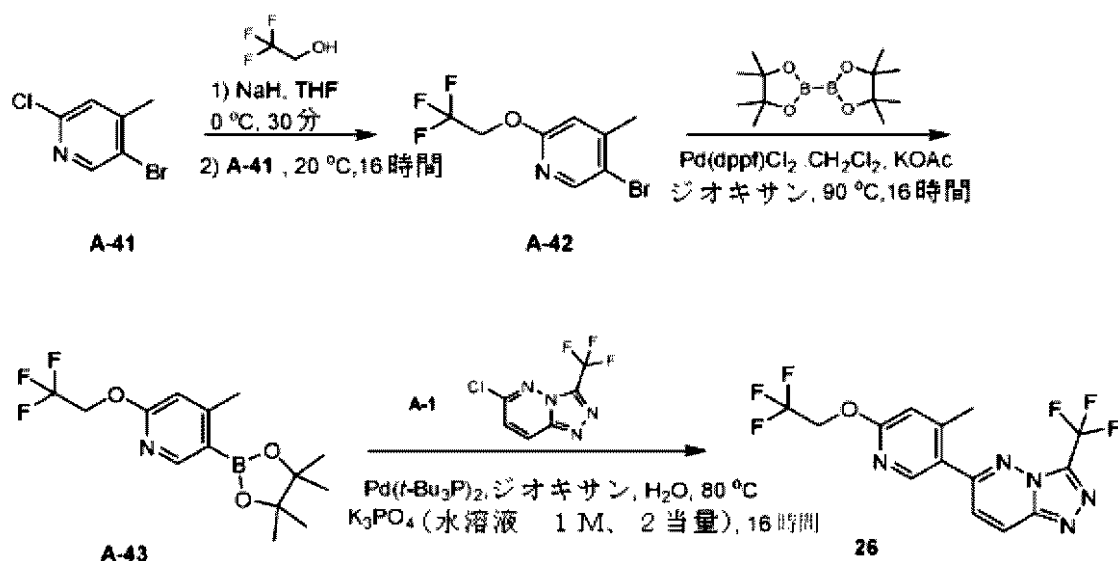
【0438】

化合物25の合成：ジオキサン(10mL)及びH₂O(1mL)におけるA-40(372.28mg、1.35mmol)とA-1(150.00mg、673.98μmol)とPd(t-Bu₃P)₂(34.44mg、67.40μmol)とK₃PO₄(286.13mg、1.35mmol)との混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得、それを分取用TLC(シリカゲル、PE:EtOAc=2:1)及び分取用HPLC(Xtimate C₁₈(150mm×25mm、5μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)及びB=CH₃CN; 10分間かけて55~85%B)によって精製して固形物として化合物25(23.00mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃+D₂O) δ_H=8.30 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.14分、MS ESI C₁₆H₁₆F₃N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 337.1; 実測値: 336.9。

【0439】

実施例26：化合物26の合成

【化86】



A-42の合成：2, 2, 2-トリフルオロエタノール(522.51μL、7.26mmol)の溶液にDMF(20mL)中のNaH(290.40mg、7.26mmol、60%純度)を0℃でゆっくり加え、混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、その混合物にA-40(1.00g、4.84mmol)を加え、混合物を20℃で16時間攪拌した。NH₄Clの飽和溶液(30mL)で反応を止め、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~1%)によって精製し、油としてA-42(900mg)を得た。方法Bを用いてLCMS R_t=0.89分、MS ESI C₈H₈BrF₃NO [M+H+2]⁺に対する計算値: 272.0; 実測値: 271.9。

【0440】

A-43の合成：ジオキサン(20mL)におけるA-42(900mg、3.33mmol)と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.27g、5.00mmol)とKOAc(654.15mg、6.67mmol)とPd(dppf

) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (544.33 mg、666.54 μmol) との混合物を 90 °C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (20 mL $\times$ 3) で希釈し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 1%) によって精製し、油として A-43 (600 mg、1.52 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.44 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.78 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。方法 B を用いて LCMS R_t = 0.98 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BF}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 318.1; 実測値: 318.4。

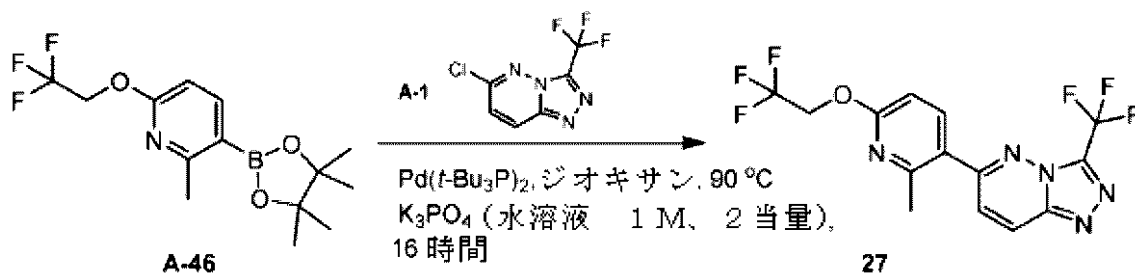
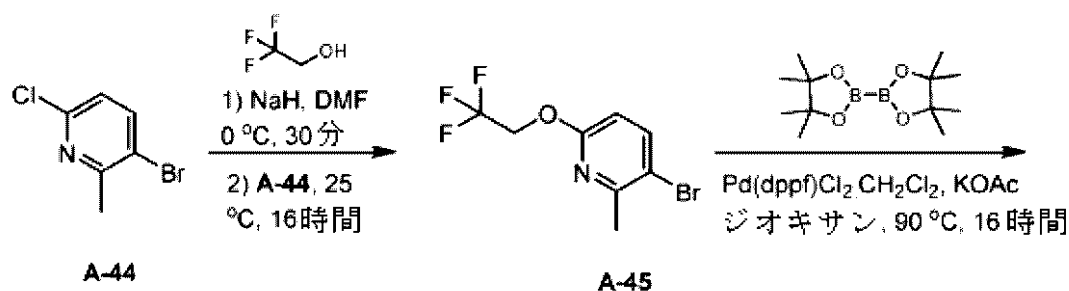
【0441】

化合物 26 の合成: ジオキサン (8 mL) 及び H_2O (1 mL) における A-43 (320.59 mg、1.01 mmol) と A-1 (150.00 mg、673.98 μmol) と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (51.67 mg、101.10 μmol) と K_3PO_4 (286.13 mg、1.35 mmol) との混合物を 80 °C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、分取用 TLC (シリカゲル、 EtOAc :DCM = 1:3) 及び分取用 HPLC (Kromasil (150 mm $\times$ 25 mm、10 μm); A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ; 8 分間かけて 50 ~ 60% B) によって精製して固形物として化合物 26 (24.13 mg、63.43 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.36–8.30 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.85 (q, 2H), 2.53 (s, 3H)。方法 B を用いて LCMS R_t = 0.84 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 378.1; 実測値: 378.1。

【0442】

実施例 27: 化合物 27 の合成

【化 87】



A-45 の合成: DMF (20 mL) における NaH (387.20 mg、9.68 mmol、60% 純度) の混合物に N_2 のもと 0 °C にて 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (731.52 μL 、10.16 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間撹拌した。次いで 3-ブロモ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン (1.00 g、4.84 mmol) を加え、混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。 NH_4Cl (80 mL) で混合物の反応を止め、 EtOAc (40 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗

浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE）によって精製し、油としてA-45（500.00mg、1.85mmol）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） $\delta_{\text{H}}=7.70$ （d, 1H）, 6.60（d, 1H）, 4.74（q, 2H）, 2.55（s, 3H）。

【0443】

A-46の合成：ジオキサン（5mL）におけるA-45（200.00mg、740.60 μmol ）と4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（564.20mg、2.22mmol）とPd（dppf） $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （60.48mg、74.06 μmol ）とKOAc（145.36mg、1.48mmol）との混合物を N_2 のもと90℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（10mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10mL）によって溶出し、濾液を濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE）におけるEtOAc=50：1）によって精製し、油としてA-46（200.00mg）を得た。 ^1H NMR（400MHz CDCl_3 ） $\delta_{\text{H}}=7.97$ （d, 1H）, 6.64（d, 1H）, 4.80（q, 2H）, 2.65（s, 3H）, 1.34（s, 12H）。

【0444】

化合物27の合成：ジオキサン（6mL）及び H_2O （1mL）におけるA-46（170.98mg、539.18 μmol ）とA-1（100.00mg、449.32 μmol ）と K_3PO_4 （190.75mg、898.64 μmol ）とPd（t-Bu₃P）₂（45.92mg、89.86 μmol ）との混合物を90℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（20mL）で希釈し、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC（Xtimate C18（150mm×25mm、5 μm ）；A= H_2O （0.05% NH_4OH ）及びB= CH_3CN ；10分間かけて46～76% B）によって精製して固形物として化合物27（53.15mg、138.45 μmol ）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） $\delta_{\text{H}}=8.31$ （d, 1H）, 7.81（d, 1H）, 7.47（d, 1H）, 6.90（d, 1H）, 4.87（q, 2H）, 2.64（s, 3H）。方法Cを用いてLCMS $R_t=3.42$ 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ [M+H]⁺に対する計算値：378.1；実測値：377.9。

【0445】

実施例28：化合物28の合成

10

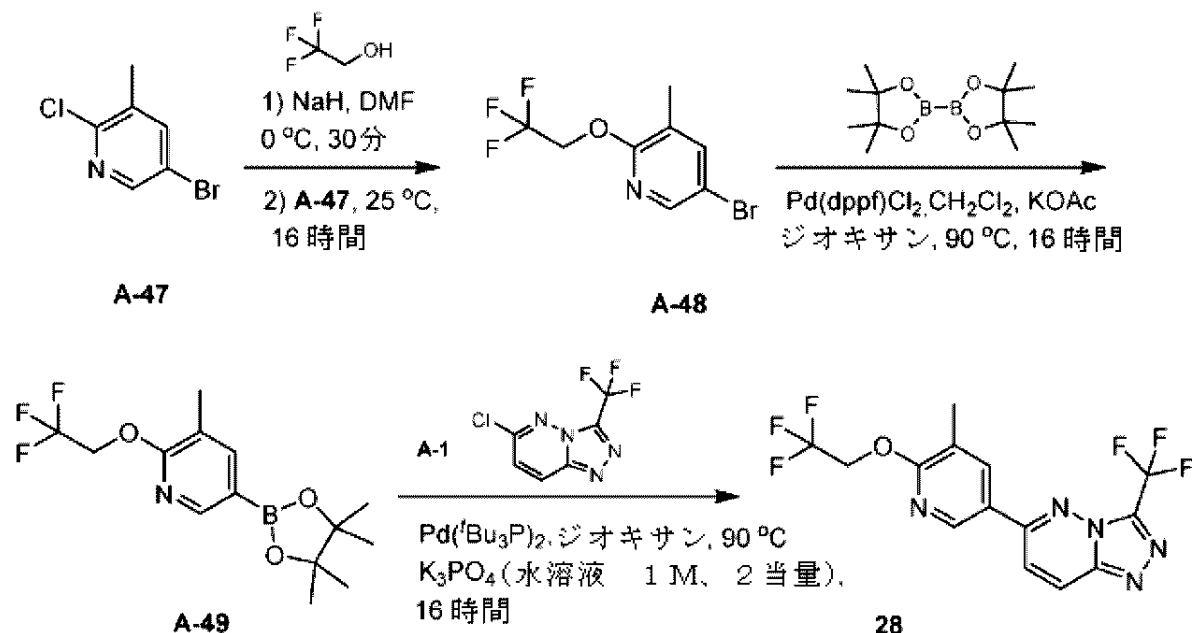
20

30

40

50

【化 8 8】



A-48 の合成: N₂ のもと 0 °C で、DMF (20 mL) における NaH (387.47 mg、9.69 mmol、60% 純度) の混合物に 2,2,2-トリフルオロエタノール (732.02 μL、10.17 mmol) を加え、混合物を 0 °C で 0.5 時間攪拌した。次いで A-47 (1.00 g、4.84 mmol) を加え、黄色の混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。NH₄Cl (80 mL) で混合物の反応を止め、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製し、油として A-48 (480.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.73 (q, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0446】

A-49 の合成: ジオキサン (5 mL) における A-48 (200.00 mg、740.60 μmol) と 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (564.20 mg、2.22 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60.48 mg、74.06 μmol) と KOAc (72.68 mg、740.60 μmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10 mL) によって溶出し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 50:1) によって精製し、油として A-49 (180.00 mg) を得た。方法 B を用いて LCMS Rt = 1.00 分、MS ESI C₁₄H₂₀BF₃NO₃ [M+H]⁺ に対する計算値: 318.1; 実測値: 318.1。

【0447】

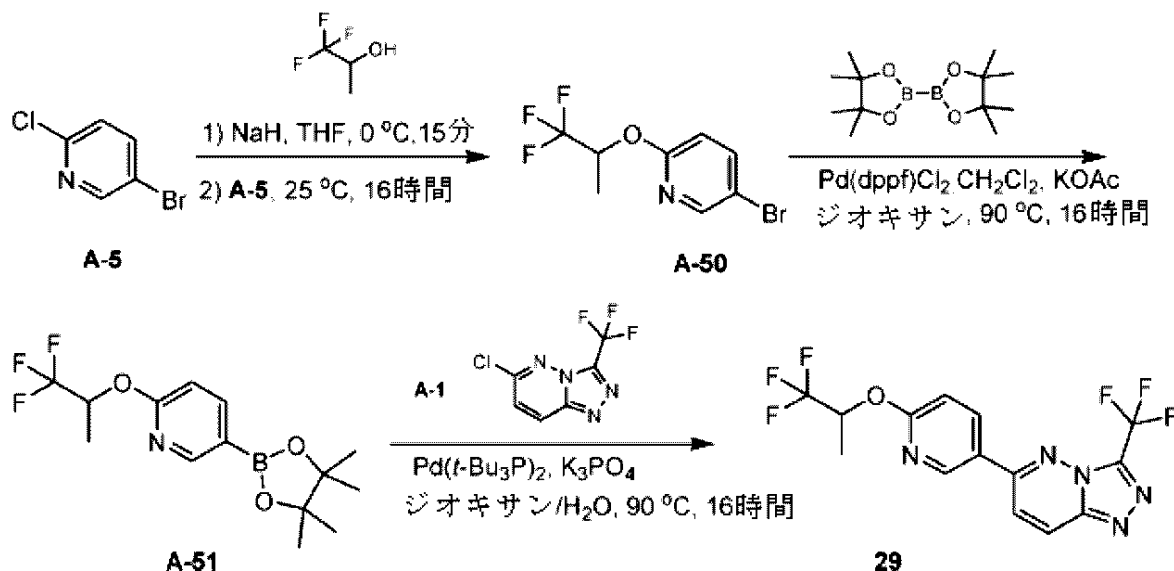
化合物 28 の合成: ジオキサン (6 mL) 及び H₂O (1 mL) における A-49 (170.98 mg、539.18 μmol) と A-1 (100.00 mg、449.32 μmol) と K₃PO₄ (190.75 mg、898.64 μmol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (45.92 mg、89.86 μmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm × 2.5 mm, 5 μm); A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN; 10 分間かけて 46 ~ 76% B) によって精製して固形物として化合物 28 (31.40 mg) を得た。¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.88 (q, 2H), 2.39 (s, 3H)。方法Cを用いてLCMS R_t = 3.52分、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値：378.1；実測値：377.9。

【0448】

実施例29：化合物29の合成

【化89】



A-50の合成：DMF (20 mL) における 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (1.19 g、10.40 mmol、941.53 μL) の混合物に 0 °C にて NaH (415.71 mg、10.40 mmol、60% 純度) を加えた。反応物を 0 °C で 15 分間攪拌し、次いで 0 °C で A-5 (1.00 g、5.20 mmol、1.0 当量) を加えた。反応混合物を 25 °C に温め、16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (100 mL) で混合物の反応を止め、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を H₂O (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 1%) によって精製し、油として A-50 (1.00 g、3.67 mmol) を得た。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.94分、MS ESI C₈H₈BrF₃NO [M+H]⁺に対する計算値：270.0；実測値：269.9。

【0449】

A-51の合成：ジオキサン (10 mL) における A-50 (500.00 mg、1.85 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.41 g、5.55 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (151.08 mg、185.00 μmol) と KOAc (363.12 mg、3.70 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 1%) によって精製して固形物として A-51 (400.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.51 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.87 (td, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0450】

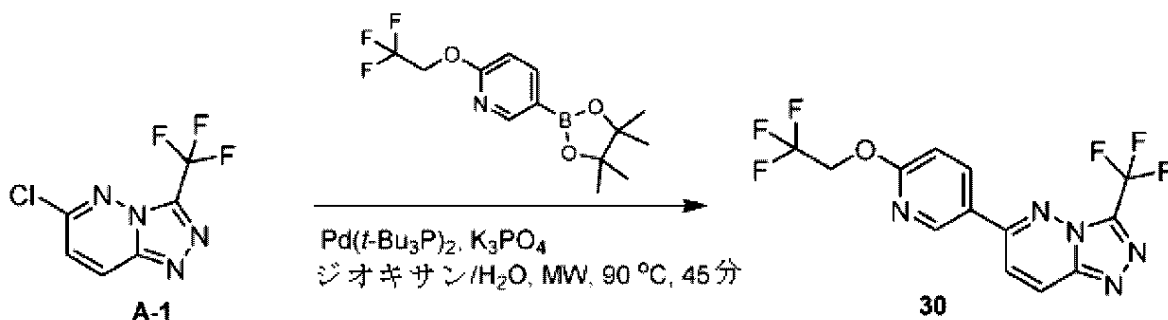
化合物29の合成：ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (1 mL) における A-51 (320.59 mg、1.01 mmol) と A-1 (150.00 mg、673.98 μmol)

l) と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (34.44mg、67.40 μmol) と K_3PO_4 (286.13mg、1.35mmol) との混合物を 90℃ で 16 時間 攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xtimate C18 (150mm×25mm、5 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 10 分間かけて 45~75% B) によって精製して固形物として化合物 29 (72.61mg、192.48 μmol) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.79 (d, 1H), 8.34 (dt, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.90 (td, 1H), 1.56 (d, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t =1.21 分、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値: 378.1 ; 実測値: 377.9。

【0451】

実施例 30 : 化合物 30 の合成

【化 90】

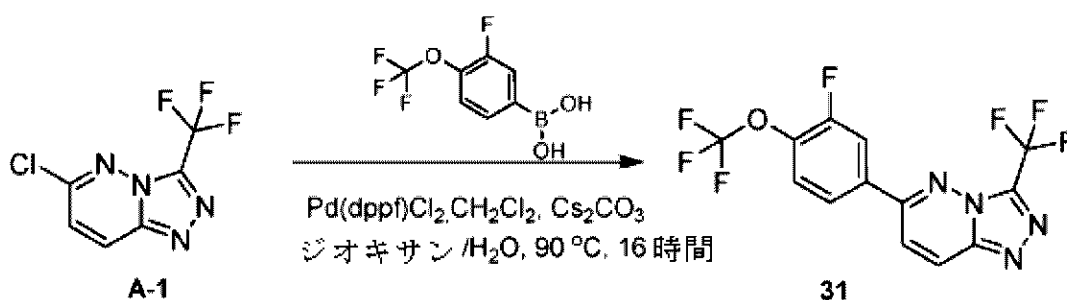


ジオキサン (3mL) 及び H₂O (1mL) における A-1 (150.00mg、673.98 μmol) と 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (204.27mg、673.98 μmol) と K_3PO_4 (286.13mg、1.35mmol) と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (34.44mg、67.40 μmol) との混合物をマイクロ波反応器にて 90℃ で 45 分間 攪拌した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (10mL) で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAc (10mL×3) によって溶出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM における EtOAc = 20%~40%~60%) によって精製し、i-Pr₂O (3mL) から粉末化させて固形物として化合物 30 (33.50mg) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.80 (d, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.88 (q, 2H)。方法 B を用いて LCMS R_t =0.84 分、MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値: 364.1 ; 実測値: 364.0。

【0452】

実施例 31 : 化合物 31 の合成

【化 91】

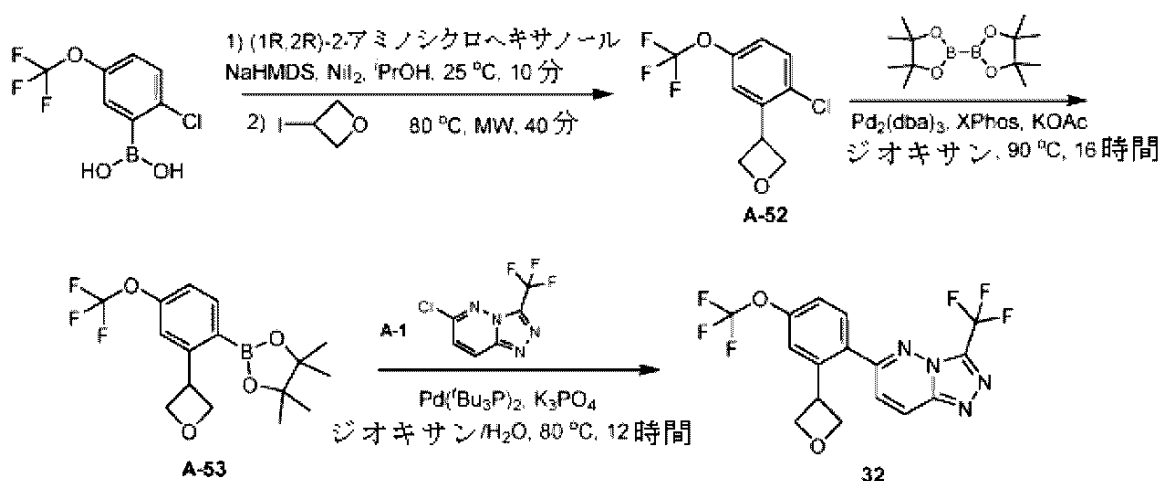


ジオキサン (3 mL) 及び H₂O (300 µL) における A-1 (150.00 mg、673.98 µmol) と [3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (181.10 mg、808.78 µmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (82.56 mg、101.10 µmol) と Cs₂CO₃ (439.19 mg、1.35 mmol) との混合物を 90℃ で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xtimate C18 (150 mm×25 mm、5 µm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 10 分間かけて 46~76% B) によって精製して固形物として化合物 31 (35.50 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.37 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (t, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t=1.21 分、MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 367.0 ; 実測値: 366.9。

【0453】

実施例 32 : 化合物 32 の合成

【化 92】



A-52 の合成: N₂ のもと i-PrOH (20 mL) における [2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (4.81 g、20.00 mmol) と NiI₂ (312.53 mg、1.00 mmol) と (1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサノール (115.18 mg、1.00 mmol) との混合物に NaHMDS (1M、20.00 mL) を加え、次いで混合物を 25℃ で 10 分間撹拌した。3-ヨードオキセタン (1.84 g、10.00 mmol) の i-PrOH (1 mL) 溶液を加え、マイクロ波条件下で混合物を 80℃ で 40 分間撹拌した。室温に冷却した後、NH₄Cl の飽和溶液 (30 mL) で混合物の反応を止め、EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc=0%~2.5%~5%) によって精製し、油として A-52 (820.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.13-5.06 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H)。

【0454】

A-53 の合成: ジオキサン (30 mL) における A-52 (800.00 mg、3.17 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.41 g、9.51 mmol) と Pd₂(dba)₃ (290.28 mg、317.00 µmol)

l)とXPhos (377.80mg、792.50 μ mol)とKOAc (622.21mg、6.34mmol)との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得、それをH₂O (30mL)に溶解し、EtOAc (50mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相を水 (20mL $\times$ 2)及びブライン (20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0% $\sim$ 2% $\sim$ 3%)によって精製し、油としてA-53 (500mg、粗精製)を得た。さらに精製することなく粗生成物をそのまま次の工程に使用した。

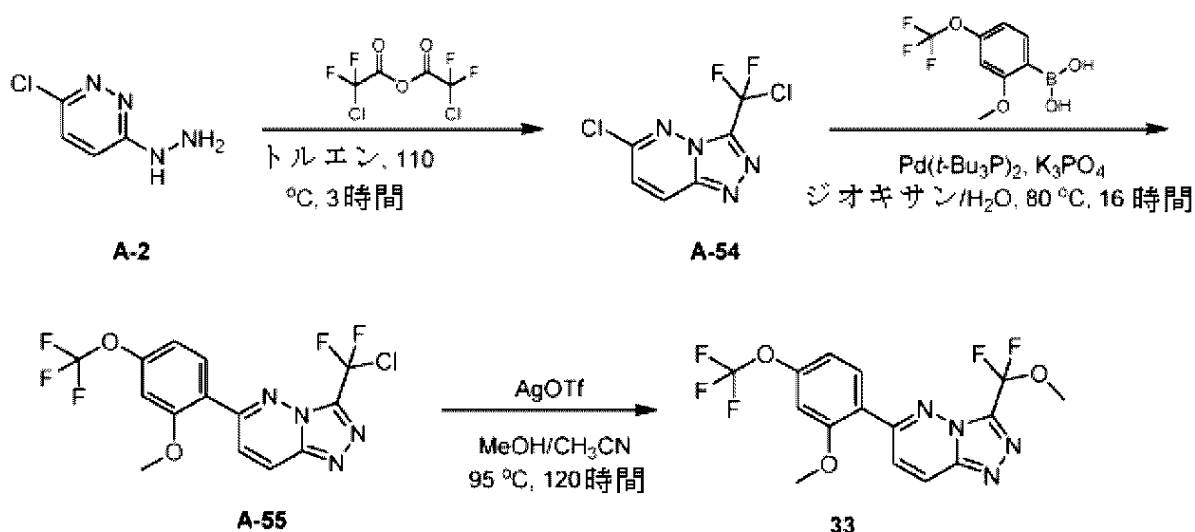
【0455】

化合物32の合成：N₂のもと20mLの密封管にてジオキサン (6mL)及びH₂O (600 μ L)におけるA-53 (500.00mg、1.45mmol)とA-1 (70.00mg、314.52 μ mol)とPd (t-Bu₃P)₂ (24.11mg、47.18 μ mol)とK₃PO₄ (133.53mg、629.04 μ mol)との混合物を80℃で12時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物をH₂O (20mL)で希釈し、EtOAc (30mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相を水 (15mL $\times$ 2)及びブライン (20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、分取用TLC (シリカゲル、EtOAc : PE = 1 : 1)によって精製して固形物として化合物32 (25.11mg)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ _H = 8.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.00–4.94 (m, 2H), 4.72–4.66 (m, 2H), 4.65–4.56 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.14分、MS ESI C₁₆H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：405.1；実測値：405.2。

【0456】

実施例33：化合物33の合成

【化93】



A-54の合成：トルエン (30mL)におけるA-2 (3.00g、20.75mmol)と2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸 (2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル) (5.55g、22.83mmol)との混合物を110℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃ (50mL)に溶解し、EtOAc (150mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン (50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物としてA-54 (3.60g、15.06mmol)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ _H = 8.22 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.69分、MS ESI C₆H₃Cl₂

$F_2N_4 [M+H]^+$ に対する計算値：239.0；実測値：238.9。

【0457】

A-55の合成：ジオキサン（14mL）及び H_2O （2mL）におけるA-54（400.00mg、1.67mmol）と[2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]ポロン酸（394.04mg、1.67mmol）と $Pd(t-Bu_3P)_2$ （128.02mg、250.50 μ mol）と K_3PO_4 （708.98mg、3.34mmol）との混合物を N_2 のもと80℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、 H_2O （50mL）で希釈し、EtOAc（100mL×2）で抽出した。合わせた有機相を水（30mL×2）及びブライン（50mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=20%～40%～60%）によって精製して固形物としてA-55（400.00mg）を得た。 ^1H NMR（400MHz $CDCl_3$ ） δ_H =8.19（d，1H），7.87-7.78（m，2H），7.04（d，1H），6.92（s，1H），3.95（s，3H）。

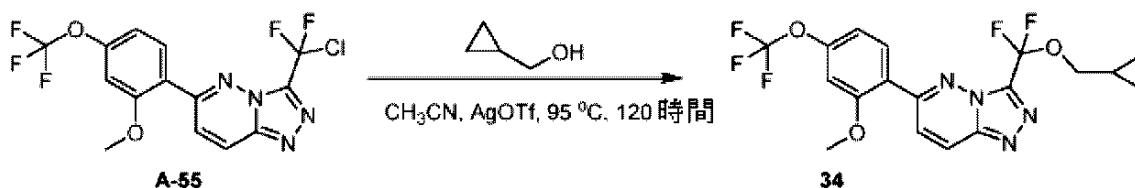
【0458】

化合物33の合成：MeOH（3mL）及び CH_3CN （4mL）におけるA-55（120.00mg、304.04 μ mol）の混合物に $AgOTf$ （390.61mg、1.52mmol）を加え、混合物を95℃で120時間撹拌した。次いで混合物を H_2O （20mL）で希釈し、EtOAc（50mL×2）で抽出した。合わせた有機相を水（20mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC（シリカゲル、EtOAc：PE=1：2）によって精製し、i-pr₂O（1mL）から粉末化させ、乾燥させて固形物として化合物33（18.04mg）を得た。 ^1H NMR（400MHz $CDCl_3$ ） δ_H =8.14（d，1H），7.80（d，1H），7.73（d，1H），7.03（d，1H），6.90（s，1H），3.93（s，3H），3.90（s，3H）。方法Aを用いてLCMS R_t =1.16分、MS ESI $C_{15}H_{12}F_5N_4O_3 [M+H]^+$ に対する計算値：391.1；実測値：391.0。

【0459】

実施例34：化合物34の合成

【化94】



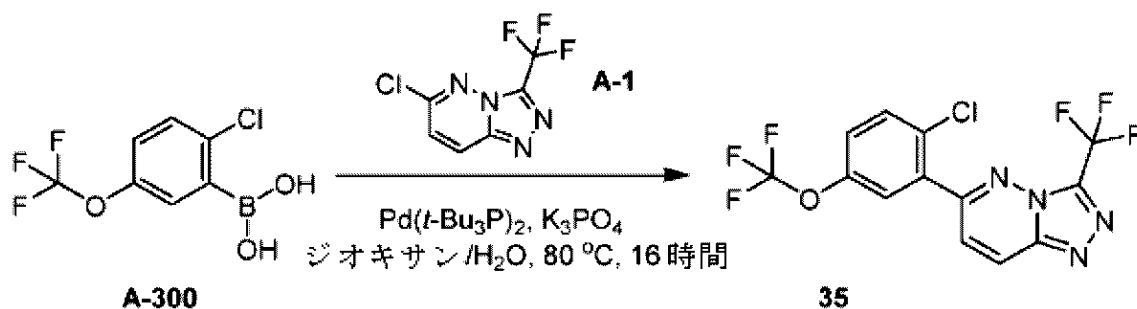
CH_3CN （4mL）におけるA-55（120.00mg、304.04 μ mol）とシクロプロピルメタノール（1.93mL、24.32mmol）との混合物に $AgOTf$ （390.61mg、1.52mmol）を加え、混合物を95℃で120時間撹拌した。次いで混合物を H_2O （20mL）で希釈し、EtOAc（50mL×2）で抽出した。合わせた有機相を水（20mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用TLC（シリカゲル、EtOAc：PE=1：2）及び分取用HPLC（Kromasil（150mm×25mm、10 μ m）；A= H_2O （0.05% NH_4OH ）及びB= CH_3CN ；8分間かけて48～78%B）によって精製して固形物として化合物34（3.52mg）を得た。 ^1H NMR（400MHz $DMSO-d_6$ ） δ_H =8.51（d，1H），7.84（d，1H），7.71（d，1H），7.29（s，1H），7.19（d，1H），3.97（d，2H），3.91（s，3H），1.21-1.12（m，1H），0.59-0.52（m，2H），0.36-0.29（m，2H）。方法Aを用いてLCMS R_t =1.24分、

MS ESI $C_{18}H_{16}F_5N_4O_3$ $[M+H]^+$ に対する計算値：431.1；実測値：430.9。

【0460】

実施例35：化合物35の合成

【化95】

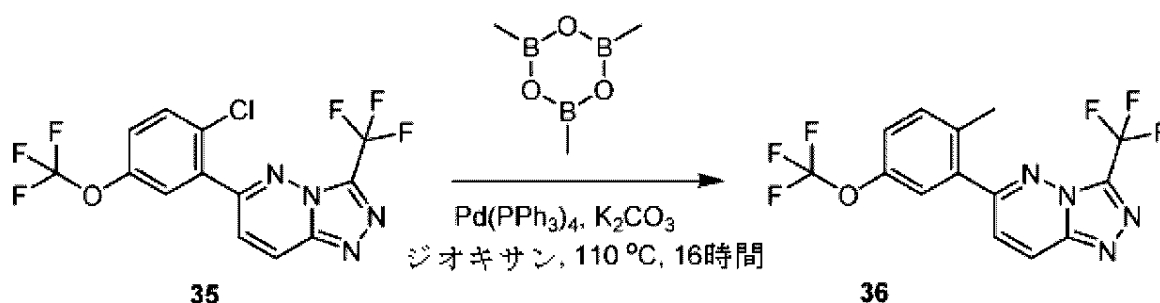


ジオキサン（30 mL）及びH₂O（4 mL）におけるA-1（1.00 g、4.49 mmol）と[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ーボロン酸（1.19 g、4.94 mmol）とPd(*t*-Bu₃P)₂（344.44 mg、673.50 μmol）とK₃PO₄（1.91 g、8.98 mmol）との混合物をN₂のもと80 °Cで16時間撹拌した。混合物をH₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL × 2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc = 5% ~ 10% ~ 15%）によって精製して純粋ではない生成物を得たが、それをPE（10 mL）から粉末化させ、乾燥させて固形物として化合物35（1.09 g）を得た。¹H NMR（400 MHz CDCl₃）δ_H = 8.32（d, 1H）, 7.67（d, 1H）, 7.63（d, 1H）, 7.53（d, 1H）, 7.41（dd, 1H）。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.19分、MS ESI $C_{13}H_6ClF_6N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：383.0；実測値：382.8。

【0461】

実施例36：化合物36の合成

【化96】



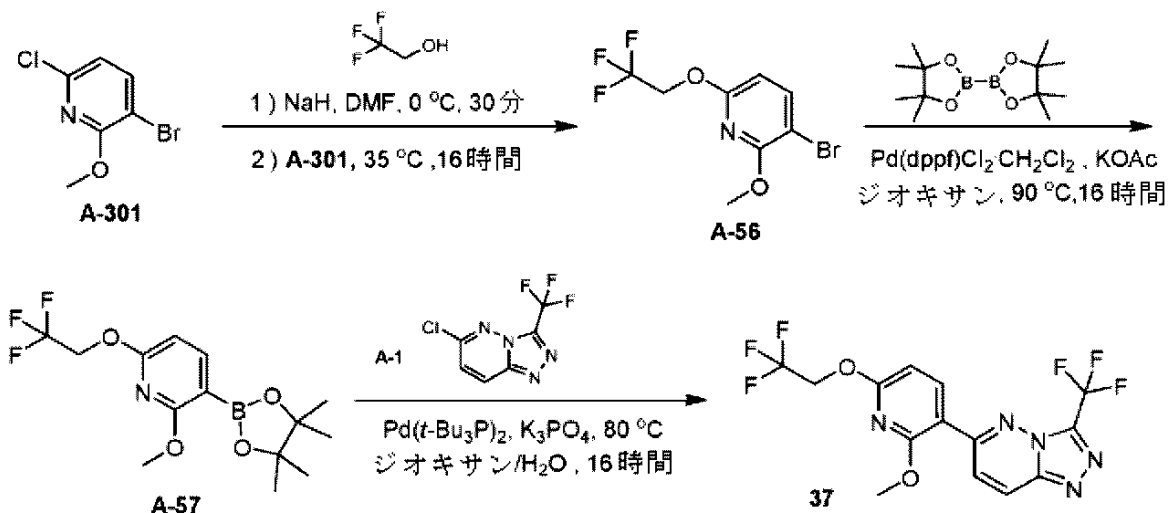
ジオキサン（3 mL）における化合物35（50.00 mg、130.67 μmol）と2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリン（49.21 mg、392.01 μmol）とK₂CO₃（27.09 mg、196.01 μmol）とPd(PPh₃)₄（15.10 mg、13.07 μmol）との混合物を110 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（10 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（5 mL）によって溶出し、濃縮し、分取用HPLC（Xtimate C₁₈（150 mm × 2.5 mm、5 μm）；A = H₂O（0.05% NH₄OH）及びB = CH₃CN；10分間かけて45 ~ 75% B）によって精製して固形物として化合物36（33.50 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz CDCl₃）δ_H = 8.34（d, 1H）, 7.48（d, 1H）, 7.44（d, 1H）, 7.37

−7.30 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.19$ 分、MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：363.1；実測値：362.8。

【0462】

実施例37：化合物37の合成

【化97】



A-56の合成：2,2,2-トリフルオロエタノール (971.22 μ L、13.49 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に0°CにてNaH (540.00 mg、13.50 mmol、60%純度) を少しずつ加え、混合物を0°Cで30分間攪拌した。次いで3-ブロモ-6-クロロ-2-メトキシピリジン (700.00 mg、3.15 mmol) を加え、混合物を35°Cで16時間攪拌した。次いでNH₄Clの飽和溶液 (60 mL) で混合物の反応を止め、EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製し、油としてA-56 (600.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7.73$ (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.73 (q, 2H), 3.99 (s, 3H)。

【0463】

A-57の合成：ジオキサン (10 mL) におけるA-56 (500.00 mg、1.75 mmol) と4,4,5,5-テトラメチル-2-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.33 g、5.25 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (285.82 mg、350.00 μ mol) とKOAc (343.49 mg、3.50 mmol) との混合物を90°Cで16時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0%~2%) によって精製して固形物としてA-57を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7.97$ (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0464】

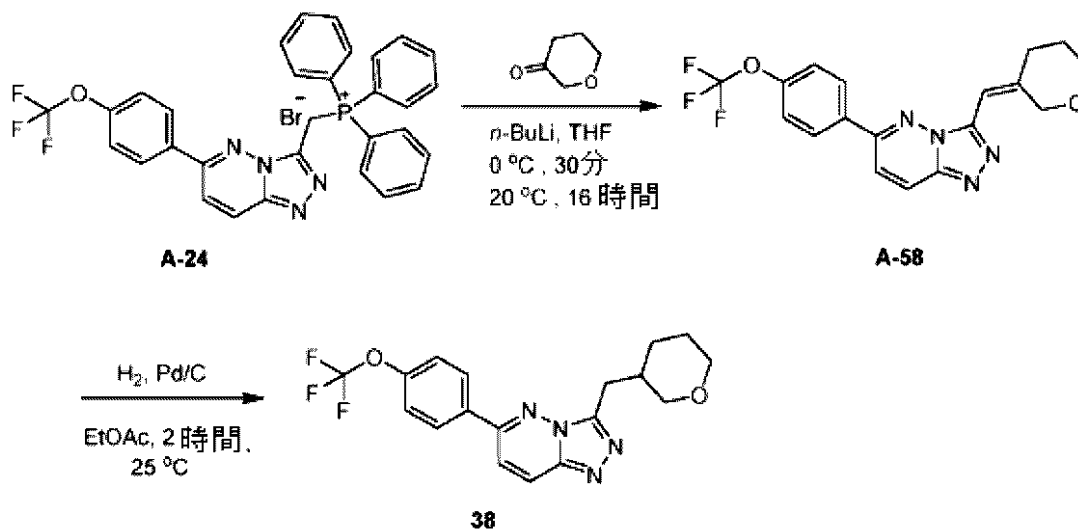
化合物37の合成：ジオキサン (10 mL) 及びH₂O (900 μ L) におけるA-57 (299.35 mg、898.64 μ mol) とA-1 (100.00 mg、449.32 μ mol) とK₃PO₄ (190.75 mg、898.64 μ mol) とPd(t-Bu₃P)₂ (45.92 mg、89.86 μ mol) との混合物を80°Cで16時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、分取用HPLC (Kromasil (150 mm $\times$ 2.5 mm, 10 μ m) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN ; 8分間かけて53~63%B) によって精製して固形物として化合物37 (53.76 mg) を得た

。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.27-8.18$ (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.85 (q, 2H), 4.08 (s, 3H)。方法Bを用いてLCMS $R_t = 0.91$ 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：394.1；実測値：394.1。

【0465】

実施例38：化合物38の合成

【化98】



A-58の合成：THF (10 mL) におけるA-24 (500.00 mg、786.89 μmol) の混合物に N_2 のもと0°Cで $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、377.71 μL) を加えた。反応混合物を0°Cで30分間攪拌し、次いでテトラヒドロピラン-3-オン (196.96 mg、1.97 mmol) を加えた。混合物を20°Cで16時間攪拌した。 NH_4Cl (50 mL) で混合物の反応を止め、EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : PE = 2 : 1) によって精製して固形物としてA-58 (100.00 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.20$ (dd, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.33 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H)。

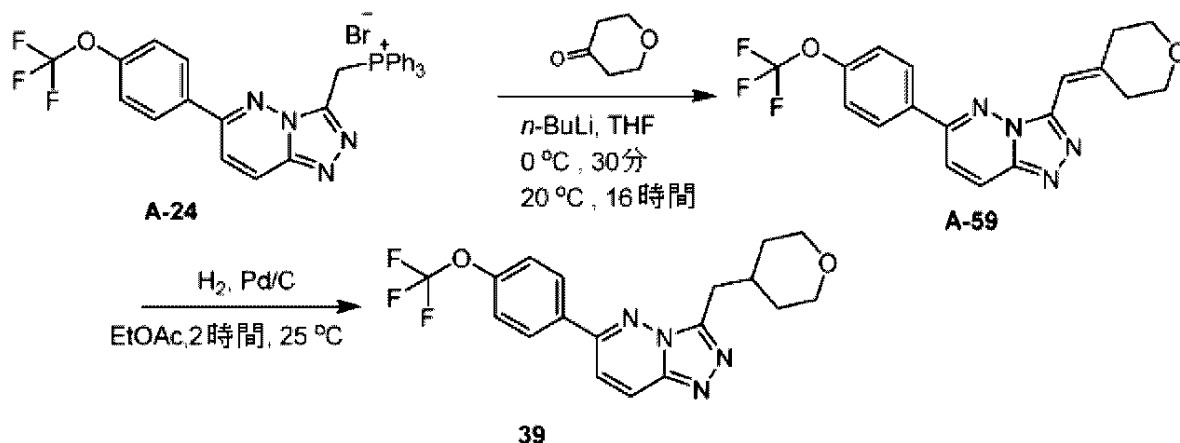
【0466】

化合物38の合成： N_2 のもとでのEtOAc (20 mL) におけるA-58 (100.00 mg、265.72 μmol) とPd/C (80.00 mg) との混合物を脱気し、 H_2 で再充填した。混合物を H_2 バルーン (15 psi) のもとで25°Cにて2時間攪拌した。混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (5 mL) によって溶出し、濃縮し、残留物を分取用HPLC (Xtimate C_{18} (150 mm $\times$ 25 mm、5 μm) ; A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及びB = CH_3CN ; 10分間かけて40~70% B) によって精製して固形物として化合物38 (42.50 mg、110.71 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.21-8.16$ (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.41 (tdd, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.12$ 分、MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：379.1；実測値：378.9。

【0467】

実施例39：化合物39の合成

【化99】



A-59の合成：THF（10 mL）におけるA-24（500.00 mg、786.89 μmol ）の混合物に N_2 のもと0 °Cで $n\text{-BuLi}$ （2.5 M、377.71 μL ）を加えた。反応混合物を0 °Cで30分間攪拌し、次いでテトラヒドロピラン-4-オン（180.70 μL 、1.97 mmol）を加えた。混合物を20 °Cで16時間攪拌した。飽和 NH_4Cl （30 mL）で混合物の反応を止め、 EtOAc （30 mL $\times$ 2）で抽出し、合わせた有機相をブライン（15 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ EtOAc ）によって精製して固形物としてA-59（100.00 mg）を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.82$ 分、MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：377.1；実測値：377.0。

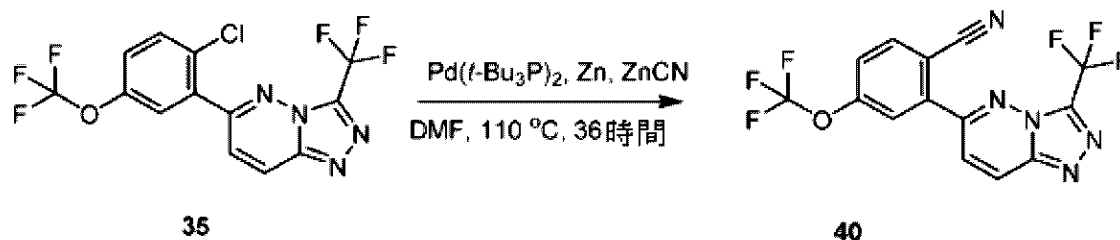
【0468】

化合物39の合成： N_2 のもとでの EtOAc （20.00 mL）におけるA-59（100.00 mg、265.72 μmol 、1.00当量）と Pd/C （50.00 mg）との混合物を脱気し、 H_2 で再充填した。混合物を H_2 バルーン（15 psi）のもとで25 °Cにて2時間攪拌した。混合物を EtOAc （10 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、 EtOAc （5 mL）によって溶出し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ EtOAc ）及び分取用TLC（シリカゲル、 EtOAc ）によって精製して固形物として化合物39（7.80 mg）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） $\delta_{\text{H}}=8.19$ （d, 1H），8.04（d, 2H），7.54（d, 1H），7.42（br d, 2H），3.99（dd, 2H），3.47–3.37（m, 2H），3.25（d, 2H），2.43–2.29（m, 1H），1.73（br d, 2H），1.58–1.49（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.12$ 分、MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：379.1；実測値：378.9。

【0469】

実施例40：化合物40の合成

【化100】

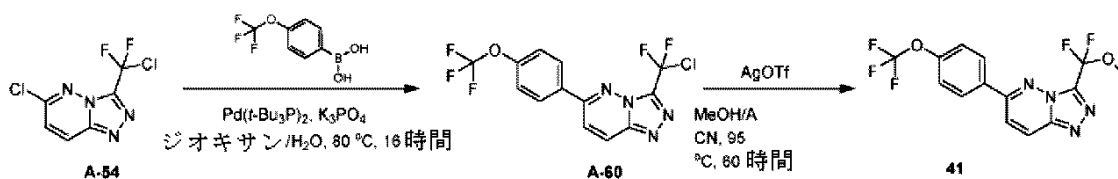


N₂のもと20mLの密封管にてDMF(20mL)における化合物35(500.00mg、1.31mmol)とZn(CN)₂(461.46mg、3.93mmol)とZn(8.57mg、131.00μmol)とPd(t-Bu₃P)₂(133.90mg、262.00μmol)との混合物を110℃で36時間撹拌した。混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(40mL×2)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC(Xtimate C₁₈(150mm×25mm、5μm)；A=H₂O(0.05%NH₄OH)及びB=CH₃CN；10分間かけて40～70%B)によって精製して固形物として化合物40(24.90mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.46(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59–7.55(m, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.25分、MS ESI C₁₄H₆F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値：373.0；実測値：374.0。

【0470】

実施例41：化合物41の合成

【化101】



A-60の合成：ジオキサン(20mL)及びH₂O(2mL)におけるA-54(1.00g、4.18mmol)と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸(1.03g、5.02mmol)とPd(t-Bu₃P)₂(213.62mg、418.00μmol)とK₃PO₄(1.77g、8.36mmol)との混合物を80℃で16時間撹拌した。次いで混合物を濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=10%～50%～100%)によって精製して固形物としてA-59(1.20g、2.52mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.33(d, 1H), 8.10(d, 2H), 7.78(d, 1H), 7.44(d, 2H)。方法Bを用いてLCMS R_t=0.88分、MS ESI C₁₃H₇ClF₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値：365.0；実測値：365.0。

【0471】

化合物41の合成：MeOH(1mL)及びCH₃CN(1mL)におけるA-59(50.00mg、137.11μmol)の混合物にAgOTf(176.15mg、685.55μmol)を加え、混合物を95℃で60時間撹拌した。次いで混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(10mL×2)及びブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それを分取用TLC(シリカゲル、EtOAc：PE=1：1)によって精製して固形物として化合物41(6.42mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.28(d, 1H), 8.08(d, 2H), 7.69(d, 1H), 7.42(d, 2H), 3.93(s, 3H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.14分、MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：361.1；実測値：360.9。

【0472】

実施例42：化合物42及び43の合成

10

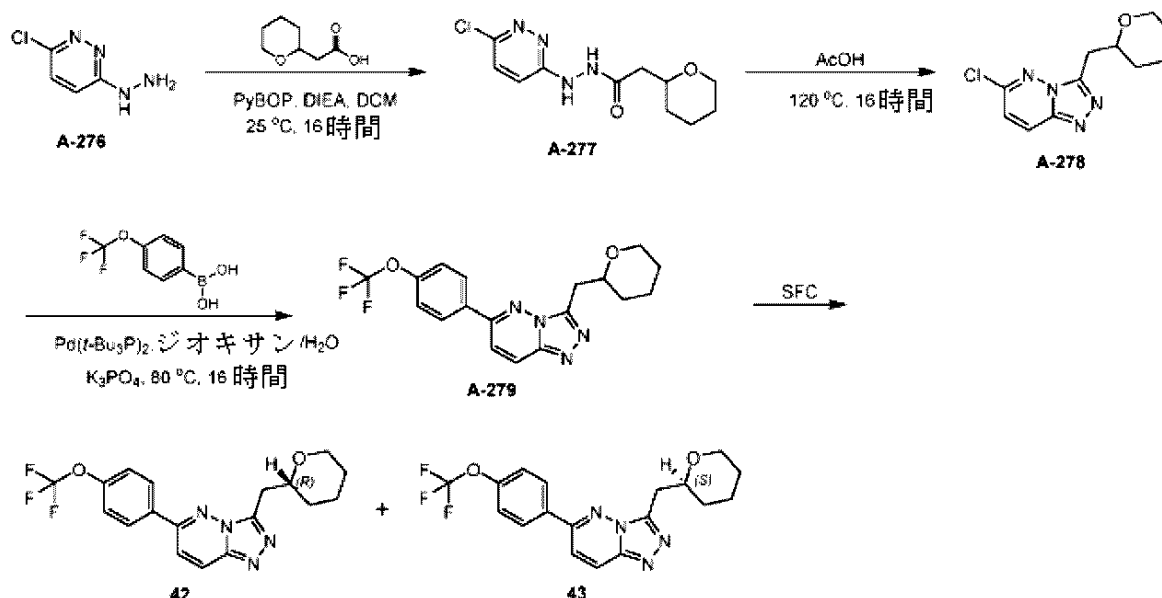
20

30

40

50

【化 102】



DCM (20 mL) における 2-テトラヒドロピラン-2-イル酢酸 (498.65 mg、3.46 mmol) と (6-クロロピリダジン-3-イル) ヒドラジン (500 mg、3.46 mmol) との混合物に PyBOP (2.70 g、5.19 mmol) と DIEA (1.81 mL、10.38 mmol) とを加えた。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (20 mL) で希釈し、混合物を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (2800 mg、7.83 mmol、粗精製) を得た。1.5 分のクロマトグラフィーで LCMS R_t = 0.67 分、5~95 AB、純度 75.67%、MS ESI C₁₁H₁₆ClN₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値：271.1；実測値：271.0。

【0473】

酢酸 (8 mL) における N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-テトラヒドロピラン-2-イルアセトヒドラジド (2.80 g、10.34 mmol) の混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH = 9 に中和し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 50% ~ 70% ~ 100%) によって精製して固形物として生成物 (420 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.05 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.02–3.90 (m, 2H), 3.48–3.39 (m, 2H), 3.30–3.22 (m, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.77–1.71 (m, 1H), 1.64–1.42 (m, 4H)。

【0474】

1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) における 6-クロロ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (420 mg、1.66 mmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (410.72 mg、1.99 mmol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (169.88 mg、0.33 mmol) と K₃PO₄ (705.71 mg、3.32 mmol) との混合物を N₂ のもと 80 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を NH₄Cl (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における

EtOAc = 70% ~ 100%) によって精製して純粋ではない生成物を得た。次いで純粋ではない生成物を $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (10 mL) から粉末化させて固形物として生成物 (440 mg、70% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.17$ (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.10–3.93 (m, 2H), 3.61–3.52 (m, 1H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.40–3.31 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 4H)。

【0475】

生成物を SFC (C_2 (250 mm × 30 mm、10 μm) ; A = CO_2 及び B = EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ; 38°C ; 60 mL / 分 ; 20% B ; 10 分実行 ; 12 の注入、ピーク 1 の $R_t = 7.2$ 分、ピーク 2 の $R_t = 8.8$ 分) によって分離し、固形物として 3-[[(2R)-テトラヒドロピラン-2-イル] メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの生成物 (133.87 mg) (SFC におけるピーク 1、 $R_t = 6.26$ 分) 及び固形物として 3-[[(2S)-テトラヒドロピラン-2-イル] メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (135.71 mg、0.37 mmol (SFC におけるピーク 2 : $R_t = 6.93$ 分) を得た。

注：エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物 42 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}} = 8.37$ (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.82–3.73 (m, 1H), 3.40–3.23 (m, 3H), 1.80–1.64 (m, 2H), 1.51–1.31 (m, 4H)。2 分のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.29$ 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 : 379.1 ; 実測値 : 379.0。

化合物 43 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}} = 8.26$ (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.58–7.47 (m, 2H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.79–3.68 (m, 1H), 3.39–3.22 (m, 3H), 1.76–1.61 (m, 2H), 1.45–1.28 (m, 4H)。

2 分のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.29$ 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 : 379.1 ; 実測値 : 379.0。

【0476】

実施例 43 : 化合物 44、45 及び 46 の合成

10

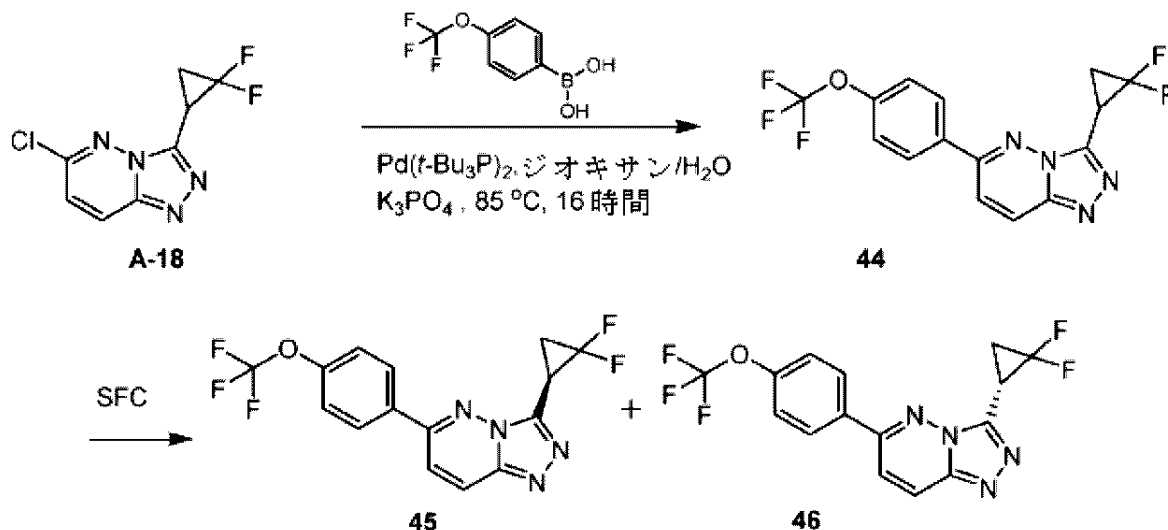
20

30

40

50

【化103】



ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (200 μ L) における A-18 (100.00 mg、433.65 μ mol) と [4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル] ボロン酸 (98.23 mg、477.02 μ mol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (22.16 mg、43.37 μ mol) と K₃PO₄ (184.10 mg、867.30 μ mol) との混合物を 85 °C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10 mL) によって溶出し、濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xbridge (150 mm $\times$ 25 mm, 5 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 及び B=CH₃CN; 10 分間かけて 5~65% B) によって精製して固形物として化合物 44 (25.89 mg、72.67 μ mol) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ _H = 8.31 (d, 1H), 8.29–8.22 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 3.62–3.46 (m, 1H), 2.58–2.41 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.13 分、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 357.1; 実測値: 356.9。化合物 44 は、SFC (Chiralcel AD (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μ m); A=CO₂ 及び B=EtOH (0.1% NH₃H₂O); 38 °C; 50 mL/分; 10 分間にわたって 15% B; 複数の注入) によって精製されて化合物 45 (R_t = 7.0 分) として無作為に割り当てられたエナンチオマー 1 及び化合物 46 (R_t = 8.2 分) として無作為に割り当てられたエナンチオマー 2 を得た。化合物 45 (120.64 mg) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 3.39–3.29 (m, 1H), 2.71–2.60 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.22 分、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 357.1; 実測値: 357.0。化合物 46 (130.7 mg) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 3.40–3.28 (m, 1H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.24–2.13 (m, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.22 分、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 357.1; 実測値: 357.0。

【0477】

実施例 44: 化合物 47 の合成

10

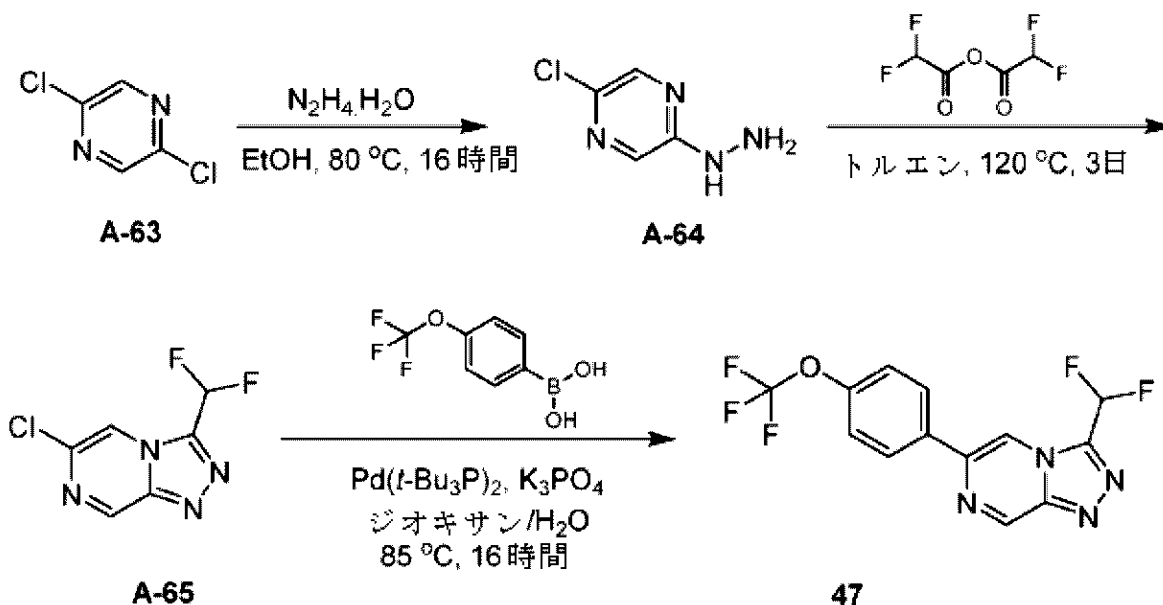
20

30

40

50

【化104】



A-64の合成：EtOH（80 mL）におけるA-63（10.00 g、67.12 mmol）の混合物をN₂のもと80 °Cで16時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、それをH₂O（20 mL）から粉末化させて固形物としてA-64（1.60 g、11.07 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_{H} = 8.10–8.01（m, 2H）, 6.03（br s, 1H）, 3.85（br s, 2H）。

【0478】

A-65の合成：トルエン（20 mL）におけるA-64（1.99 g、11.42 mmol）の混合物を120 °Cで72時間撹拌した。混合物をH₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc：PE = 5：1～1：1）によって精製して固形物としてA-65（600.00 mg）を得た。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.19分、MS ESI C₆H₄ClF₂N₄ [M+H]⁺に対する計算値：205.0；実測値：204.8。

【0479】

化合物47の合成：ジオキサン（2 mL）及びH₂O（200 μ L）におけるA-65（50.00 mg、244.43 μ mol）と[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]ボロン酸（50.33 mg、244.43 μ mol）とK₃PO₄（103.77 mg、488.85 μ mol）とPd（t-Bu₃P）₂（24.98 mg、48.89 μ mol）との混合物をN₂のもと85 °Cに加熱し、16時間撹拌した。冷却した後、混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc（10 mL）によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を分取用HPLC（Xtimate C₁₈（150 mm×25 mm、5 μ m）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；10分間かけて42～72% B）によって精製して固形物として化合物47（3.04 mg、9.21 μ mol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ_{H} = 9.69（s, 1H）, 9.23（s, 1H）, 8.25（d, 2H）, 7.85（t, 1H）, 7.56（d, 2H）。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.82分、MS ESI C₁₃H₈F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値：331.1，実測値330.9。

【0480】

実施例45：化合物48の合成

10

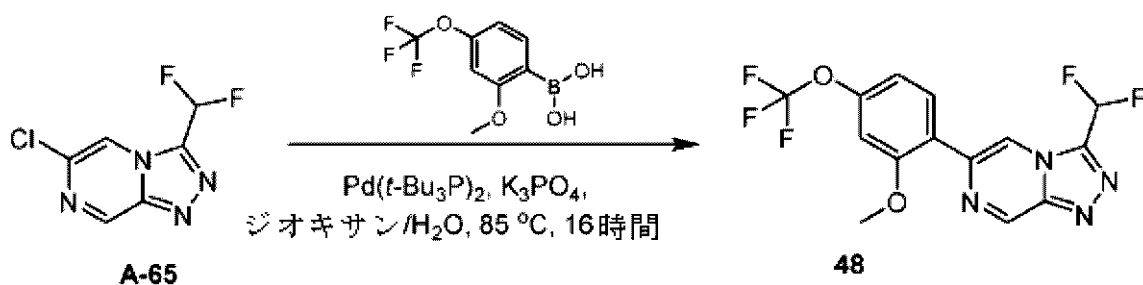
20

30

40

50

【化105】

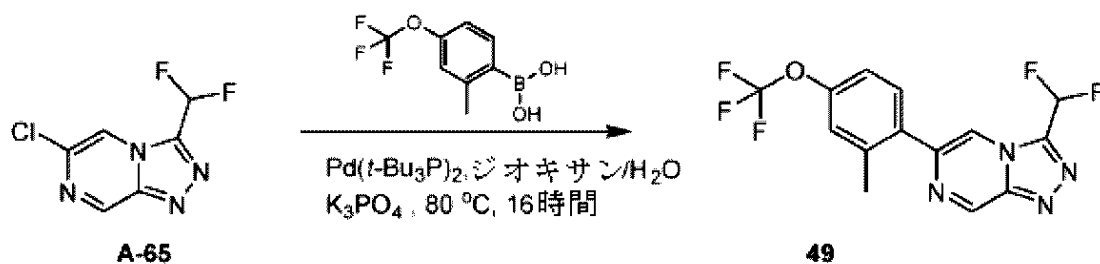


ジオキサン (3 mL) 及び H_2O (300 μL) における A-65 (100.00 mg、488.85 μmol 、1.00 当量) と [2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (115.35 mg、488.85 μmol) と K_3PO_4 (207.54 mg、977.70 μmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (49.97 mg、97.77 μmol) との混合物を N_2 のもと 85 °C に加熱し、16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、 EtOAc (10 mL) によって溶出した。濾液を濃縮し、残留物を分取用 TLC (シリカゲル、 $\text{PE}:\text{EtOAc}=1:1$) によって精製して固形物として化合物 48 (13.14 mg、36.48 μmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz MeOD-d_4) $\delta_{\text{H}}=9.54$ (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.15–7.07 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS $R_t=1.16$ 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 361.1; 実測値: 360.9。

【0481】

実施例 46: 化合物 49 の合成

【化106】

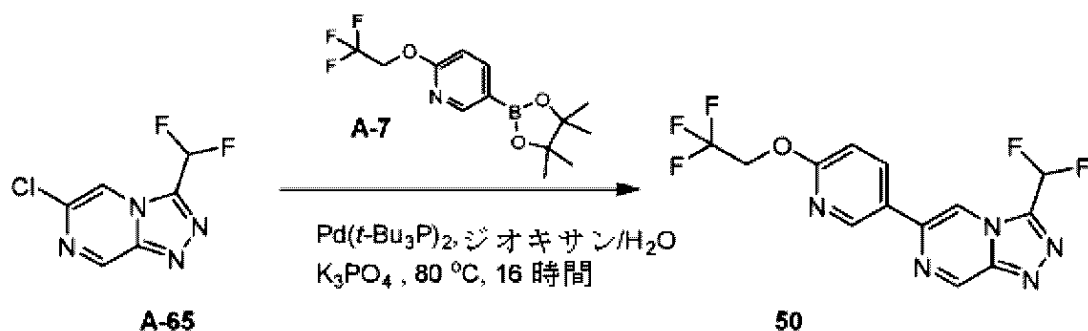


ジオキサン (2 mL) 及び H_2O (200 μL) における A-65 (50.00 mg、244.42 μmol) と [2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (59.14 mg、268.86 μmol) と K_3PO_4 (103.77 mg、488.84 μmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (24.98 mg、48.88 μmol) との混合物を N_2 のもと 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (5 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、 EtOAc (10 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xtimate C_{18} (150 mm $\times$ 25 mm、5 μm); $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0.05% NH_4OH) 及び $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 10 分間かけて 40~70% B) によって精製して固形物として化合物 49 (7.26 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz MeOD-d_4) $\delta_{\text{H}}=9.52$ (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.70–7.43 (m, 2H), 7.32–7.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS $R_t=1.27$ 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 345.1; 実測値: 344.9。

【0482】

実施例 47: 化合物 50 の合成

【化107】



10

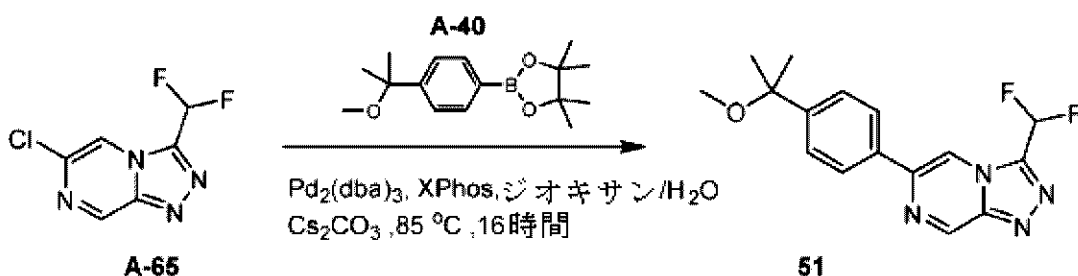
ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (200 μL) における A-65 (50.00 mg、244.42 μmol) と 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (81.49 mg、268.86 μmol) と K₃PO₄ (103.77 mg、488.84 μmol) と Pd(*t*-Bu₃P)₂ (24.98 mg、48.88 μmol) との混合物を N₂ のもと 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (5 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (5 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm × 25 mm、5 μm) ; A = H₂O (0.05 % NH₄OH) 及び B = CH₃CN ; 10 分間かけて 35 ~ 65 % B) によって精製して固形物として化合物 50 (18.08 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H = 9.69 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.09 (q, 2H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.20 分、MS ESI C₁₃H₉F₅N₅O [M+H]⁺ に対する計算値 : 346.1 ; 実測値 : 345.9。

20

【0483】

実施例 48 : 化合物 51 の合成

【化108】



30

ジオキサン (3 mL) 及び H₂O (300 μL) における A-65 (100.00 mg、488.83 μmol) と 2-[4-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (148.51 mg、537.71 μmol) と Pd₂(dba)₃ (67.14 mg、73.32 μmol) と XPhos (81.56 mg、171.09 μmol) と Cs₂CO₃ (318.54 mg、977.66 μmol) との混合物を 85 °C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出し、濃縮して残留物を得、それを分取用 HPLC (Xbridge (150 mm × 25 mm、5 μm) ; A = H₂O (0.05 % NH₄HCO₃) 及び B = CH₃CN ; 10 分間かけて 27 ~ 57 % B) によって精製して固形物として化合物 51 (43.81 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ_H = 9.53 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.73-7.46 (m, 3H),

40

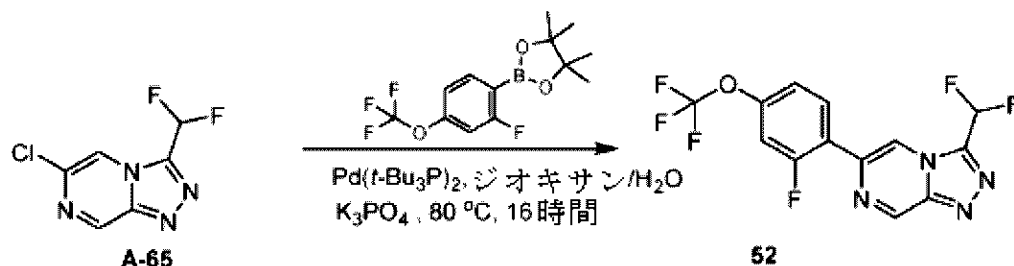
50

3.12 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.16$ 分、MS ESI $C_{16}H_{17}F_2N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 319.1; 実測値: 318.9。

【0484】

実施例49: 化合物52の合成

【化109】

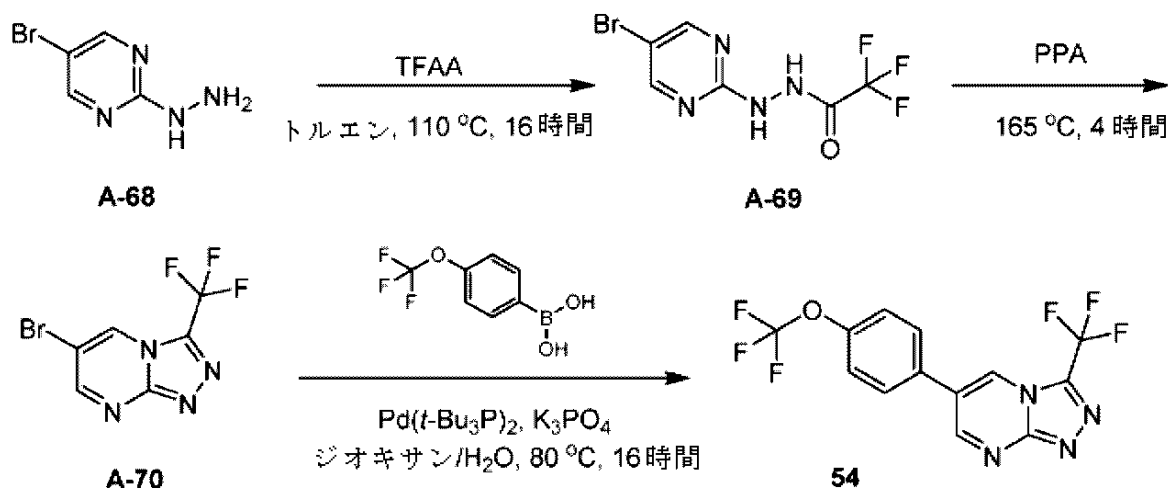


H₂O (200 μ L) 及びジオキサン (2 mL) におけるA-65 (50.00 mg、244.42 μ mol) と2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (74.81 mg、244.42 μ mol) とK₃PO₄ (103.77 mg、488.84 μ mol) とPd(t-Bu₃P)₂ (24.98 mg、48.88 μ mol) との混合物をN₂のもと80 °Cで16時間撹拌した。混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して残留物を得、それを分取用HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm $\times$ 25 mm、5 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN; 10分間かけて40~70%B) によって精製して固形物として化合物52 (6.68 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ H=9.72 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.28$ 分、MS ESI $C_{13}H_7F_6N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 349.0; 実測値: 348.9。

【0485】

実施例50: 化合物54の合成

【化110】



A-69の合成: トルエン (20 mL) におけるA-68 (1.00 g、5.29 mmol) とTFAA (1.11 g、5.29 mmol、735.80 μ L) との混合物を110 °Cで16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し

、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物としてA-69 (1.30 g、4.56 mmol)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.87 - 8.56$ (m, 1H), 8.41 (s, 2H)。

【0486】

A-70の合成：A-69 (300.00 mg、1.05 mmol)とPPA (6.00 g)との混合物を165℃で4時間撹拌した。次いで混合物を H_2O (20 mL)で希釈し、 Na_2CO_3 (固形物)でpH約9に塩基性化し、EtOAc (50 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL×2)及びブライン (20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 10%~15%)によって精製して固形物としてA-70 (190.00 mg、630.75 μmol)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 9.07$ (d, 1H), 8.99 (d, 1H)。方法Bを用いてLCMS $R_t = 0.681$ 分、MS ESI $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：266.9；実測値：266.8。

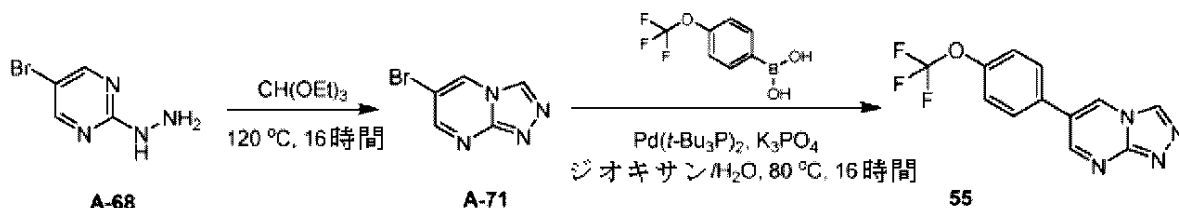
【0487】

化合物54の合成：ジオキサン (5 mL)及び H_2O (1 mL)におけるA-70 (100.00 mg、374.52 μmol)と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (115.69 mg、561.78 μmol)と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (28.71 mg、56.18 μmol)と K_3PO_4 (159.00 mg、749.04 μmol)との混合物を N_2 のもと80℃で16時間撹拌した。次いで混合物を濃縮して残留物を得、それを分取用TLC (シリカゲル、PE：EtOAc = 2：1)によって精製して固形物として化合物54 (7.92 mg)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 9.20$ (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.46 (d, 2H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.29$ 分、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：349.0；実測値：348.9。

【0488】

実施例51：化合物55の合成

【化111】



A-71の合成： $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (882.54 μL 、5.30 mmol)におけるA-68 (500.00 mg、2.65 mmol)の混合物を120℃で16時間撹拌した。混合物をEtOH (5 mL)で希釈し、形成された固形物を濾過によって回収し、EtOH (5 mL×3)で洗浄し、オーブンで乾燥させて固形物としてA-71 (400.00 mg、1.99 mmol)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.81$ (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.62 (d, 1H)。方法Bを用いてLCMS $R_t = 0.15$ 分、MS ESI $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_4$ $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ に対する計算値：201.0；実測値：200.9。

【0489】

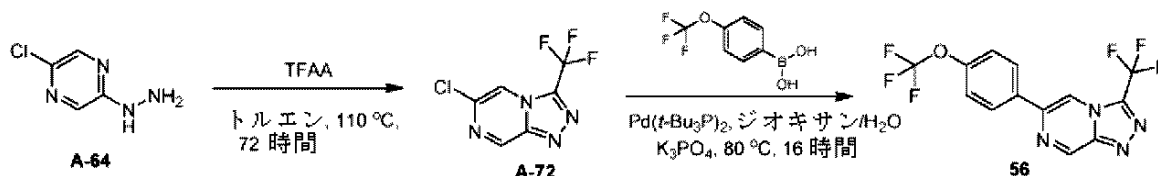
化合物55の合成：ジオキサン (7 mL)及び H_2O (2 mL)におけるA-71 (150.00 mg、753.73 μmol)と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (232.82 mg、1.13 mmol)と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (57.78 mg、113.06 μmol)と K_3PO_4 (319.99 mg、1.51 mmol)との混合物を N_2 のもと80℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 20%~60

%～100%)及び分取用HPLC (Kromasil (150mm×25mm、10μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN ; 8分間かけて25～55%B) によって精製して固形物として化合物55 (17.21mg、60.66μmol) を得た。¹H NMR (400MHz CDCl₃) δ_H=9.08 (d, 1H) , 9.01 (d, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 7.69–7.63 (m, 2H) , 7.43 (d, 2H) 。方法Aを用いてLCMS R_t=1.10分、MS ESI C₁₂H₈F₃N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 281.1 ; 実測値: 280.9。

【0490】

実施例52: 化合物56の合成

【化112】



A-72の合成: トルエン (20mL) におけるA-64 (1g、6.92mmol) とTFAA (1.06mL、7.61mmol) との混合物を110℃で72時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃でpH=7～8まで塩基性化した。混合物をEtOAc (20mL×2) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCMにおけるMeOH=0%～5%～10%) によって精製して固形物としてA-72 (150mg) を得た。方法Bを用いてLCMS R_t=0.41分、MS ESI C₆H₃ClF₃N₄ [M+H]⁺に対する計算値: 223.0 ; 実測値: 222.8。

【0491】

化合物56の合成: ジオキサン (3mL) 及びH₂O (0.3mL) におけるA-72 (100mg、449.33μmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (111.03mg、539.19μmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (34.44mg、67.40μmol) とK₃PO₄ (190.76mg、898.65μmol) との混合物を80℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (5mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10mL) によって溶出し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Waters Xbridge (150mm×25mm、5μm) ; A=H₂O (10mMのNH₄HCO₃) 及びB=CH₃CN ; 10分間かけて50～80%B) によって精製して固形物として化合物54 (16.13mg) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (s, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.04 (d, 2H) , 7.41 (d, 2H) 。方法Aを用いてLCMS R_t=1.16分、MS ESI C₁₃H₇F₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 349.0 ; 実測値: 348.7。

【0492】

実施例53: 化合物57の合成

10

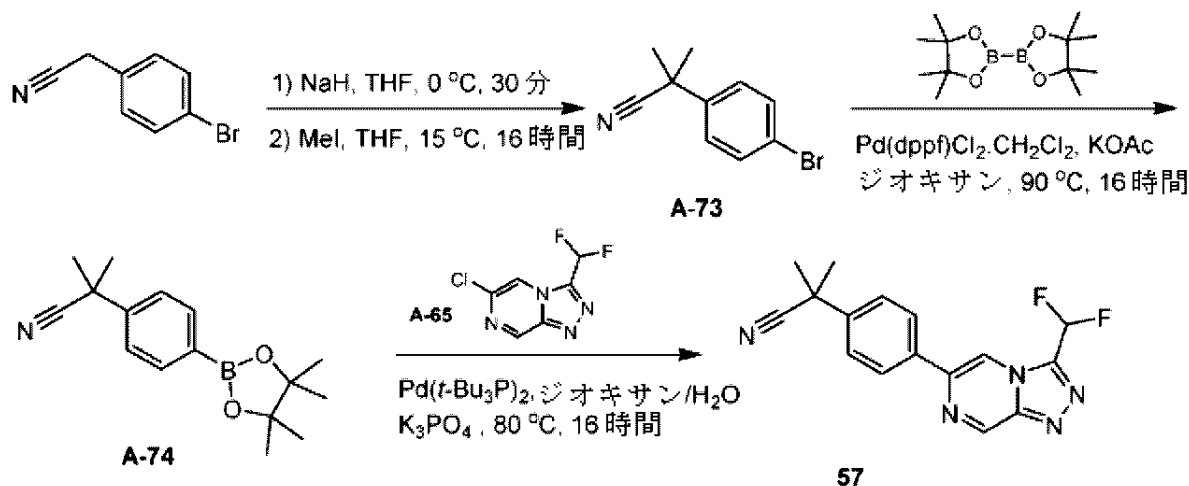
20

30

40

50

【化 1 1 3】



A-73の合成：2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル(2.00g、10.20mmol)のTHF(20mL)溶液に0℃でNaH(1.22g、30.60mmol、60%純度)を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでMeI(4.34g、30.60mmol、1.90mL、3.00当量)を混合物に加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl(50mL)で混合物の反応を止め、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PE:EtOAc=20:1~10:1)によって精製して油としてA-73(400.00mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.53(d, 2H), 7.36(d, 2H), 1.72(s, 6H)。

【0493】

A-74の合成：ジオキサン(10mL)におけるA-73(400mg、1.78mmol)と4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(543.92mg、2.14mmol)とKOAc(525.54mg、5.35mmol)とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(218.65mg、267.74μmol)との混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc(10mL)で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc(10mL)によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PE:EtOAc=50:1~20:1~15:1)によって精製して固形物としてA-74(360mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.84(d, 2H), 7.49(d, 2H), 1.74(s, 6H), 1.36(s, 12H)。

【0494】

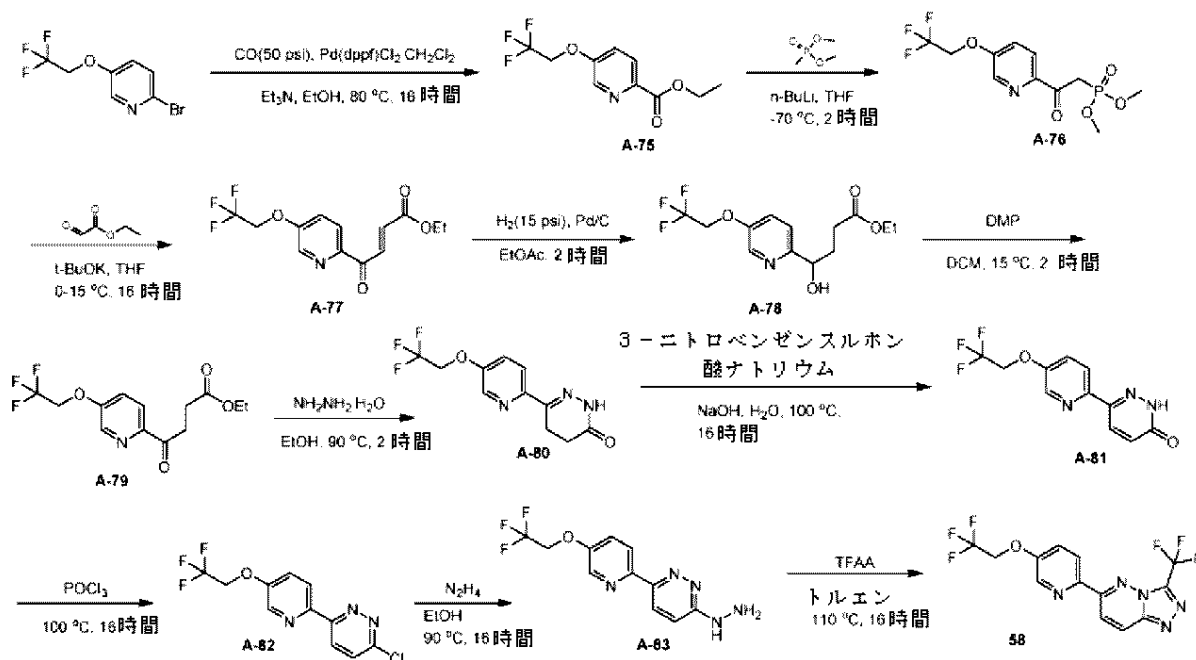
化合物57の合成：ジオキサン(3mL)及びH₂O(0.3mL)におけるA-74(0.1g、488.84μmol)とA-70(159.07mg、586.61μmol)とPd(t-Bu₃P)₂(49.96mg、97.77μmol)とK₃PO₄(207.53mg、977.68μmol)との混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc(5mL)で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc(10mL)によって溶出し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm、5μm); A=H₂O(10mMのNH₄HCO₃)及びB=CH₃CN; 10分間かけて23~53%B)によって精製して固形物として化合物57(15.48mg)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ_H=9.53(d, 1H), 8.92(d, 1H), 8.15(d, 2H), 7.73-7.45(m, 3H), 1.78(s, 6H)。方法Aを用い

てLCMS $R_t = 1.02$ 分、MS ESI $C_{16}H_{14}F_2N_5$ $[M+H]^+$ に対する計算値：314.1；実測値：313.9。

【0495】

実施例54：化合物58の合成

【化114】



A-75の合成：2-ブromo-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン（2 g、7.81 mmol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（637.95 mg、781.19 μmol）とEt₃N（2.37 g、23.44 mmol、3.26 mL）との混合物を脱気し、COで再充填した。反応混合物をCO（50 psi）のもと80 °Cで16時間攪拌し、その時点でLCMSによって所望の生成物が観察された。反応混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc（20 mL）によって溶出し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE/EtOAc=5/1~2/1~1/1）によって精製して固形物としてA-75（1.5 g）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） $\delta_H = 8.48$ （d, 1H）, 8.16（d, 1H）, 7.34（dd, 1H）, 4.55-4.38（m, 4H）, 1.45（t, 3H）。

【0496】

A-76の合成：N₂のもと、[メトキシ（メチル）ホスホリル]オキシメタン（548.66 mg、4.42 mmol、472.99 μL）のTHF（15 mL）溶液に-70 °Cでn-BuLi（2.5 M、1.61 mL）を一滴ずつ加え、反応物を-70 °Cで30分間攪拌した。A-75（500 mg、2.01 mmol）を加え、反応物を-70 °Cで1.5時間攪拌した。飽和NH₄Cl（20 mL）で反応を止め、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE/EtOAc=5/1~2/1~1/1）によって精製して固形物としてA-76（500 mg、1.53 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） $\delta_H = 8.42$ （d, 1H）, 8.13（d, 1H）, 7.35（dd, 1H）, 4.50（q, 2H）, 3.99（d, 2H）, 3.81（s, 3H）, 3.78（s, 3H）。

【0497】

A-77の合成：A-76（460.52 mg、1.41 mmol）と2-オキソ酢酸エ

チル (574.75 mg、2.81 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 0℃ で *t*-BuOK (205.32 mg、1.83 mmol) を加えた。反応混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (20 mL) で反応を止め、EtOAc (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 2/1) によって精製して固形物として A-77 (350 mg) を得た。方法 B を用いて LCMS R_t = 0.84 分、MS ESI C₁₃H₁₃F₃NO₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 304.1; 実測値: 304.0。

【0498】

A-78 の合成: N₂ における A-77 (350 mg、1.15 mmol、1 当量) と Pd/C (100 mg) との混合物を脱気し、H₂ (15 psi) で再充填した。H₂ (15 psi) のもと反応混合物を 15℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc (10 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して固形物として A-78 (300 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.29 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 4.85–4.76 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 2.58–2.36 (m, 2H), 2.25–2.13 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 1H), 1.26 (t, 3H)。

【0499】

A-79 の合成: A-78 (300 mg、976.36 μmol、1 当量) の DCM (10 mL) 溶液に Dess–Martin (621.17 mg、1.46 mmol) を加えた。反応混合物を 15℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na₂SO₃ (10 mL) で処理し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 20/1 ~ 10/1 ~ 5/1) によって精製して固形物として A-79 (230 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.40 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.49 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.27 (t, 3H)。

【0500】

A-80 の合成: EtOH (5 mL) における A-79 (230 mg、753.48 μmol) と NH₂NH₂ · H₂O (188.60 mg、3.77 mmol) との混合物を 90℃ に加熱し、2 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物を H₂O (10 mL) で処理し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として A-80 (200 mg) を得た。方法 B を用いて LCMS R_t = 0.68 分、MS ESI C₁₁H₁₁F₃N₃O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 274.1; 実測値: 273.9。

【0501】

A-81 の合成: H₂O (10 mL) における A-80 (150 mg、549.03 μmol) と 3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (247.23 mg、1.10 mmol) との混合物に NaOH (87.84 mg、2.20 mmol) を加えた。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を 1 M の HCl 溶液で pH = 8 に合わせ、次いで混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として A-81 (80 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 11.29 (s, 1H), 8.42–8.35 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.48 (q, 2H)。

【0502】

A-82 の合成: POCl₃ (1 mL) における A-81 (80 mg、294.99 μmol)

ol) の混合物を 100°C に加熱し、16 時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物を DCM ($10\text{ mL} \times 3$) に溶解し、飽和 NaHCO_3 で $\text{pH} = 8$ に処理した。混合物を DCM ($10\text{ mL} \times 3$) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として A-82 (70 mg 、 $241.68\text{ }\mu\text{mol}$) を得た。方法 B を用いて LCMS $R_t = 0.79$ 分、MS ESI $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値: 290.0 ; 実測値: 289.9 。

【0503】

A-83 の合成: A-82 (70 mg 、 $241.68\text{ }\mu\text{mol}$) の EtOH (5 mL) 溶液にヒドラジン ($87.41\text{ }\mu\text{L}$ 、 2.42 mmol) を加えた。反応混合物を 90°C で 16 時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、固形物として粗精製の A-83 (70 mg) を得た。方法 B を用いて LCMS $R_t = 0.64$ 分、MS ESI $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値: 286.1 ; 実測値: 285.9 。

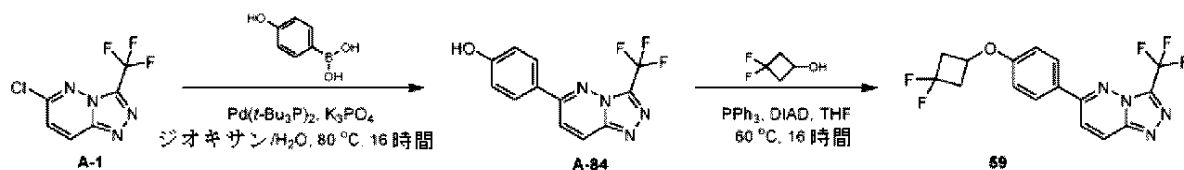
【0504】

化合物 58 の合成: トルエン (5 mL) における A-83 (65 mg 、 $227.89\text{ }\mu\text{mol}$) の混合物に TFAA ($34.87\text{ }\mu\text{L}$ 、 $250.68\text{ }\mu\text{mol}$) を加えた。反応混合物を 110°C で 16 時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物を分取用 HPLC (Phenomenex Gemini ($150\text{ mm} \times 25\text{ mm}$ 、 $10\text{ }\mu\text{m}$); A = H_2O ($0.05\% \text{ NH}_4\text{OH}$) 及び B = CH_3CN); 9 分間かけて $45 \sim 70\%$ B) によって精製して固形物として化合物 58 (36.03 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.54 - 8.48$ (m, 2 H), 8.45 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 4.53 (q, 2 H)。方法 B を用いて LCMS $R_t = 0.82$ 分、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値: 364.1 ; 実測値: 364.0 。

【0505】

実施例 55: 化合物 59 の合成

【化 115】



A-84 の合成: 1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) における A-1 (200 mg 、 0.90 mmol) と (4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (185.92 mg 、 1.35 mmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (68.88 mg 、 0.13 mmol) と K_3PO_4 (381.02 mg 、 1.8 mmol) との混合物を N_2 のもと 80°C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を残留物に濃縮し、それを H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc ($50\text{ mL} \times 5$) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = $20\% \sim 60\% \sim 100\%$) によって精製して固形物として A-84 (200 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}} = 10.26$ (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.01 (d, 2 H), 6.98 (d, 2 H)。方法 B を用いて LCMS $R_t = 0.72$ 分、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値: 281.1 ; 実測値: 280.9 。

【0506】

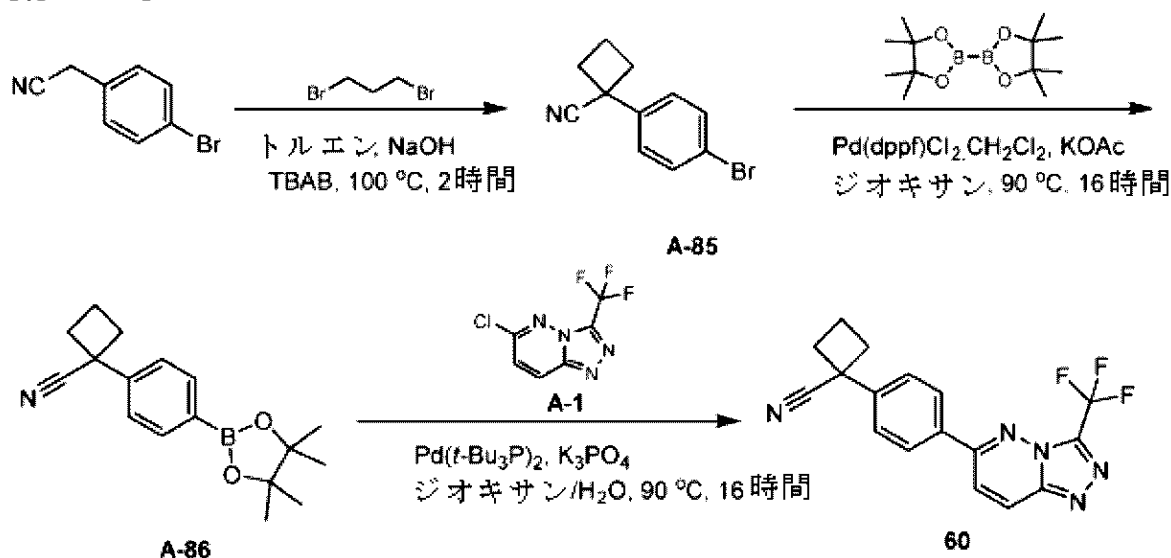
化合物 59 の合成: THF (2 mL) における A-84 (40 mg 、 0.14 mmol) と 3, 3-ジフルオロシクロブタノール (18.52 mg 、 0.17 mmol) と Ph_3P (74.89 mg 、 0.29 mmol) との混合物に N_2 のもと 60°C で DIAD (5

7.73 mg、0.29 mmol)を加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用TLC(シリカゲル、DCM)及び分取用HPLC(Phenomenex Gemini(250mm×50mm、10μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)及びB=CH₃CN; 8分間かけて58~68%B)によって精製して固形物として化合物59(7.80 mg、20.8 μmol)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.26(d, 1H), 8.01(d, 2H), 7.74(d, 1H), 6.99(d, 2H), 4.81–4.70(m, 1H), 3.23–3.10(m, 2H), 2.90–2.75(m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.29分、MS ESI C₁₆H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 371.1; 実測値: 371.0。

【0507】

実施例56: 化合物60の合成

【化116】



A-85の合成: 2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル(5000 mg、25.5 mmol)とTBAB(328.88 mg、1.02 mmol)とのトルエン(30 mL)溶液にKOH(7155.43 mg、127.52 mmol)(水中75%)を加え、その後1,3-ジブロモプロパン(10298.41 mg、51.01 mmol)を加え、混合物を100℃で2時間攪拌した。次いで混合物を水(50 mL)に注ぎ、EtOAc(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるDCM=20%~40%~60%)によって精製して固形物としA-85(1600 mg)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.64(d, 2H), 7.43(d, 2H), 2.78–2.70(m, 2H), 2.64–2.56(m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.05–1.95(m, 1H)。

【0508】

A-86の合成: 1,4-ジオキサン(20 mL)におけるA-85(1600 mg、6.78 mmol)と4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(5162.48 mg、20.33 mmol)とKOAc(1330.09 mg、13.55 mmol)とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(829.44 mg、1.02 mmol)との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトのパッドを介して濾過し、EtOAc(50 mL×2)で抽出し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=5%~15%~60%)によって精製した。純粋ではない生成物をi-Pr₂O(20 mL)から粉

末化させ、オーブンで乾燥させて固形物としてA-86 (1250mg、4.41mmol)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.85 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.36 (s, 12H)。

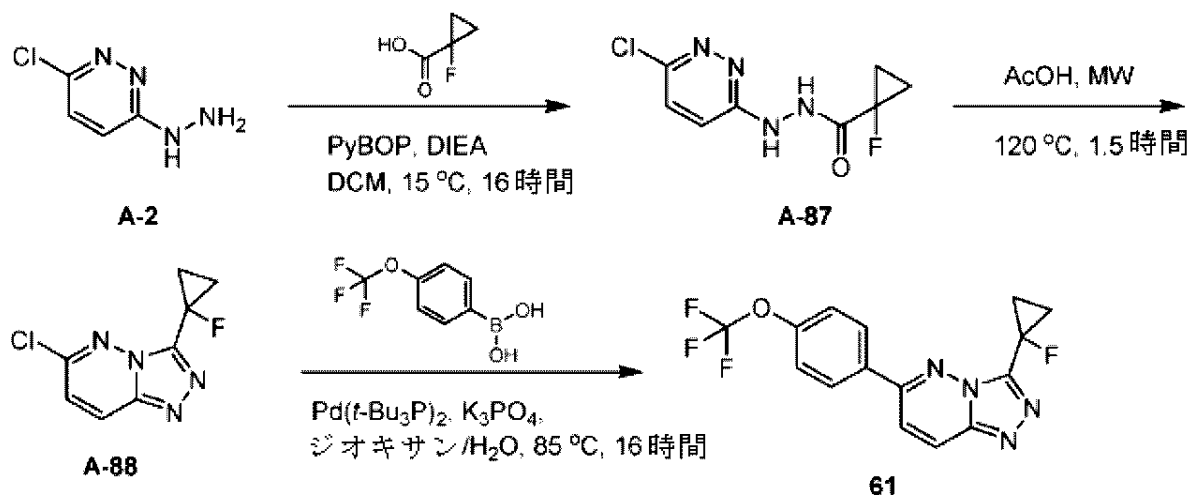
【0509】

化合物60の合成：1, 4-ジオキサン (7mL) 及び水 (1mL) におけるA-86 (152.68mg、0.54mmol) とA-1 (100mg、0.45mmol) とK₃PO₄ (181.52mg、0.90mmol) とPd (t-Bu₃P)₂ (45.92mg、0.09mmol) との混合物を90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、分取用TLC (シリカゲル、PE:EtOAc=1:1) によって精製して粗生成物を得、それをi-Pr₂O (10mL) から粉末化させ、オーブンで乾燥させて固形物として化合物60 (58.8mg、0.17mmol)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.33 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.29分、MS ESI C₁₇H₁₃F₃N₅ [M+H]⁺に対する計算値：344.1；実測値：343.9。

【0510】

実施例57：化合物61の合成

【化117】



A-87の合成：DCM (5mL) におけるA-2 (300mg、2.08mmol) と1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (237.59mg、2.28mmol) との混合物にPyBOP (1618.71mg、3.11mmol) とDIPEA (803.13mg、6.23mmol) とを加え、混合物を15℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NH₄Cl (50mL) で希釈し、EtOAc (50mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油としてA-87の粗生成物 (2000mg、8.68mmol)を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0511】

A-88の合成：A-87 (2g、8.67mmol) の酢酸 (10mL) 溶液を密封し、マイクロ波反応器にて120℃で1.5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、次いで飽和NaHCO₃ (50mL) で希釈し、DCM (50mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE:EtOAc=5:1~1:1) によって精製して固形物としてA-88 (250mg、1.18mmol)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.

1.2 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.53–1.46 (m, 2H)。

【0512】

化合物61の合成：1,4-ジオキサン（3mL）及び水（0.3mL）におけるA-88（100mg、0.47mmol）と[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]ボロン酸（106.54mg、0.5200mmol）とPd（t-BuP₃）₂（36.05mg、0.07mmol）とK₃PO₄（129.82mg、0.9400mmol）との混合物を85℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（5mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（10mL）によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Phenomenex Gemini（250mm×50mm、10μm）；A=H₂O（0.05%NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて50～80%B）によって精製して固形物として化合物61（36.2mg、0.11mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ_H=8.57 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 1.76–1.62 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.23分、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄O [M+H]⁺に対する計算値：339.1；実測値：338.9。

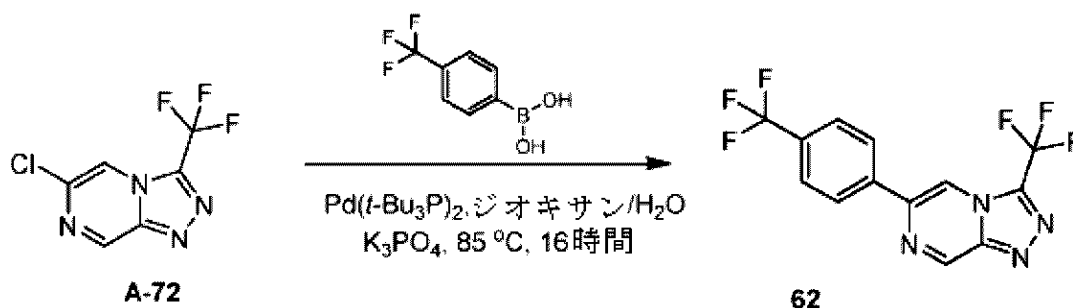
10

【0513】

実施例58：化合物62の合成

【化118】

20



30

A-72（200mg、0.90mmol）の1,4-ジオキサン（2mL）及び水（0.20mL）における溶液に[4-（トリフルオロメチル）フェニル]ボロン酸（204.81mg、1.08mmol）とPd（t-Bu₃P）₂（68.89mg、0.13mmol）とK₃PO₄（381.56mg、1.8mmol）とを加えた。得られた混合物をN₂のもと85℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Phenomenex Gemini（250mm×50mm、10μm）；A=H₂O（0.05%NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて50～80%B）によって精製して固形物として化合物62（38.43mg、0.12mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ_H=9.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.83 (d, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.22分、MS ESI C₁₃H₇F₆N₄ [M+H]⁺に対する計算値：333.0；実測値：332.9。

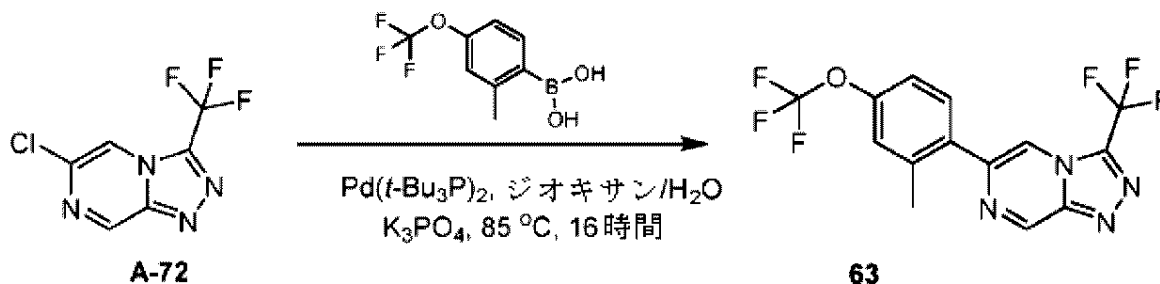
40

【0514】

実施例59：化合物63の合成

50

【化119】

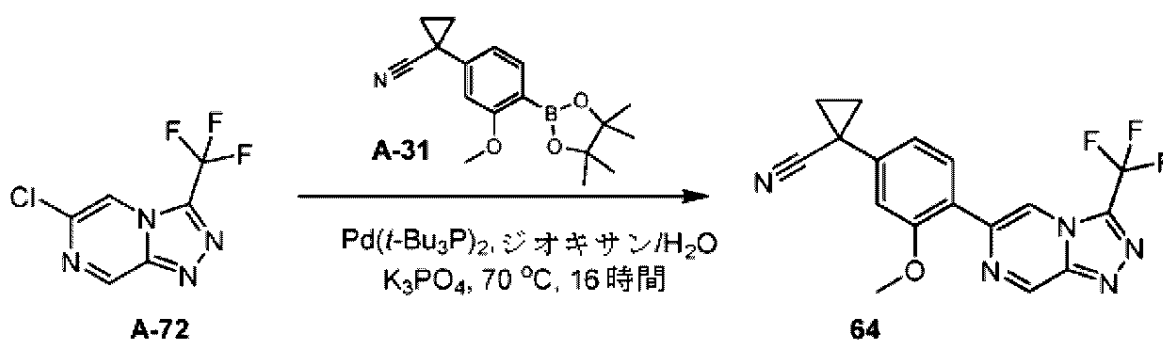


A-72 (150 mg、0.6700 mmol) の1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.30 mL) における溶液に [2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (177.89 mg、0.81 mmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (51.67 mg、0.10 mmol) と K_3PO_4 (286.17 mg、1.35 mmol) とを加えた。得られた混合物を N_2 のもと85 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、濃縮し、分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A= H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B= CH_3CN ; 8分間かけて50~80% B) によって精製して固形物として化合物63 (21.69 mg、0.06 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。方法Aを用いて LCMS R_t =1.26分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：363.1 ; 実測値：363.0。

【0515】

実施例60：化合物64の合成

【化120】



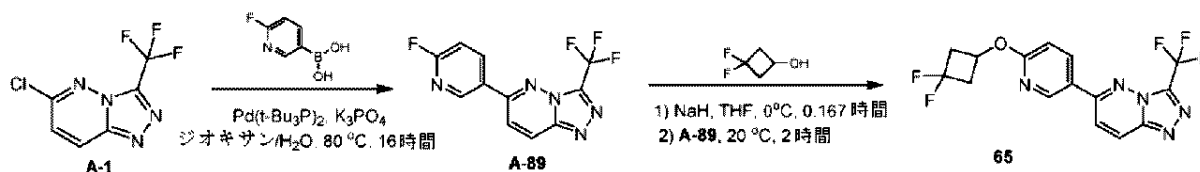
1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) における A-72 (200 mg、0.90 mmol) と A-31 (349.5 mg、1.17 mmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (68.88 mg、0.13 mmol) と K_3PO_4 (340 mg、1.6 mmol) との混合物を N_2 のもと70 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL×2) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、 $\text{DCM}:\text{MeOH}=100:1$) によって精製し、 CH_3CN (0.5 mL) から粉末化させ、オーブンで乾燥させて固形物として化合物64 (9.24 mg、0.03 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.56 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.87–1.81 (m, 2H), 1.54–1.49 (m, 2H)。方法Aを用いて LCMS R_t =1.16分、MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+$

H] +に対する計算値：360.1；実測値：360.0。

【0516】

実施例61：化合物65の合成

【化121】



A-89の合成：1, 4-ジオキサン（10 mL）及び水（2 mL）におけるPd（*t*-Bu₃P）₂（68.88 mg、0.13 mmol）とK₃PO₄（381.02 mg、1.8 mmol）とA-1（200 mg、0.90 mmol）と（6-フルオロ-3-ピリジル）ボロン酸（189.94 mg、1.35 mmol）との混合物をN₂のもと80 °Cで16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O（30 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝20%～60%～100%）によって精製して固形物としてA-89（140 mg、0.49 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H＝8.87（d, 1H）, 8.53（ddd, 1H）, 8.39（d, 1H）, 7.77（d, 1H）, 7.20（dd, 1H）。

【0517】

化合物65の合成：THF（5 mL）における3, 3-ジフルオロシクロブタノール（28 mg、0.26 mmol）の混合物にNaH（14 mg、0.35 mmol）を加え、混合物を0 °Cで10分間撹拌した。混合物にA-89（50 mg、0.18 mmol）を加え、混合物を20 °Cで2時間撹拌した。飽和NH₄Cl（10 mL）で混合物の反応を止め、EtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用TLC（シリカゲル、PE：EtOAc＝1：3）によって精製して固形物として化合物65（54.57 mg、0.15 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H＝8.79（d, 1H）, 8.36-8.28（m, 2H）, 7.74（d, 1H）, 6.97（d, 1H）, 5.30-5.19（m, 1H）, 3.25-3.12（m, 2H）, 2.86-2.70（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS R_t＝1.21分、MS ESI C₁₅H₁₁F₅N₅O [M+H]⁺に対する計算値：372.1；実測値：372.0。

【0518】

実施例62：化合物66の合成

10

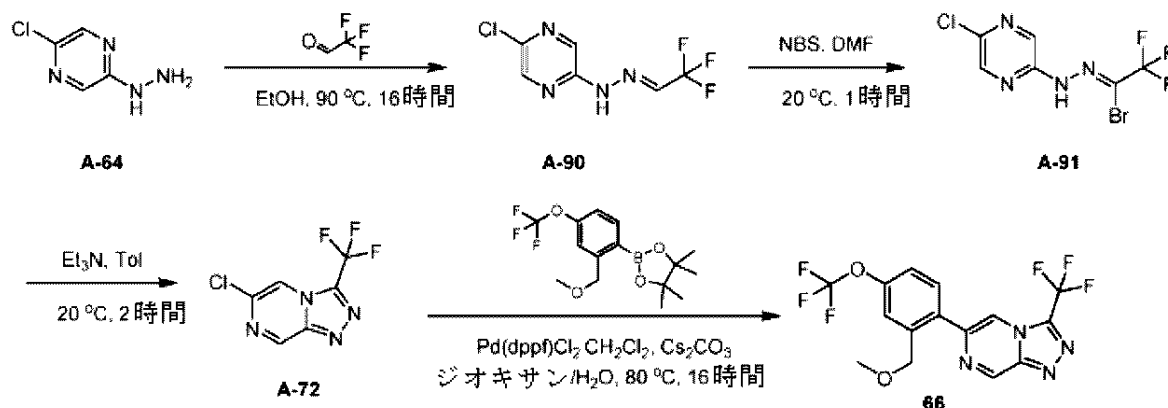
20

30

40

50

【化 1 2 2】



A-90の合成：エタノール（25 mL）におけるA-64（5 g、34.59 mmol）と2, 2, 2-トリフルオロアセトアルデヒド（5.65 g、43.23 mmol）との混合物を90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、*n*-ヘキサン（20 mL）から粉末化させ、乾燥させて固形物としてA-90（7500 mg、33.34 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H=8.50（br s, 1H）, 8.49（d, 1H）, 8.15（d, 1H）, 7.16–7.11（m, 1H）。

【0519】

A-91の合成：DMF（30 mL）におけるA-90（7500 mg、33.4 mmol）の混合物にNBS（6241.93 mg、35.07 mmol）のDMF（30 mL）溶液を加えた。混合物を20 °Cで1時間攪拌した。混合物をH₂O（200 mL）で希釈し、*n*-ヘキサン（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を水（50 mL×2）及びブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物としてA-91（9500 mg、31.31 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H=8.60（br s, 1H）, 8.47（d, 1H）, 8.21（d, 1H）。

【0520】

A-72の合成：トルエン（20 mL）におけるA-91（9.5 g、31.3 mmol）の混合物にEt₃N（6.32 g、62.61 mmol）を加えた。混合物を20 °Cで2時間攪拌した。混合物をH₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を水（20 mL×2）及びブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%～5%～10%）によって精製して固形物としてA-72（4100 mg、17.03 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H=9.38（d, 1H）, 8.25（s, 1H）。方法Bを用いてLCMS R_t =0.35分、MS ESI C₆H₃ClF₃N₄ [M+H]⁺に対する計算値：223.0；実測値：222.8。

【0521】

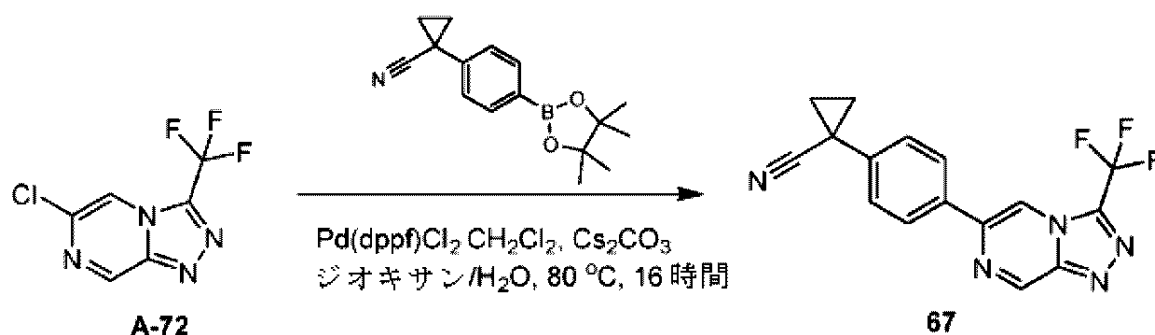
化合物66の合成：1, 4-ジオキサン（3 mL）及び水（0.50 mL）におけるA-72（100 mg、0.45 mmol）と2-[2-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（179.07 mg、0.54 mmol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（55.04 mg、0.07 mmol）とCs₂CO₃（292.95 mg、0.90 mmol）との混合物を80 °Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（5 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（5 mL）によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Xbridge（150 mm×2.5 mm, 5 μm）；A=H₂O（0.05% NH₄HCO₃）及びB=CH₃CN；10分間

かけて42～72% B) によって精製して固形物として化合物66 (85.78 mg、0.22 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.59 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.24分、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 393.1; 実測値: 393.0。

【0522】

実施例63: 化合物67の合成

【化123】



1,4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.20 mL) における1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル (199.54 mg、0.74 mmol) とA-72 (150 mg、0.67 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (82.56 mg、0.10 mmol) とCs₂CO₃ (439.43 mg、1.35 mmol) との混合物を80 °Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (5 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (5 mL) によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc=5:1~1:1) によって精製して固形物として化合物67 (77.03 mg、0.24 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.76 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.11分、MS ESI C₁₆H₁₁F₃N₅ [M+H]⁺に対する計算値: 330.1; 実測値: 329.9。

【0523】

実施例64: 化合物68の合成

10

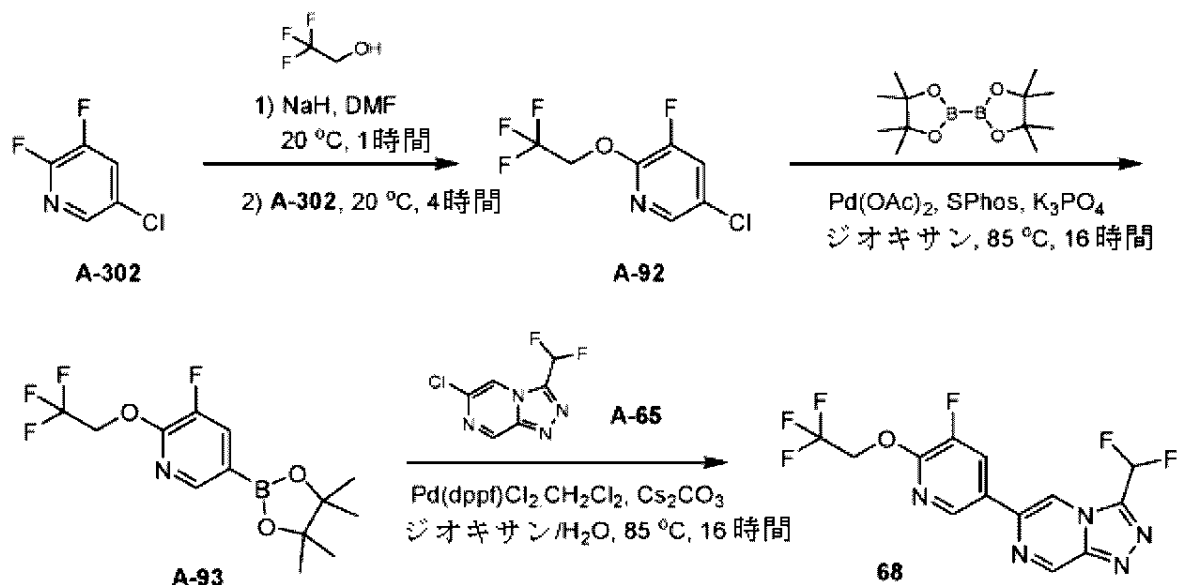
20

30

40

50

【化 1 2 4】



A-92の合成：THF（50 mL）におけるNaH（2.94 g、73.5 mmol）の懸濁液に20 °Cで2, 2, 2-トリフルオロエタノール（7.36 g、73.56 mmol）をゆっくり加え、混合物を1時間攪拌した。次いで5-クロロ-2, 3-ジフルオロピリジン（10 g、66.88 mmol）を加え、混合物を20 °Cでさらに4時間攪拌した。飽和NH₄Cl（50 mL）で混合物の反応を止め、EtOAc（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油としてA-92（15000 mg、65.34 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=7.83（d, 1 H）, 7.38（dd, 1 H）, 4.73（q, 2 H）。

【0524】

A-93の合成：1, 4-ジオキサン（250 mL）におけるA-92（8 g、34.85 mmol）と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（26.55 g、104.55 mmol）とK₃PO₄（14.79 g、69.7 mmol）とSPhos（4.29 g、10.45 mmol）とPd（OAc）₂（782.4 mg、3.48 mmol）との混合物を85 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトを介して濾過し、EtOAc（50 mL×2）によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc（200 mL）で希釈し、水（100 mL×2）及びブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%～10%～40%）によって精製し、油としてA-93（3 g、4.6021 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=8.26（d, 1 H）, 7.72（dd, 1 H）, 4.87（q, 2 H）, 1.35（s, 12 H）。方法Bを用いてLCMS R_t=0.94分、MS ESI C₁₃H₁₇BF₄NO₃ [M+H]⁺に対する計算値：322.1；実測値：322.3。

【0525】

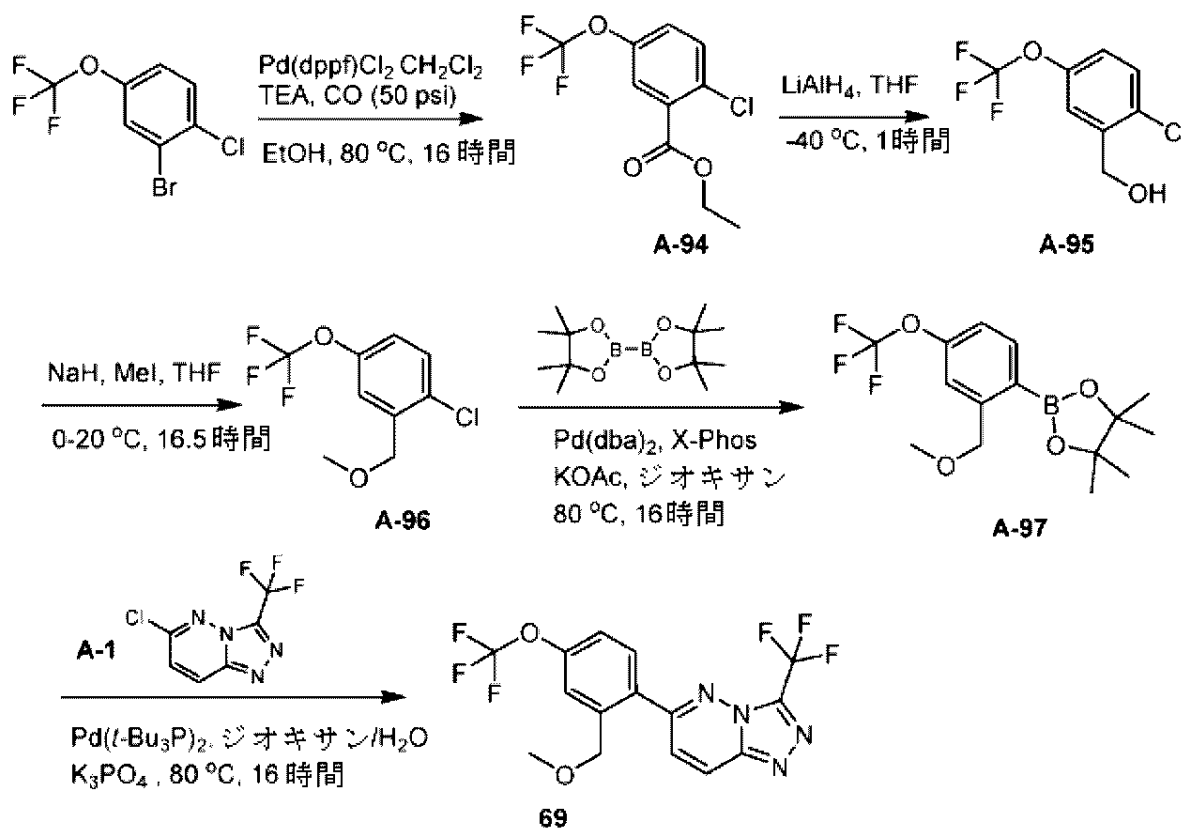
化合物68の合成：1, 4-ジオキサン（3 mL）及び水（0.50 mL）における3-フルオロ-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）ピリジン（163.24 mg、0.51 mmol）とA-65（80 mg、0.39 mmol）とPd（dppf）Cl₂·CH₂Cl₂（39.97 mg、0.08 mmol）とCs₂CO₃（254.83 mg、0.78 mmol）との混合物を85 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合

物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用TLC (PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製して固形物として化合物68 (29.36 mg、0.0798 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.69 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 5.19 (q, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.12分、MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値 : 364.1 ; 実測値 : 363.9。

【0526】

実施例65 : 化合物69の合成

【化125】



A-94の合成 : EtOH (30.00 mL) における2-ブロモ-1-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (5.00 g、18.15 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.48 g、1.82 mmol) と Et₃N (7.55 mL、54.45 mmol) との混合物を脱気し、COで再充填した。CO (50 psi) のもとで反応物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOH (20 mL) で希釈し、セライトを介して濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 5%) によって精製し、油として A-94 (2.40 g、8.93 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.66-7.59 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

【0527】

A-95の合成 : A-94 (2.40 g、8.93 mmol) の THF (30 mL) 溶液に -40 °C で LiAlH₄ (406.67 mg、10.72 mmol) をゆっくり加えた。反応物を -40 °C で 1 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (0.4 mL) で反応物の反応を止め、EtOAc (30 mL) で希釈し、形成された固形物をセライトを介して濾過し、

EtOAc (30 mL) によって溶出した。濾液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0% ~ 10% ~ 20%) によって精製し、固形物としてA-95 (1.50 g、6.62 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.45–7.42 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.13–7.08 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 2.04 (t, 1H)。

【0528】

A-96の合成：A-96 (1.50 g、6.62 mmol、1.00当量) のTHF (20 mL) 溶液に0℃でNaH (317.76 mg、7.94 mmol、60%純度) をゆっくり加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでMeI (1.24 mL、19.86 mmol) を加え、反応物を20℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl (50 mL) で反応混合物の反応を止め、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0% ~ 5% ~ 10%) によって精製し、油としてA-96 (1.40 g、5.82 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.43–7.32 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

【0529】

A-97の合成：ジオキサン (6 mL) におけるA-96 (400.00 mg、1.66 mmol) と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (505.85 mg、1.99 mmol) とKOAc (325.82 mg、3.32 mmol) とX-Phos (197.84 mg、415.00 μmol) とPd₂(dba)₃ (152.01 mg、166.00 μmol) との混合物をN₂のもと80℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1: 0 ~ 50: 1) によって精製し、油としてA-97 (300.00 mg、903.29 μmol) を得た。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.99分、MS ESI C₁₅H₂₁BF₃O₄ [M+H]⁺に対する計算値: 333.1; 実測値: 332.7。

【0530】

化合物69の合成：A-97 (298.46 mg、898.64 μmol) とA-1 (100.00 mg、449.32 μmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (45.92 mg、89.86 μmol) とK₃PO₄ (190.75 mg、898.64 μmol) との混合物をN₂のもと80℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAc (5 mL) によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm、10 μm); A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB = CH₃CN; 8分間かけて53 ~ 63% B) によって精製して固形物として化合物69 (32.30 mg、81.58 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.32 (d, 1H), 7.65–7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.37 (s, 3H)。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.87分、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 393.1; 実測値: 392.9。

【0531】

実施例66：化合物70の合成

10

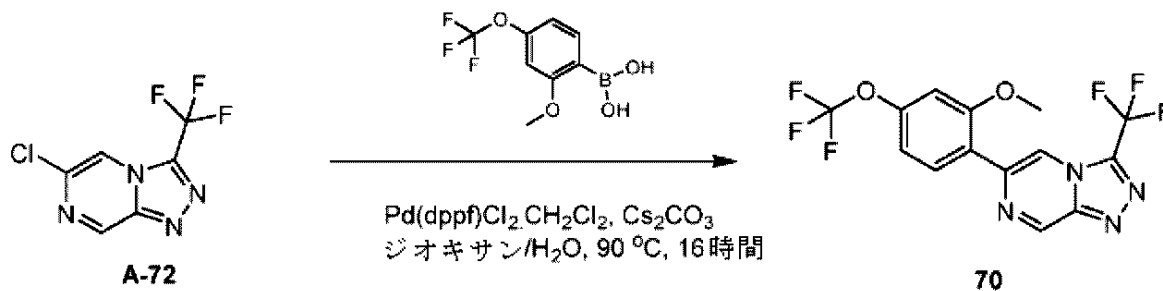
20

30

40

50

【化126】

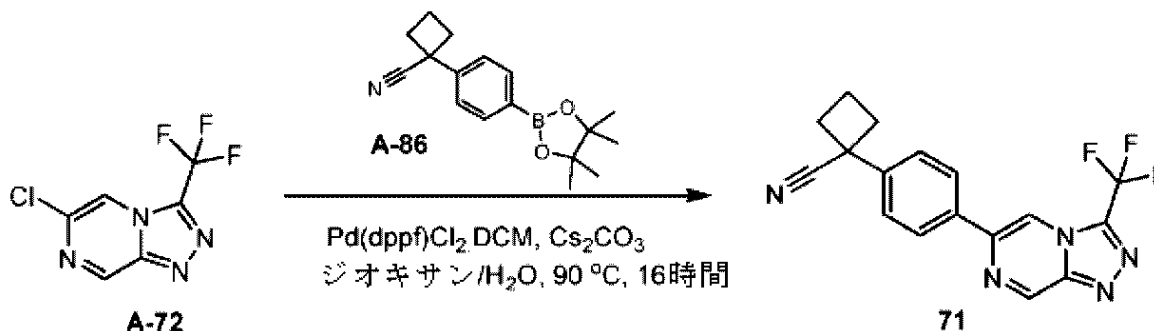


1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における [2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (127.22 mg、0.54 mmol) と A-72 (100 mg、0.45 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39 mg、0.09 mmol) と Cs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 8 分間かけて 63~73% B) によって精製して固形物として化合物 70 (5.62 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.57 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t=1.24 分、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 379.1 ; 実測値: 378.9。

【0532】

実施例 67 : 化合物 71 の合成

【化127】



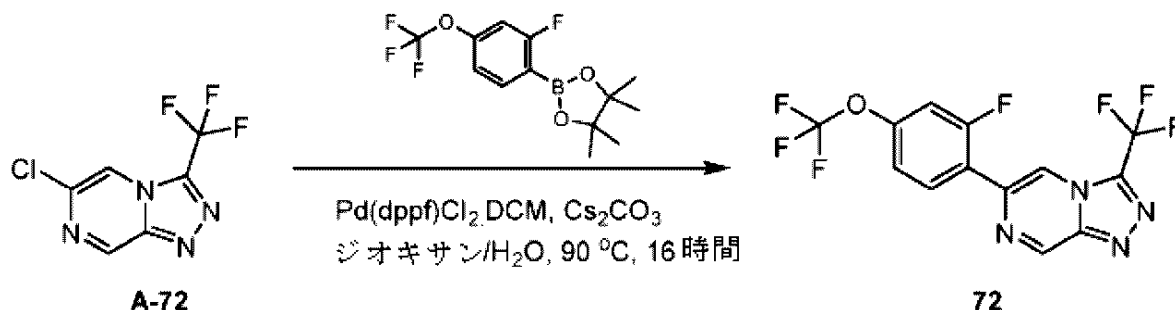
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における A-86 (152.68 mg、0.54 mmol) と A-72 (100 mg、0.45 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·DCM (73.39 mg、0.09 mmol) と Cs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 8 分間かけて 55~65% B) によって精製して固形物として化合物 71 (29.77 mg、0.09 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.61 (d, 1H), 8

. 44 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 2.96–2.86 (m, 2H), 2.74–2.64 (m, 2H), 2.57–2.43 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.12$ 分、MS ESI $C_{17}H_{13}F_3N_5$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 344.1; 実測値: 344.0。

【0533】

実施例68: 化合物72の合成

【化128】

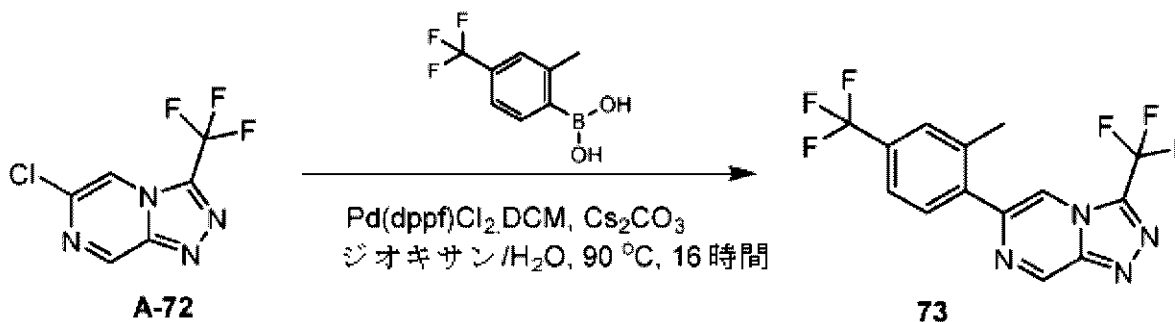


1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) における2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (165.02 mg、0.5400 mmol) とA-72 (100 mg、0.45 mmol) とPd(dppf)Cl₂.DCM (73.39 mg、0.09 mmol) とCs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物を90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。有機相を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 µm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN; 8分間かけて61~71% B) によって精製して固形物として化合物72 (36.18 mg、0.10 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta_H = 9.81$ (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (d, 1H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.23$ 分、MS ESI $C_{13}H_6F_7N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 367.0; 実測値: 366.9。

【0534】

実施例69: 化合物73の合成

【化129】



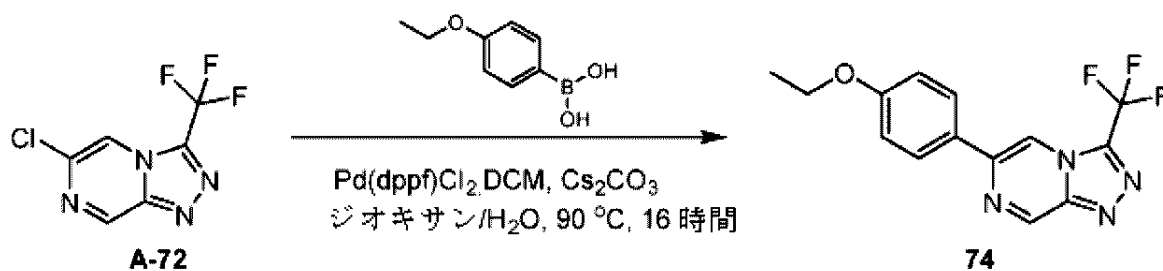
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) におけるA-72 (100 mg、0.45 mmol) と[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (109.97 mg、0.54 mmol) とPd(dppf)Cl₂.DCM (73.39 m

g、0.09mmol)とCs₂CO₃(292.77mg、0.90mmol)との混合物を90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc(20mL×2)によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc(30mL)で希釈し、水(10mL×2)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC(Phenomenex Gemini(250mm×50mm、10μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)及びB=CH₃CN; 8分間かけて63~73%B)によって精製して油として化合物73(69.69mg、0.20mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.61(d, 1H), 8.21(s, 1H), 7.65-7.55(m, 3H), 2.49(s, 3H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.19分、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄[M+H]⁺に対する計算値: 347.1; 実測値: 346.9。

【0535】

実施例70: 化合物74の合成

【化130】



1, 4-ジオキサン(3mL)及び水(0.50mL)におけるA-72(100mg、0.45mmol)と(4-エトキシフェニル)ボロン酸(89.49mg、0.54mmol)とPd(dppf)Cl₂·DCM(73.39mg、0.09mmol)とCs₂CO₃(146.39mg、0.45mmol)との混合物を90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc(20mL×2)によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc(30mL)で希釈し、水(10mL×2)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC(Phenomenex Gemini(250mm×50mm、10μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)及びB=CH₃CN; 8分間かけて58~68%B)によって精製して固形物として化合物74(31.15mg、0.10mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.56(d, 1H), 8.33(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.05(d, 2H), 4.13(q, 2H), 1.48(t, 3H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.13分、MS ESI C₁₄H₁₂F₃N₄O[M+H]⁺に対する計算値: 309.1; 実測値: 308.9。

【0536】

実施例71: 化合物75の合成

10

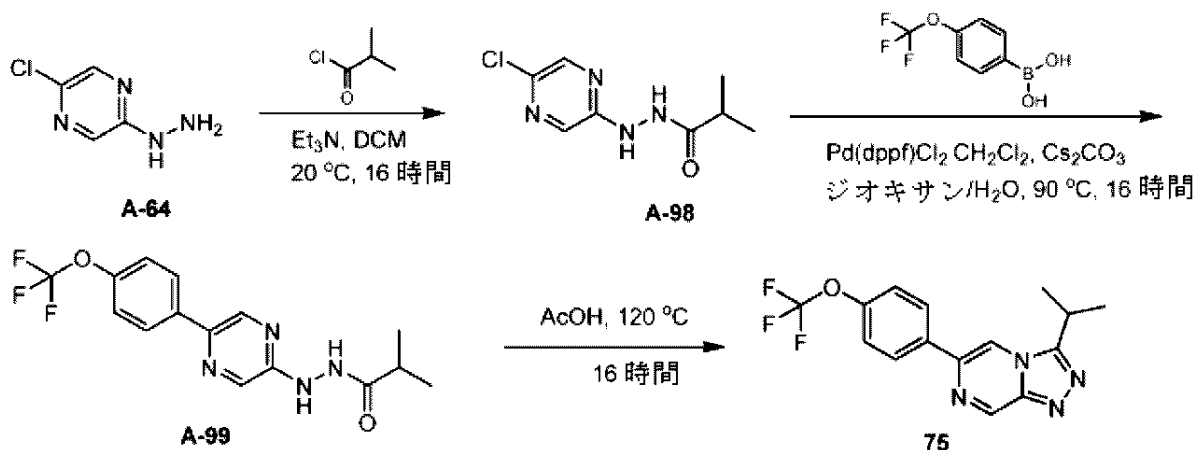
20

30

40

50

【化 1 3 1】



A-98の合成：DCM（20 mL）におけるA-64（1 g、6.92 mmol）とEt₃N（1.91 mL、13.84 mmol）との混合物に塩化2-メチルプロパノイル（810.77 mg、7.61 mmol）を加えた。反応混合物を20 °Cで16時間撹拌した。飽和NaHCO₃（50 mL）で反応混合物の反応を止め、DCM（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、固形物としてA-98（1500 mg、7.0 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=8.12（d, 1H）, 7.91（d, 1H）, 7.47（s, 1H）, 6.78（s, 1H）, 2.56–2.47（m, 1H）, 1.25（d, 6H）。

【0537】

A-99の合成：1, 4-ジオキサン（10 mL）及び水（1 mL）におけるA-98（500 mg、2.33 mmol）と[4-（トリフルオロメトキシ）-フェニル] ボロン酸（527.66 mg、2.56 mmol）とPd（dppf）Cl₂·CH₂Cl₂（190.23 mg、0.23 mmol）とCs₂CO₃（1.52 g、4.66 mmol）との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間撹拌した。冷却した後、反応混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc（10 mL）によって溶出し、濃縮して残留物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%～20%～40%）によって精製して固形物としてA-99（250 mg、0.73 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=8.53（d, 1H）, 8.20（d, 1H）, 7.92（d, 2H）, 7.58（d, 1H）, 7.31（d, 2H）, 6.87（d, 1H）, 2.60–2.53（m, 1H）, 1.28（d, 6H）。

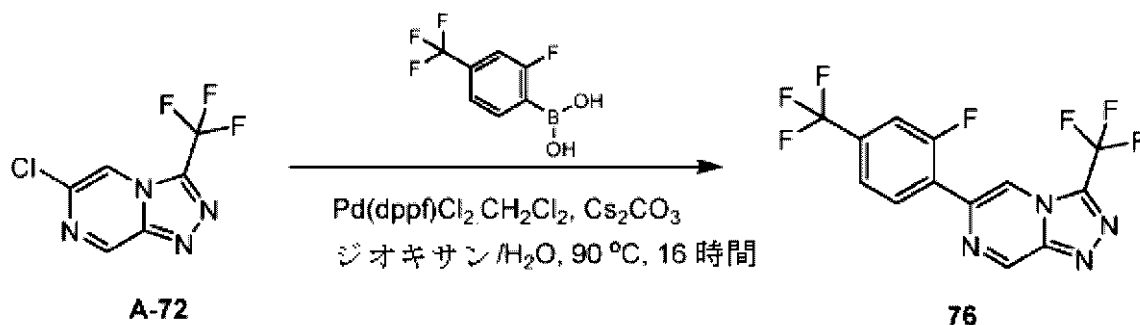
【0538】

化合物75の合成：A-99（150 mg、0.44 mmol）の酢酸（3 mL）における混合物を120 °Cで16時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、混合物を飽和NaHCO₃（30 mL）で希釈し、EtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%～20%～40%）によって精製して固形物として化合物75（90.4 mg、0.27 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ_H=9.42（d, 1H）, 8.14（d, 1H）, 8.00（d, 2H）, 7.38（d, 2H）, 3.49（spt, 1H）, 1.61（d, 6H）。方法Aを用いてLCMS R_t=1.15分、MS ESI C₁₅H₁₄F₃N₄O [M+H]⁺に対する計算値：323.1；実測値：322.9。

【0539】

実施例72：化合物76の合成

【化132】



10

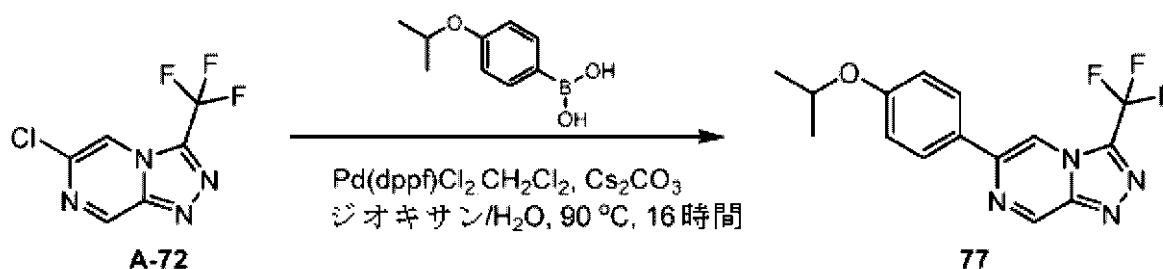
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) における A-72 (100 mg、0.45 mmol) と [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (112.11 mg、0.54 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39 mg、0.09 mmol) と Cs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 8 分間かけて 58~68 %) によって精製して固形物として化合物 76 (22.67 mg、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.63 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t=1.18 分、MS ESI C₁₃H₆F₇N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 351.0, 実測値: 350.9。

20

【0540】

実施例 73: 化合物 77 の合成

【化133】



30

1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) における A-72 (100 mg、0.45 mmol) と (4-イソプロポキシフェニル) ボロン酸 (105.15 mg、0.58 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39 mg、0.09 mmol) と Cs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 8 分間かけて 63~73 % B) によって精製して固形物として化合物 77 (23.16 mg、0.07 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.56 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d,

40

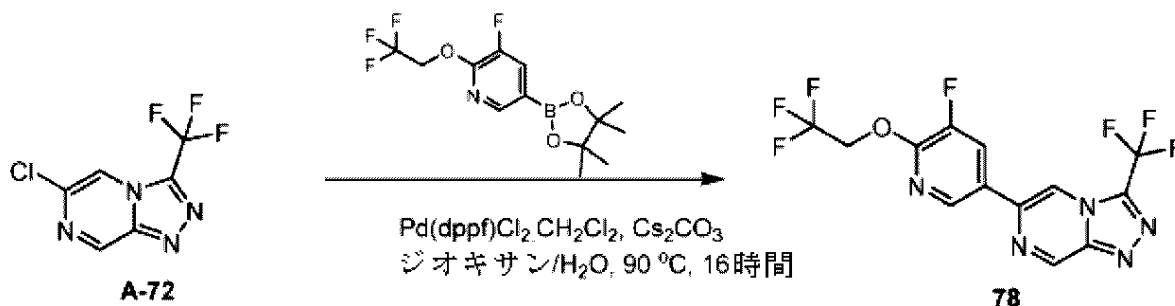
50

2 H), 7.04 (d, 2 H), 4.66 (5重項, 1 H), 1.40 (d, 6 H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.17$ 分、MS ESI $C_{15}H_{14}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 323.1; 実測値: 322.9。

【0541】

実施例74: 化合物78の合成

【化134】

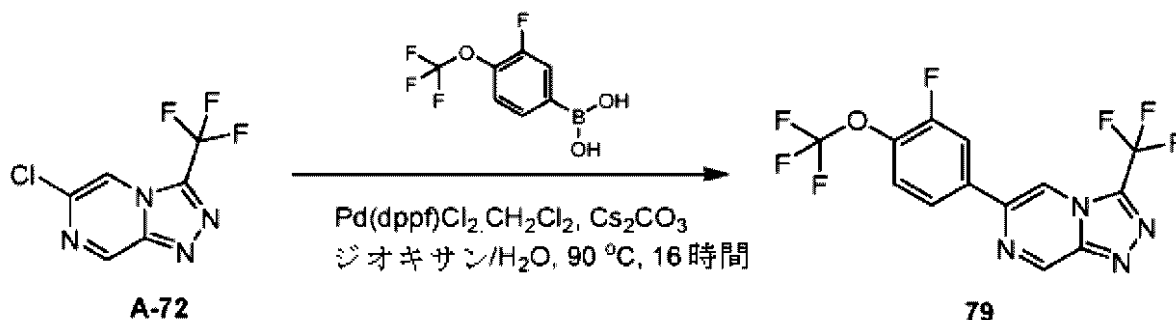


1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) における3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン (173.12 mg、0.54 mmol) とA-72 (100 mg、0.45 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39 mg、0.09 mmol) とCs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN; 8分間かけて58~68% B) によって精製して固形物として化合物78 (45.53 mg、0.12 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 4.94 (q, 2 H)。方法Aを用いてLCMS $R_t = 1.16$ 分、MS ESI $C_{13}H_7F_7N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 382.0; 実測値: 381。

【0542】

実施例75: 化合物79の合成

【化135】



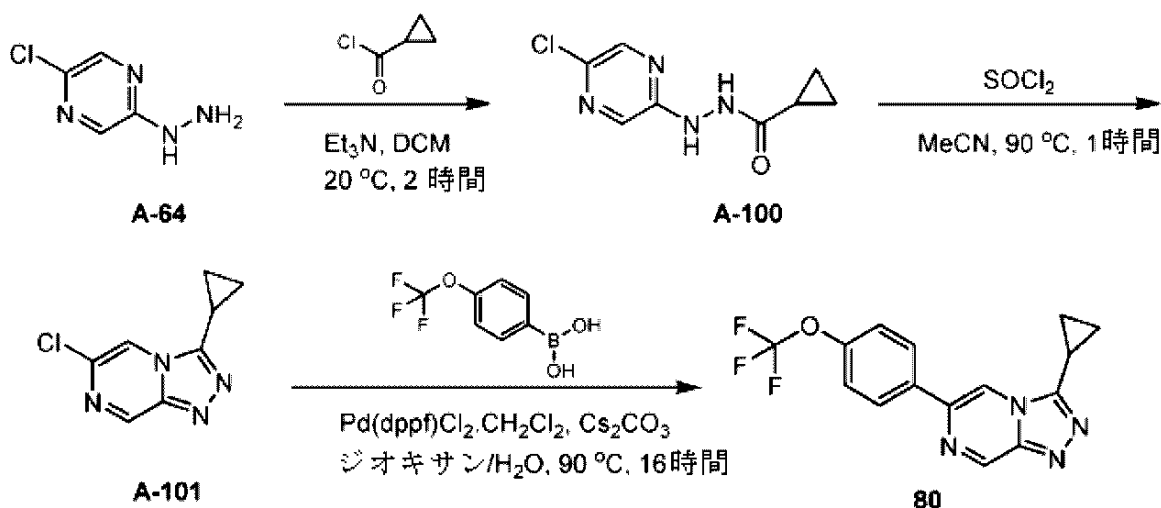
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) におけるA-72 (100 mg、0.45 mmol) と[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (120.73 mg、0.54 mmol) とPd(dppf)Cl₂·DCM (73.39 mg、0.09 mmol) とCs₂CO₃ (292.77 mg、0.90 mmol) との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して

濾過し、EtOAc (20 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN; 8 分間かけて 60 ~ 70% B) によって精製して固形物として化合物 79 (27.15 mg、0.07 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.60 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.20 分、MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 367.0; 実測値: 366.9。

【0543】

実施例 76: 化合物 80 の合成

【化136】



A-100 の合成: DCM (10 mL) における A-64 (500 mg、3.46 mmol) と Et₃N (0.96 mL、6.92 mmol) との混合物に塩化シクロプロパンカルボニル (433.85 mg、4.15 mmol) を一滴ずつ加えた。反応混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (50 mL) で反応混合物の反応を止め、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 20% ~ 50%) によって精製して固形物として A-100 (500 mg、2.35 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 1.56–1.48 (m, 1H), 1.10–1.05 (m, 2H), 0.95–0.88 (m, 2H)。

【0544】

A-101 の合成: MeCN (10 mL) における N'-(5-クロロピラジン-2-イル)シクロプロパン-カルボヒドラジド (350 mg、1.65 mmol) の混合物に SOCl₂ (0.36 mL、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、得られた混合物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) で処理し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を提供し、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 20% ~ 50%) によって精製して固形物として A-101 (130 mg、0.67 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.14 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.35–1.26 (m, 4H)。

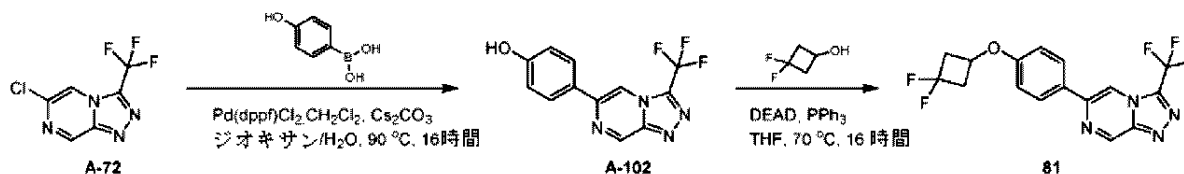
【0545】

化合物80の合成：1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) におけるA-101 (130 mg、0.67 mmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (165.07 mg、0.8 mmol) と Cs_2CO_3 (435.25 mg、1.34 mmol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (81.82 mg、0.1 mmol) との混合物を N_2 のもと90℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 EtOAc (20 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、 EtOAc (20 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Xbridge (150 mm×25 mm、5 μm) ; A= H_2O (0.05% NH_4HCO_3) 及びB= CH_3CN ; 10分間かけて40~70% B) によって精製して固形物として化合物80 (74.19 mg、0.23 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 9.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 2.19–2.11 (m, 1H), 1.38–1.27 (m, 4H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.12分、ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：321.1 ; 実測値：320.9。

【0546】

実施例77：化合物81の合成

【化137】



A-102の合成：1, 4-ジオキサン (15 mL) 及び水 (3 mL) におけるA-72 (300 mg、1.35 mmol) と (4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (241.7 mg、1.75 mmol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (220.16 mg、0.27 mmol) と Cs_2CO_3 (878.32 mg、2.7 mmol) との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、 EtOAc (20 mL×2) によって溶出した。濾液を濃縮し、 EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおける EtOAc = 0~30%~100%) によって精製して固形物としてA-102 (180 mg、0.59 mmol) を得た。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.69分、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：281.1 ; 実測値：280.9。

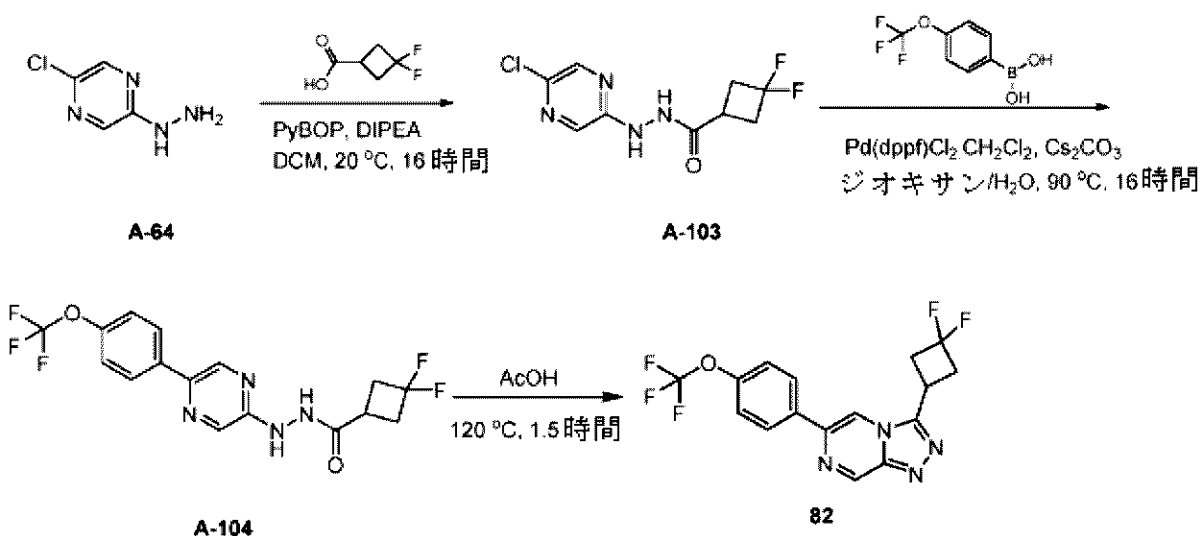
【0547】

化合物81の合成：THF (3 mL) におけるA-102 (180 mg、0.61 mmol) と 3, 3-ジフルオロシクロブタノール (98.5 mg、0.91 mmol) と PPh_3 (286.81 mg、1.09 mmol) との混合物に0℃でDEAD (190.43 mg、1.09 mmol) を加えた。混合物を温め、次いで70℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用TLC (シリカゲル、PE： EtOAc = 3：1) 及び分取用HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A= H_2O (0.05% NH_4OH) 及びB= CH_3CN ; 8分間かけて48~78% B) によって精製して固形物として化合物81 (5.08 mg、0.01 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 9.57 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 4.83–4.65 (m, 1H), 3.23–3.06 (m, 2H), 2.91–2.75 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.19分、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：371.1 ; 実測値：371.0。

【0548】

実施例78：化合物82の合成

【化138】



A-103の合成：DCM（30 mL）におけるA-64（500 mg、3.46 mmol）と3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸（517.81 mg、3.8 mmol）とPyBOP（2.7 g、5.19 mmol）との混合物にDIPEA（1.21 mL、6.92 mmol）を加えた。反応混合物を20 °Cで16時間撹拌した。飽和NH₄Cl（50 mL）で反応を止め、反応物をDCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc = 20%～50%）によって精製して固形物としてA-103（600 mg、1.64 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ_H = 10.10（s, 1H）, 9.12（s, 1H）, 8.19（d, 1H）, 7.83（d, 1H）, 3.03–2.95（m, 1H）, 2.84–2.66（m, 4H）。

【0549】

A-104の合成：1,4-ジオキサン（3 mL）及び水（0.3 mL）におけるA-103（250 mg、0.95 mmol）と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸（294.03 mg、1.43 mmol）とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（194.33 mg、0.24 mmol）とCs₂CO₃（620.24 mg、1.9 mmol）との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（30 mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（30 mL）によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc = 20%～50%）によって精製して固形物としてA-104（150 mg、0.39 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ_H = 10.12（s, 1H）, 9.12（s, 1H）, 8.70（d, 1H）, 8.11–8.06（m, 3H）, 7.44（d, 2H）, 3.08–2.99（m, 1H）, 2.84–2.73（m, 4H）。

【0550】

化合物82の合成：酢酸（2 mL）におけるA-104（150 mg、0.39 mmol）の混合物をマイクロ波反応器にて120 °Cで1.5時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残留物を1 NのNaHCO₃でpH = 7～8に中和し、EtOAc（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Xbridge（150 mm×2.5 mm、5 μm）；A = H₂O（0.05% NH₄HCO₃）及びB = CH₃CN；10分間かけて38～78%B）によって精製して固形物として化合物

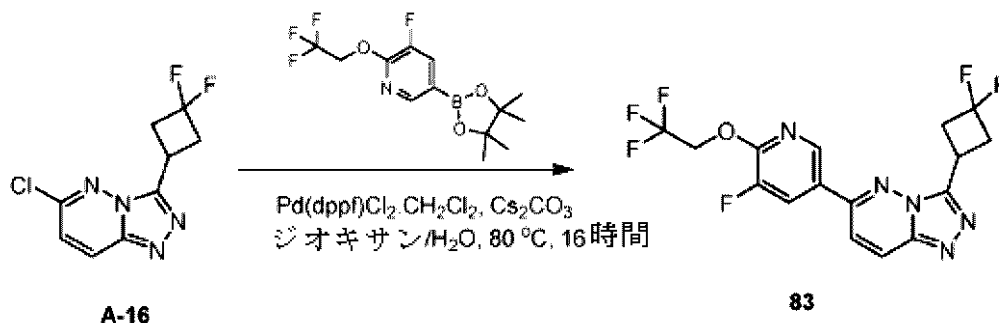
82 (44.06 mg, 0.12 mmol) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.46 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.16–4.03 (m, 1H), 3.33–3.07 (m, 4H)。方法Aを用いてLCMS R_{t} = 1.17分、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 371.1; 実測値: 371.0。

【0551】

実施例79: 化合物83の合成

【化139】

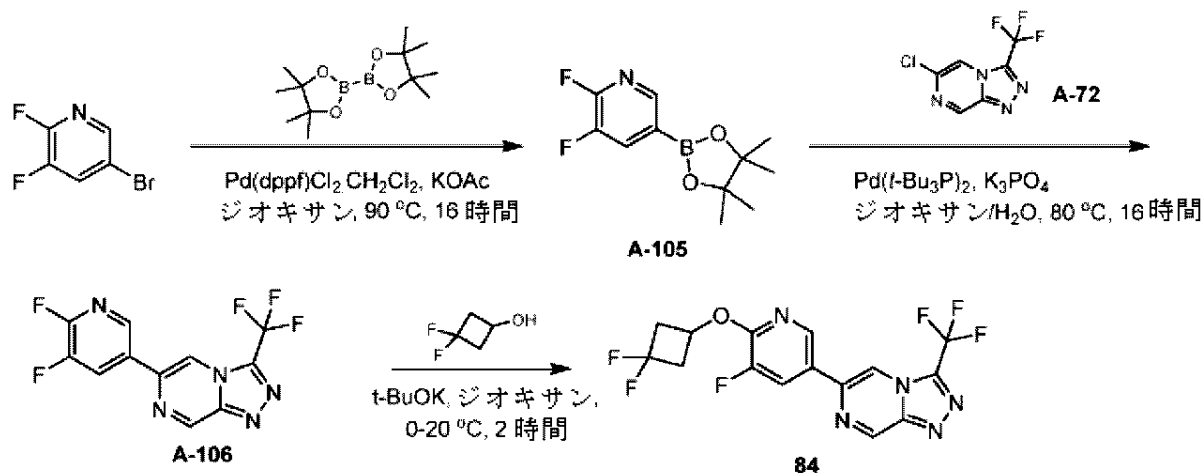


1,4-ジオキサン (3 mL) におけるA-16 (100 mg, 0.41 mmol) と3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (196.88 mg, 0.61 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (83.46 mg, 0.1 mmol) とCs₂CO₃ (266.36 mg, 0.82 mmol) との混合物をN₂のもと80 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (30 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Xtimate C₁₈ (150 mm×25 mm, 5 μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 及びB=CH₃CN; 9.5分間かけて40~65% B) によって精製して固形物として化合物83 (61.78 mg, 0.15 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 8.53 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.95 (q, 2H), 4.14–3.98 (m, 1H), 3.42–3.15 (m, 4H)。方法Aを用いてLCMS R_{t} = 1.16分、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 404.1; 実測値: 404.0。

【0552】

実施例80: 化合物84の合成

【化140】



10

20

30

40

50

A-105の合成：1,4-ジオキサン（100mL）における5-ブロモ-2,3-ジフルオロ-ピリジン（2g、10.31mmol）と4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（3.4g、13.4mmol）とPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（1.26g、1.55mmol）とKOAc（2.02g、20.62mmol）との混合物を90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc（50mL×2）によって溶出した。混合物を濃縮し、EtOAc（150mL）で希釈し、水（100mL×2）及びブライン（80mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%~10%）によって精製して固形物としてA-105（2200mg、2.32mmol）を得た。方法Bを用いてLCMS R_t=0.88分、MS ESI C₁₁H₁₅BF₂NO₂ [M+H]⁺に対する計算値：242.1；実測値：242.0。

【0553】

A-106の合成：1,4-ジオキサン（10mL）及び水（2mL）におけるA-105（324.91mg、1.35mmol）とA-72（200mg、0.90mmol）とPd(t-Bu₃P)₂（91.85mg、0.18mmol）とK₃PO₄（381.56mg、1.8mmol）との混合物をN₂のもと80℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0~30%）によって精製して固形物としてA-106（100mg、0.32mmol）を得た。¹H NMR（400MHz CDCl₃）δ_H=9.62（d, 1H）, 8.58（s, 1H）, 8.48（s, 1H）, 8.31-8.24（m, 1H）。方法Bを用いてLCMS R_t=0.74分、MS ESI C₁₁H₅F₅N₅ [M+H]⁺に対する計算値：302.0；実測値：301.8。

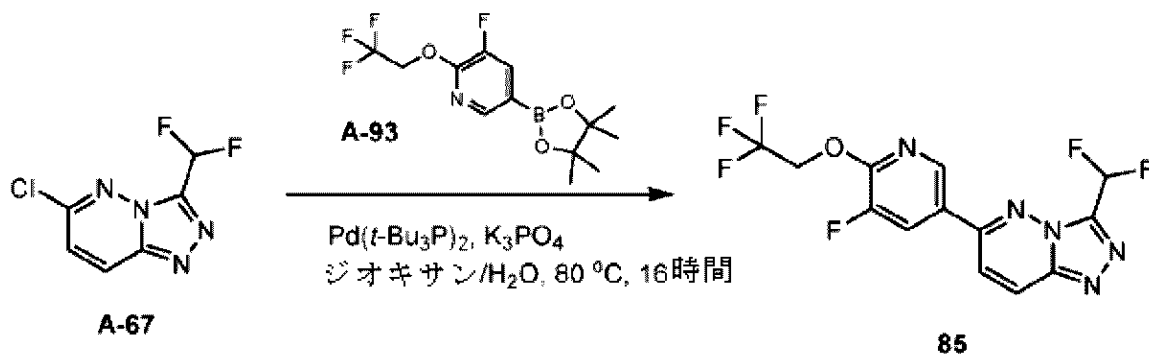
【0554】

化合物84の合成：1,4-ジオキサン（2mL）におけるA-106（50mg、0.16mmol）と3,3-ジフルオロシクロブタノール（34.06mg、0.32mmol）との混合物に0℃でt-BuOK（35.35mg、0.32mmol）を加えた。混合物を20℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Phenomenex Gemini（250mm×50mm、10μm）；A=H₂O（0.05%NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて50~80%B）によって精製して固形物として化合物84（13.63mg、0.04mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ_H=9.59（d, 1H）, 8.51（d, 1H）, 8.39（s, 1H）, 8.03（dd, 1H）, 5.33-5.23（m, 1H）, 3.27-3.14（m, 2H）, 2.93-2.79（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS R_t=1.18分、MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値：390.1；実測値：390.0。

【0555】

実施例81：化合物85の合成

【化141】

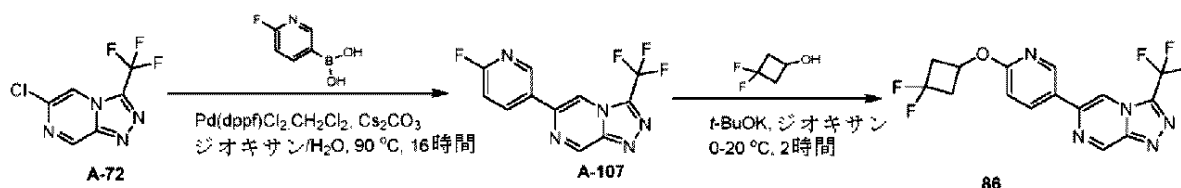


1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における A-67 (99.02 mg、0.48 mmol) と A-93 (202.05 mg、0.63 mmol) と K_3PO_4 (205.54 mg、0.97 mmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (37.11 mg、0.07 mmol) との混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm、10 μm) ; A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ; 8 分間かけて 40 ~ 70 % B) によって精製して固形物として化合物 85 (108.7 mg、0.30 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ_{H} = 8.86 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 5.22 (q, 2H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.14 分、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 : 364.1 ; 実測値 : 364.0。

【0556】

実施例 82 : 化合物 86 の合成

【化142】



A-107 の合成 : 1, 4-ジオキサン (15 mL) 及び水 (3 mL) における A-72 (200 mg、0.90 mmol) と (6-フルオロ-3-ピリジル) ボロン酸 (151.95 mg、1.08 mmol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (146.77 mg、0.18 mmol) と Cs_2CO_3 (585.55 mg、1.8 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 ~ 30 % ~ 50 %) によって精製して固形物として A-107 (140 mg、0.40 mmol) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 9.62 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.47-8.40 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H)。方法 B を用いて LCMS R_t = 0.69 分、MS ESI $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値 : 284.0 ; 実測値 : 283.9。

【0557】

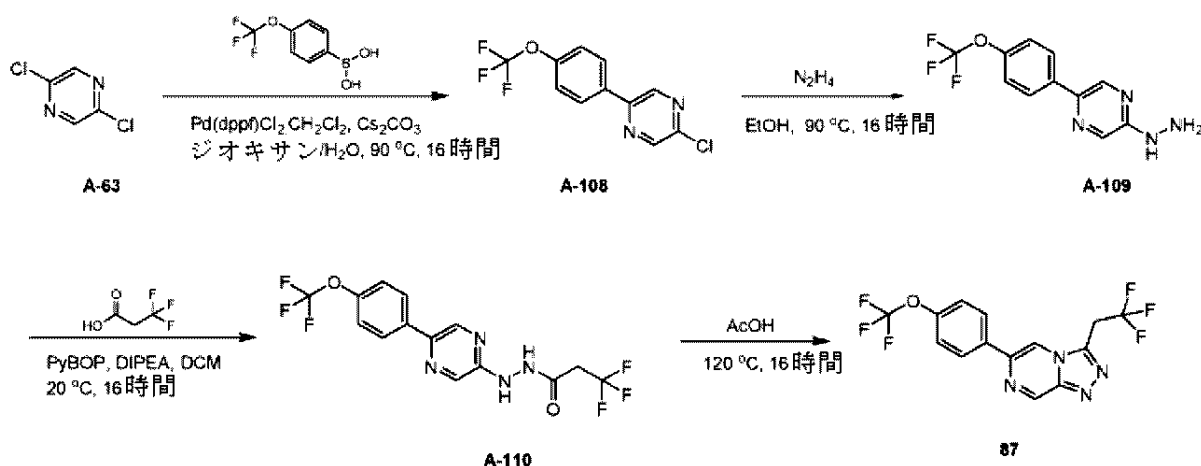
化合物 86 の合成 : 1, 4-ジオキサン (4 mL) における 3, 3-ジフルオロシクロブ

タノール (25.19 mg、0.23 mmol) と A-107 (33 mg、0.12 mmol) との混合物に 20℃ で *t*-BuOK (26.15 mg、0.23 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (10 mL) で混合物の反応を止め、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 1 : 1) 及び分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm、10 μm) ; A = H₂O (0.05 % NH₄OH) 及び B = CH₃CN ; 8 分間かけて 55 ~ 65 % B) によって精製して固形物として化合物 86 (1.72 mg、0.05 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.59 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.30–5.18 (m, 1H), 3.24–3.11 (m, 2H), 2.85–2.71 (m, 2H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.14 分、MS ESI C₁₅H₁₁F₅N₅O [M+H]⁺ に対する計算値 : 372.1 ; 実測値 : 372.0。

【0558】

実施例 83 : 化合物 87 の合成

【化 143】



A-108 の合成 : 1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (4 mL) における A-63 (1 g、6.71 mmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ーボロン酸 (1.52 g、7.38 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (822.23 mg、1.01 mmol) と Cs₂CO₃ (4373.74 mg、13.42 mmol) との混合物を N₂ のもと 90℃ で 16 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 % ~ 3 % ~ 8 %) によって精製して固形物として A-108 (250 mg、0.91 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.79 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.37 (d, 2H)。

【0559】

A-109 の合成 : エタノール (5 mL) における A-108 (250 mg、0.91 mmol) とヒドラジン (175.05 mg、5.46 mmol) との混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として A-109 (170 mg、0.63 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.60 (d, 1H), 8.23–8.17 (m, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.36 (s, 2H)。

【0560】

A-110の合成：DCM（30mL）におけるA-109（80mg、0.3mmol）と3,3,3-トリフルオロプロパン酸（41.7mg、0.33mmol）とPyBOP（231.1mg、0.44mmol）との混合物にDIPEA（0.1mL、0.59mmol）を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl（50mL）で反応混合物の反応を止め、反応混合物をDCM（50mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、油としてA-110（200mg、0.28mmol）を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.81$ 分、MS ESI $C_{14}H_{11}F_6N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値：381.1；実測値：381.0。

10

【0561】

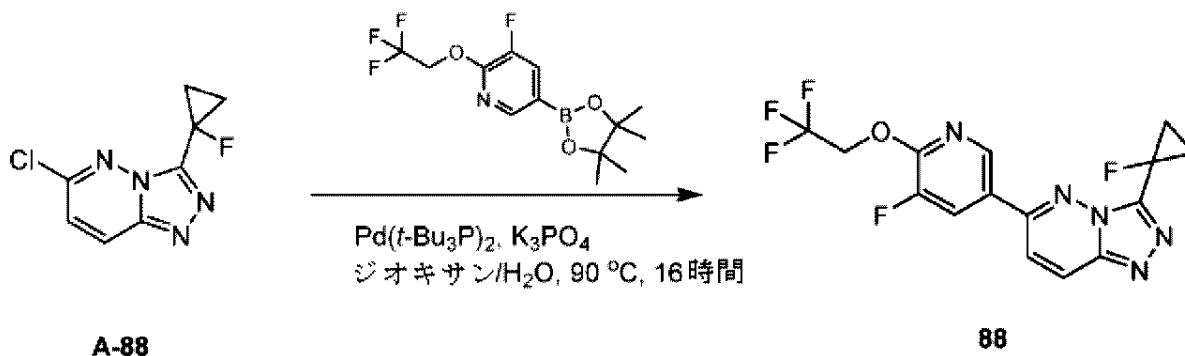
化合物87の合成：酢酸（2mL）におけるA-110（200mg、0.53mmol）の混合物を120℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残留物を1NのNaHCO₃でpH=7~8に中和し、EtOAc（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Xbridge（150mm×25mm、5μm）；A=H₂O（0.05%NH₄HCO₃）及びB=CH₃CN；6分間かけて46~76%B）によって精製して固形物として化合物87（25.13mg、0.07mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） $\delta_H=9.57$ （s, 1H），9.33（s, 1H），8.23（d, 2H），7.57（d, 2H），4.61（q, 2H）。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.16$ 分、MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O$ [M+H]⁺に対する計算値：363.1；実測値：363.0。

20

【0562】

実施例84：化合物88の合成

【化144】



30

1,4-ジオキサン（3mL）及び水（0.3mL）におけるA-88（100mg、0.47mmol）とK₃PO₄（199.71mg、0.94mmol）と3-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピリジン（226.53mg、0.71mmol）とPd（t-Bu₃P）₂（36.06mg、0.07mmol）との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（20mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（20mL）によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Xbridge（150mm×25mm、5μm）；A=H₂O（0.05%NH₄HCO₃）及びB=CH₃CN；10分間かけて40~80%B）によって精製して固形物として化合物88（61.29mg、0.16mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） $\delta_H=8.82$ （d, 1H），8.59（d, 1H），8.47（dd, 1H），8.13（d, 1H），5.22（q, 2H），1.76-1.66（m, 2H），1.52-1.44（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.14$ 分、MS ESI $C_{15}H_{11}F_5N_5$

40

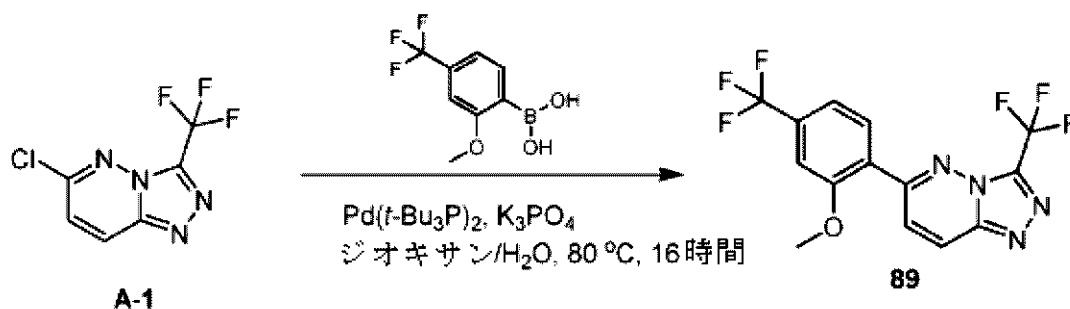
50

O [M+H]⁺に対する計算値：372.1；実測値：372.0。

【0563】

実施例85：化合物89の合成

【化145】

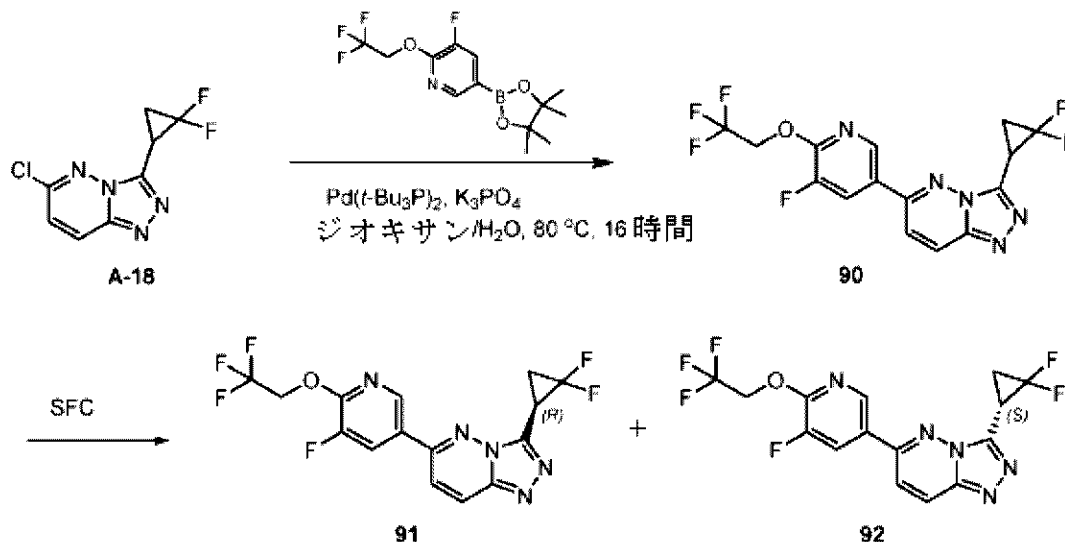


1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) における [2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (118.59 mg、0.54 mmol) と A-1 (100 mg、0.45 mmol) と K₃PO₄ (190.78 mg、0.9 mmol) と Pd(*t*-Bu₃P)₂ (34.44 mg、0.07 mmol) との混合物を N₂ のもと 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物をシリカゲルを介して濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Xbridge (150 mm×25 mm、5 μm)；A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 及び B=CH₃CN；6.5 分間かけて 52~72% B) によって精製して固形物として化合物 89 (32.47 mg、0.09 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H=8.62 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61–7.51 (m, 2H), 3.97 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t=1.22 分、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値：363.1；実測値：363.0。

【0564】

実施例86：化合物90、91及び92の合成

【化146】



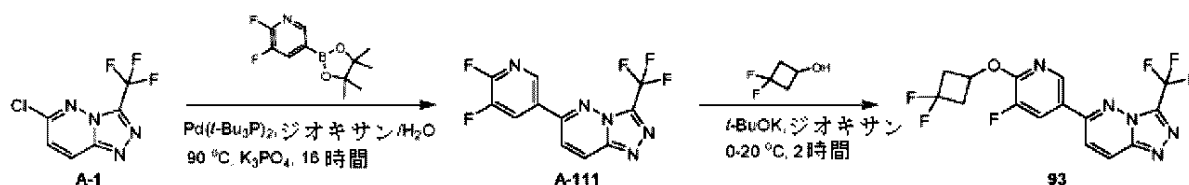
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における A-18 (69.39 mg、0.30 mmol) と 3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)、-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (125.61 mg、0.39 mmol) と K₃PO₄ (127.77 mg、0.60 mmol) と Pd(*t*-Bu₃P)₂ (23.07 mg、0.05 mmol) との混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (20 mL) で希

釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0 ~ 10 % ~ 80 %) によって精製し、化合物90 (90 mg) を得た。化合物90をSFC (Chiralcel OJ (250 mm × 30 mm, 5 μm) ; A = CO₂ 及び B = EtOH (0.1 % NH₃H₂O) ; 38 °C ; 60 mL / 分 ; 6 分間にわたって15 % B ; 複数の注入) によって精製し、化合物91 (R_t = 4.5 分) として無作為に割り当てたエナンチオマー1 及び化合物92 (R_t = 4.9 分) として無作為に割り当てたエナンチオマー2 を得た。化合物91 (25.85 mg, 0.07 mmol) ¹H NMR (CDCl₃, 00 MHz) δ_H = 8.55 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.95 (q, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.14 分、MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値 : 390.1 ; 実測値 : 390.0。化合物92 (8.36 mg, 0.02 mmol) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.55 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.95 (q, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.16 分、MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値 : 390.1 ; 実測値 : 390.0。

【0565】

実施例87 : 化合物93の合成

【化147】



A-111の合成 : 1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (1.5 mL) におけるA-1 (200 mg, 0.90 mmol) と2, 3-ジフルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (281.59 mg, 1.17 mmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (91.85 mg, 0.18 mmol) とK₃PO₄ (381.56 mg, 1.8 mmol) との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0 ~ 50 % ~ 100 %) によって精製して固形物としてA-111 (250 mg, 0.83 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.62 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (dt, 1H), 7.77 (d, 1H)。方法Bを用いてLCMS R_t = 0.76 分、MS ESI C₁₁H₅F₅N₅ [M+H]⁺ に対する計算値 : 302.0 ; 実測値 : 301.9。

【0566】

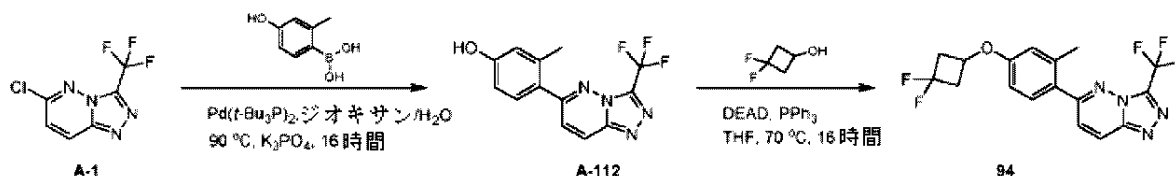
化合物93の合成 : 1, 4-ジオキサン (2 mL) におけるA-111 (50 mg, 0.17 mmol) と3, 3-ジフルオロシクロブタノール (26.92 mg, 0.25 mmol) との混合物に0 °Cでt-BuOK (37.26 mg, 0.33 mmol) を加えた。混合物を20 °Cで2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm) ; A = H₂O (0.05 % NH₄OH) 及び B = CH₃CN ; 8 分間かけて48 ~ 78 % B) によって精製して固形物として化合物93の生成物 (8.04 mg, 0.02 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.55 (d, 1H), 8.34

(d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 5.36–5.23 (m, 1H), 3.27–3.16 (m, 2H), 2.94–2.81 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.22$ 分、MS ESI $C_{15}H_{10}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：390.1；実測値：390.0。

【0567】

実施例88：化合物94の合成

【化148】



A-112の合成：1,4-ジオキサン（10mL）及び水（1.5mL）におけるA-1（300mg、1.35mmol）と（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）ボロン酸（266.29mg、1.75mmol）とPd(t-Bu₃P)₂（137.77mg、0.27mmol）とK₃PO₄（572.34mg、2.7mmol）との混合物をN₂のもと90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0～100%）によって精製して固形物としてA-112（300mg、0.97mmol）を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.73$ 分、MS ESI $C_{13}H_{10}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：295.1；実測値：294.9。

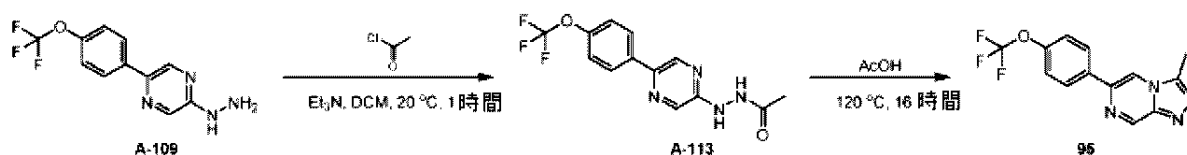
【0568】

化合物94の合成：THF（3mL）におけるA-112（100mg、0.34mmol）と3,3-ジフルオロシクロブタノール（55.1mg、0.51mmol）とPPh₃（160.46mg、0.61mmol）との混合物にN₂のもと0℃でDEAD（106.54mg、0.61mmol）を加えた。混合物を温め、70℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Phenomenex Gemini（250mm×50mm、10μm）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて55～85%B）によって精製して固形物として化合物94（7.45mg、0.02mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） $\delta_H=8.25$ (d, 1H), 7.50–7.44 (m, 2H), 6.84–6.78 (m, 2H), 4.80–4.65 (m, 1H), 3.22–3.09 (m, 2H), 2.88–2.73 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.21$ 分、MS ESI $C_{17}H_{14}F_5N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：385.1；実測値：385.0。

【0569】

実施例89：化合物95の合成

【化149】



A-113の合成：DCM（3mL）におけるA-109（100mg、0.37mmol）とEt₃N（0.15mL、1.11mmol）との混合物に塩化アセチル（58.1mg、0.74mmol）を加えた。反応混合物を20℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃（15mL）で希釈し、EtOAc（10mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、

濾過し、濃縮し、油としてA-113 (150mg、0.48mmol)を得た。方法Bを用いてLCMS $R_t=0.745$ 分、MS ESI $C_{13}H_{12}F_3N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値：313.1；実測値：312.9。

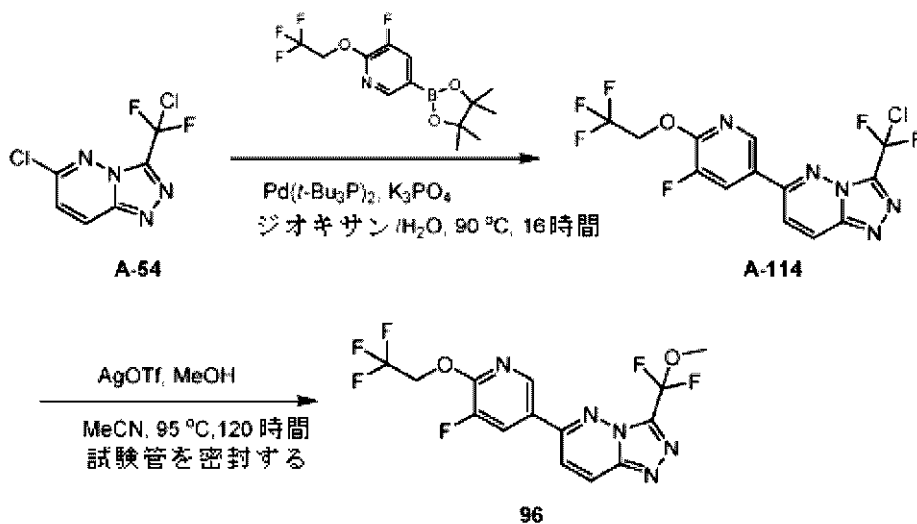
【0570】

化合物95の合成：酢酸 (3mL) におけるA-113 (150mg、0.48mmol) の混合物を120℃に加熱し、16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃ (10mL) で希釈し、EtOAc (15mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc=0%~40%~100%) によって精製して固形物として化合物95 (59.99mg、0.21mmol) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) $\delta_H=9.45$ (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 2.81 (s, 3H)。方法Aを用いてLCMS $R_t=1.09$ 分、MS ESI $C_{13}H_{10}F_3N_4O$ [M+H]⁺に対する計算値：295.1；実測値：294.9。

【0571】

実施例90：化合物96の合成

【化150】



A-114の合成：1, 4-ジオキサン (3mL) 及び水 (0.3mL) におけるA-54 (150mg、0.63mmol) と3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン (302.26mg、0.94mmol) とPd (t-Bu₃P)₂ (48.11mg、0.09mmol) とK₃PO₄ (266.47mg、1.26mmol) との混合物をN₂のもと90℃で16時間撹拌した。冷却した後、反応混合物をEtOAc (10mL) で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc (10mL) によって溶出し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc=0%~20%~40%) によって精製して固形物としてA-114 (160mg、0.4024mmol) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) $\delta_H=8.84$ (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 5.22 (q, 2H)。

【0572】

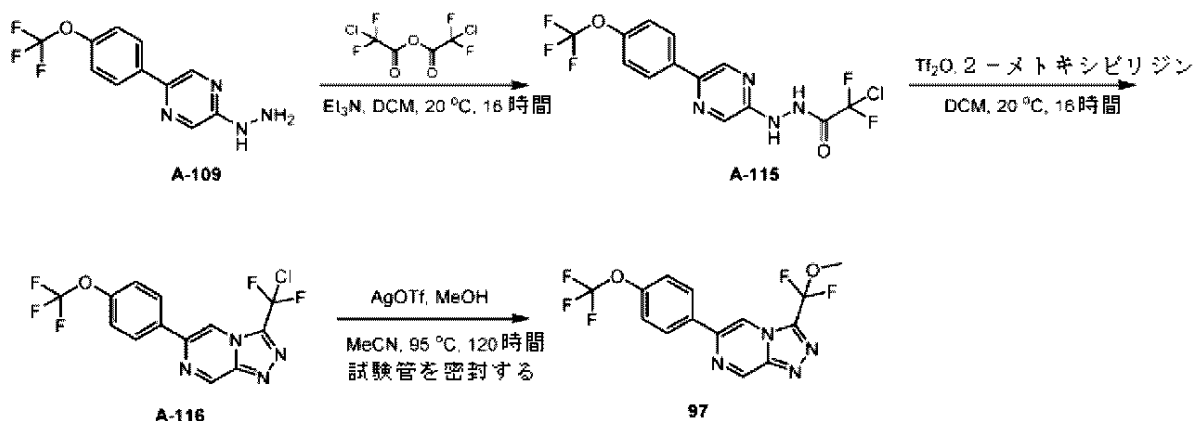
化合物96の合成：メタノール (2mL) 及びMeCN (2mL) におけるA-114 (160mg、0.4mmol) の混合物にAgOTf (516.9mg、2.01mmol) を加え、次いで混合物を密封し、95℃で120時間撹拌した。冷却した後、混合物をH₂O (15mL) で希釈し、EtOAc (30mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリ

カゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0%～20%～40%）によって精製して固形物として化合物96（26.07mg、0.07mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ _H＝8.56（d, 1H）, 8.31（d, 1H）, 8.16（dd, 1H）, 7.67（d, 1H）, 4.95（q, 2H）, 3.94（s, 3H）。方法Aを用いてLCMS R_t ＝1.15分、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O₂ [M+H]⁺に対する計算値：394.1；実測値：394.0。

【0573】

実施例91：化合物97の合成

【化151】



A-115の合成：DCM（5mL）におけるA-109（200mg、0.74mmol）とEt₃N（0.2mL、1.48mmol）との混合物に2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸（2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル）（197.8mg、0.81mmol）を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃（20mL）で希釈し、EtOAc（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油としてA-115（300mg、0.78mmol）を得、それをそのまま次の工程で使用した。方法Bを用いてLCMS R_t ＝0.83分、MS ESI C₁₃H₉ClF₅N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：383.0；実測値：382.9。

【0574】

A-116の合成：DCM（5mL）におけるA-115（300mg、0.78mmol）と2-メトキシピリジン（102.66mg、0.94mmol）との混合物にTf₂O（243.31mg、0.86mmol）を加えた。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃（10mL）で希釈し、EtOAc（15mL×2）で抽出した。有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0%～10%～20%）によって精製して固形物としてA-116（30mg、0.08mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ _H＝9.59（d, 1H）, 8.45（s, 1H）, 8.04（d, 2H）, 7.41（d, 2H）。

【0575】

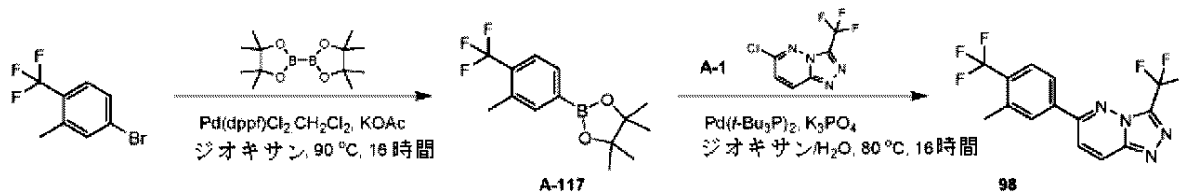
化合物97の合成：MeCN（1mL）及びメタノール（1mL）におけるA-116（30mg、0.08mmol）とAgOTf（211.38mg、0.82mmol）との混合物を密封し、95℃で120時間攪拌した。冷却した後、混合物をH₂O（15mL）で希釈し、EtOAc（30mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0%～20%～40%）によって精製して固形物と

して化合物 97 (11.95 mg、0.03 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=9.53 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 3.98 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t=1.17 分、MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 361.1; 実測値: 361.0。

【0576】

実施例 92: 化合物 98 の合成

【化152】



A-117 の合成: 1, 4-ジオキサン (5 mL) における 4-ブromo-2-メチル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500 mg、2.09 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (690.55 mg、2.72 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (160.35 mg、0.31 mmol) と KOAc (410.58 mg、4.18 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間撹拌した。混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (10 mL × 2) で溶出し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc=10:1) によって精製して固形物として A-117 (300 mg、1.05 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=7.71-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 2.41 (d, 3H), 1.28 (s, 12H)。

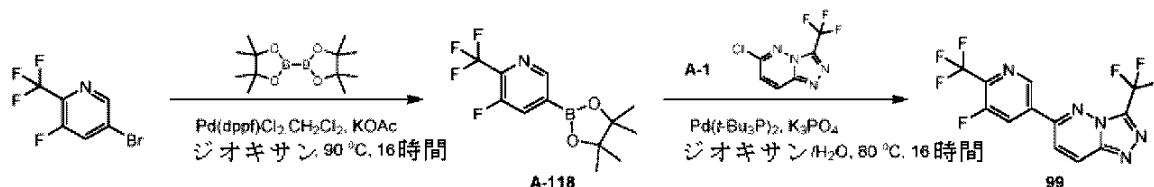
【0577】

化合物 98 の合成: 1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) における A-1 (150 mg、0.67 mmol) と A-117 (250.67 mg、0.88 mmol) と K₃PO₄ (286.17 mg、1.35 mmol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (51.67 mg、0.1 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、懸濁液を EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用 HPLC (Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 及び B=CH₃CN; 6 分間かけて 58~65% B) によって精製して固形物として化合物 98 (19.86 mg、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.35 (d, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 2.64 (s, 3H)。方法 A を用いて LCMS R_t=1.25 分、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 347.1; 実測値: 346.9。

【0578】

実施例 93: 化合物 99 の合成

【化153】



A-118 の合成: 1, 4-ジオキサン (4 mL) における 5-ブromo-3-フルオロ-

2-(トリフルオロメチル)ピリジン(163.95mg、0.82mmol)と4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(270.61mg、1.07mmol)とKOAc(160.9mg、1.64mmol)とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(62.84mg、0.12mmol)との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc(10mL)で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc(20mL)によって溶出した。合わせた濾液を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1)によって精製して固形物としてA-118(100mg、0.34mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.82-8.75(m, 1H), 7.93(d, 1H), 1.37(s, 12H)。

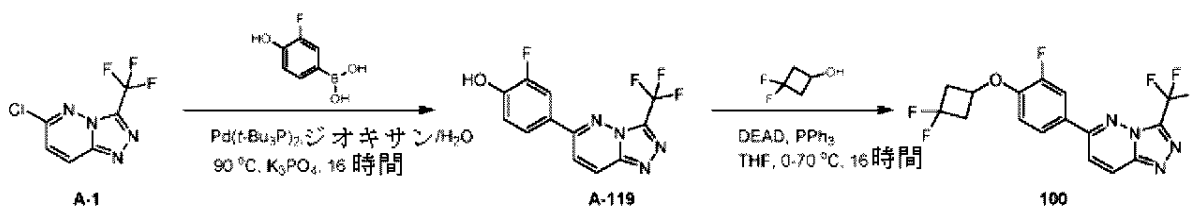
【0579】

化合物99の合成: 1,4-ジオキサン(2mL)及び水(0.2mL)におけるA-1(100mg、0.45mmol)とA-118(143.85mg、0.49mmol)とK₃PO₄(190.78mg、0.9mmol)とPd(t-Bu₃P)₂(34.44mg、0.07mmol)との混合物をN₂のもと80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、懸濁液をEtOAc(10mL)で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc(20mL)によって溶出し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用TLC(シリカゲル、PE:EtOAc=1:1)によって精製して固形物として化合物99(32.76mg、0.09mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.28(s, 1H), 8.88(d, 1H), 8.78(d, 1H), 8.34(d, 1H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.15分、MS ESI C₁₂H₅F₇N₅[M+H]⁺に対する計算値: 352.0; 実測値: 351.9。

【0580】

実施例94: 化合物100の合成

【化154】



A-119の合成: 1,4-ジオキサン(15mL)及び水(3mL)におけるA-119(300mg、1.35mmol)と(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(273.22mg、1.75mmol)とPd(t-Bu₃P)₂(137.77mg、0.27mmol)とK₃PO₄(572.34mg、2.7mmol)との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~100%)によって精製して固形物としてA-119(250mg、0.83mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=10.78(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.18(t, 1H)。

【0581】

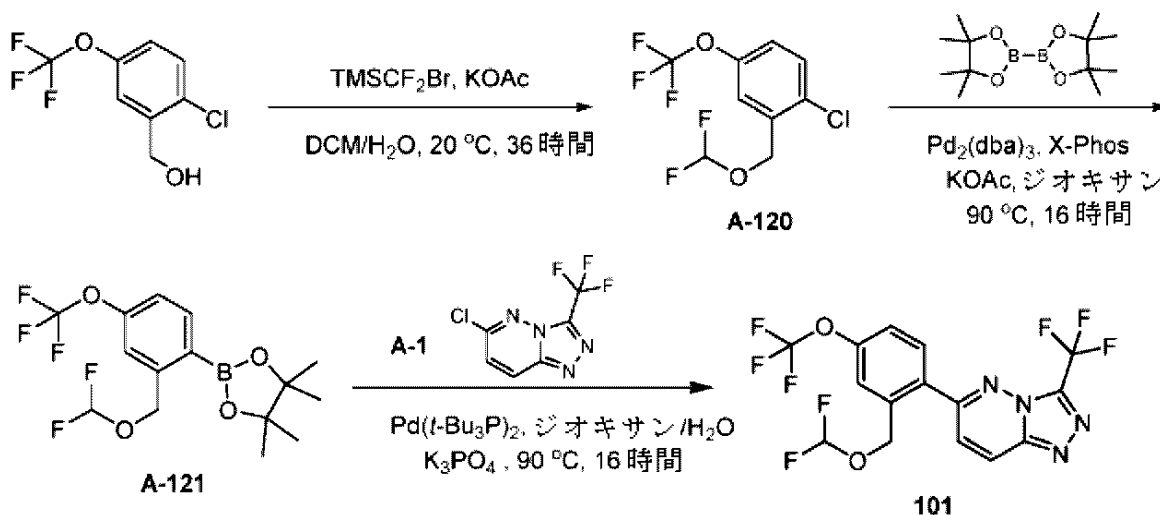
化合物100の合成: THF(3mL)におけるA-119(100mg、0.34mmol)と3,3-ジフルオロシクロブタノール(54.37mg、0.50mmol)とPPh₃(158.32mg、0.60mmol)との混合物にN₂のもと0℃でDEAD(105.12mg、0.60mmol)を加えた。混合物を加熱し、70℃で16時間攪拌し、その時点で所望の生成物がLCMSによって観察された。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc

c = 0% ~ 100%) 及び分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm、10 μm) ; A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN ; 8 分間かけて 50 ~ 80% B) によって精製して固形物として化合物 100 (51.33 mg、0.13 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ_H = 8.29 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.87–4.24 (m, 1H), 3.24–3.11 (m, 2H), 2.98–2.82 (m, 2H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.20 分、MS ESI C₁₆H₁₁F₆N₄O [M+H]⁺ に対する計算値 : 389.1 ; 実測値 : 389.0。

【0582】

実施例 95 : 化合物 101 の合成

【化 155】



A-120 の合成 : DCM (0.50 mL) 及び水 (0.50 mL) における [2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル] メタノール (200 mg、0.88 mmol) と KOAc (519.76 mg、5.3 mmol) との混合物に [ブromo(ジフルオロ)メチル] -トリメチル-シラン (537.82 mg、2.65 mmol) を加え、次いで混合物を 20 °C で 36 時間攪拌した。混合物を DCM (30 mL) で希釈し、有機相を水 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 2%) によって精製し、油として A-120 (160 mg、0.58 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H = 7.67 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.03 (s, 2H)。

【0583】

A-121 の合成 : 1, 4-ジオキサン (3 mL) における A-120 (110 mg、0.40 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (302.98 mg、1.19 mmol) と X-Phos (47.4 mg、0.10 mmol) と KOAc (78.06 mg、0.80 mmol) と Pd₂(dba)₃ (36.42 mg、0.04 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 10%) によって精製して油として A-121 (50 mg、0.14 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.89 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.57–6.15 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.35 (s, 12H)。

【0584】

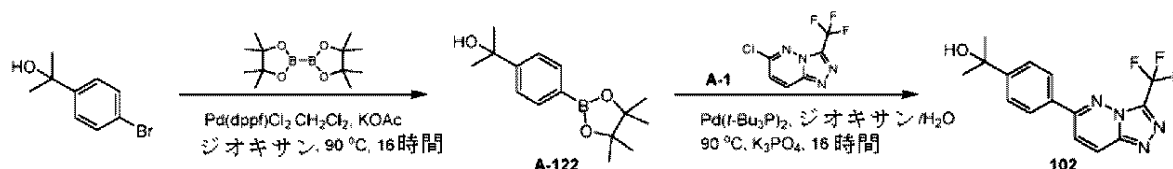
化合物101の合成：1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) におけるA-121 (50 mg、0.14 mmol) とA-1 (30.23 mg、0.14 mmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (13.88 mg、0.03 mmol) とK₃PO₄ (28.84 mg、0.14 mmol) との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) によって溶出し、濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm×50 mm、10 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN ; 8分間かけて50～80% B) によって精製して固形物として化合物101 (9.08 mg、0.02 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.36 (br d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (br d, 1H), 6.48–6.08 (m, 1H), 5.20 (s, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.23分、MS ESI C₁₅H₉F₈N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：429.1 ; 実測値：429.0。

10

【0585】

実施例96：化合物102の合成

【化156】



20

A-122の合成：1, 4-ジオキサン (15 mL) における2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-オール (250 mg、1.16 mmol) とA-122 (885.47 mg、3.49 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (189.84 mg、0.23 mmol) とKOAc (228.14 mg、2.32 mmol) との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc=0～50%) によって精製して固形物としてA-122 (250 mg、0.95 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.61 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.05 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.28 (s, 12H)。

30

【0586】

化合物102の合成：1, 4-ジオキサン (15 mL) 及び水 (2 mL) におけるA-122 (250 mg、0.95 mmol) とA-1 (200 mg、0.90 mmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (91.85 mg、0.18 mmol) とK₃PO₄ (381.56 mg、1.8 mmol) との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc=0%～70%) によって精製して固形物として化合物102 (19.98 mg、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.67 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 5.21 (s, 1H), 1.47 (s, 6H)。方法Aを用いてLCMS R_t=1.04分、MS ESI C₁₅H₁₄F₃N₄O [M+H]⁺に対する計算値：323.1 ; 実測値：323.0。

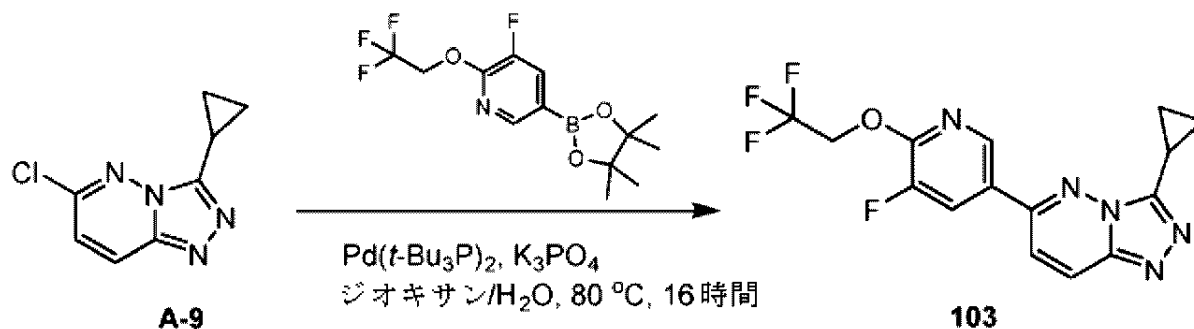
40

【0587】

実施例97：化合物103の合成

50

【化 1 5 7】

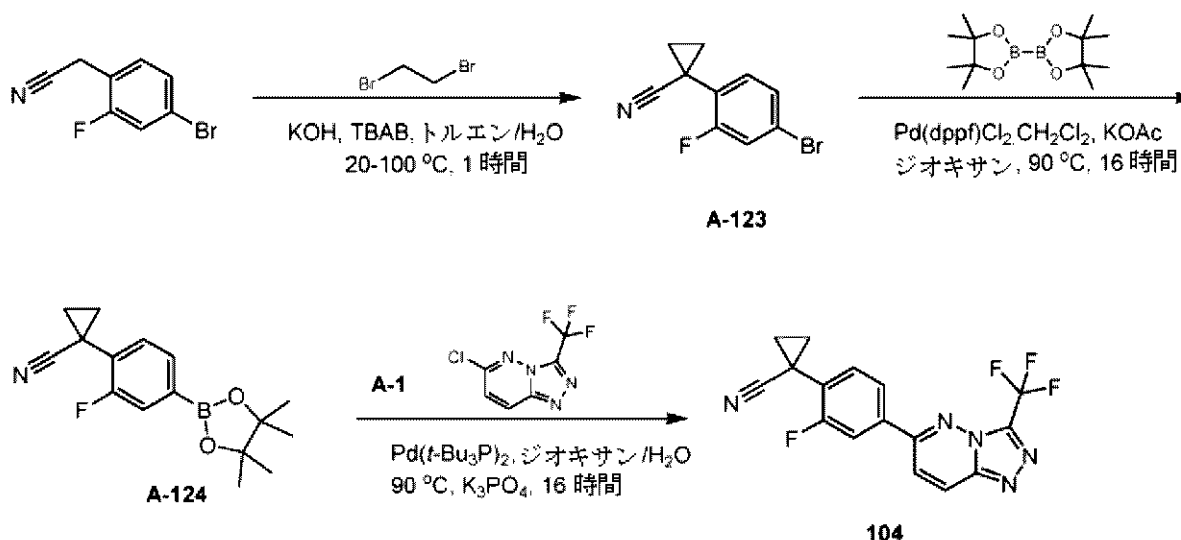


化合物 103 の合成：1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における A-9 (150 mg、0.77 mmol) と 3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン (296.96 mg、0.92 mmol) と K_3PO_4 (327.25 mg、1.54 mmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (59.08 mg、0.12 mmol) との混合物を N_2 のもと 80 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、分取用 HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm、10 μm) ; A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ; 8 分間かけて 48 ~ 58 % B) によって精製して固形物として化合物 103 (40.99 mg、0.11 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.54 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 4.94 (q, 2H), 2.63–2.55 (m, 1H), 1.46–1.42 (m, 2H), 1.29–1.24 (m, 2H)。方法 A を用いて LCMS R_t = 1.13 分、MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ [M+H]⁺ に対する計算値：354.1 ; 実測値：354.0。

【0588】

実施例 98：化合物 104 の合成

【化 1 5 8】



A-123 の合成：トルエン (40 mL) 及び水 (4 mL) における 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル) アセトニトリル (1 g、4.67 mmol) と TBAB (60.25 mg、0.19 mmol) と KOH (2.62 g、46.72 mmol) との混合物に 20 °C で 1, 2-ジブロモエタン (1.76 g、9.34 mmol) を加え、次いで混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (40 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL

）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるDCM=0～10%）によって精製して固形物としてA-123（587mg、2.34mmol）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ_{H} =7.32–7.28（m, 2H）, 7.25–7.20（m, 1H）, 1.73–1.69（m, 2H）, 1.40–1.36（m, 2H）。方法Bを用いてLCMS R_t =0.81分、MS ESI $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrFN}$ [M+H]⁺に対する計算値：240.0；実測値なし。

【0589】

A-124の合成：1, 4-ジオキサン（20mL）におけるA-123（587mg、2.45mmol）と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（1.86g、7.34mmol）とKOAc（479.93mg、4.89mmol）とPd（dppf） $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （187.44mg、0.37mmol）との混合物を N_2 のもと90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O （20mL）で希釈し、EtOAc（50mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0～10%）によって精製して固形物としてA-124（1420.7mg、2.66mmol）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ_{H} =7.55（dd, 1H）, 7.50（d, 1H）, 7.34（t, 1H）, 1.73–1.67（m, 2H）, 1.44–1.41（m, 2H）, 1.34（s, 12H）。

【0590】

化合物104の合成：1, 4-ジオキサン（4mL）及び水（0.90mL）におけるA-124（322.54mg、1.12mmol）とA-1（100mg、0.45mmol）と K_3PO_4 （190.78mg、0.90mmol）とPd（t-Bu₃P）₂（34.44mg、0.07mmol）との混合物を N_2 のもと90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Phenomenex Gemini（250mm×50mm、10μm）；A= H_2O （0.05% NH_4OH ）及びB= CH_3CN ；8分間かけて48～58%B）によって精製して固形物として化合物104（10.01mg、0.03mmol）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ_{H} =8.37（d, 1H）, 7.84–7.78（m, 2H）, 7.75（d, 1H）, 7.60（t, 1H）, 1.84–1.79（m, 2H）, 1.56–1.52（m, 2H）。方法Aを用いてLCMS R_t =1.12分、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_5$ [M+H]⁺に対する計算値：348.1；実測値：348.0。

【0591】

実施例99：化合物105の合成

10

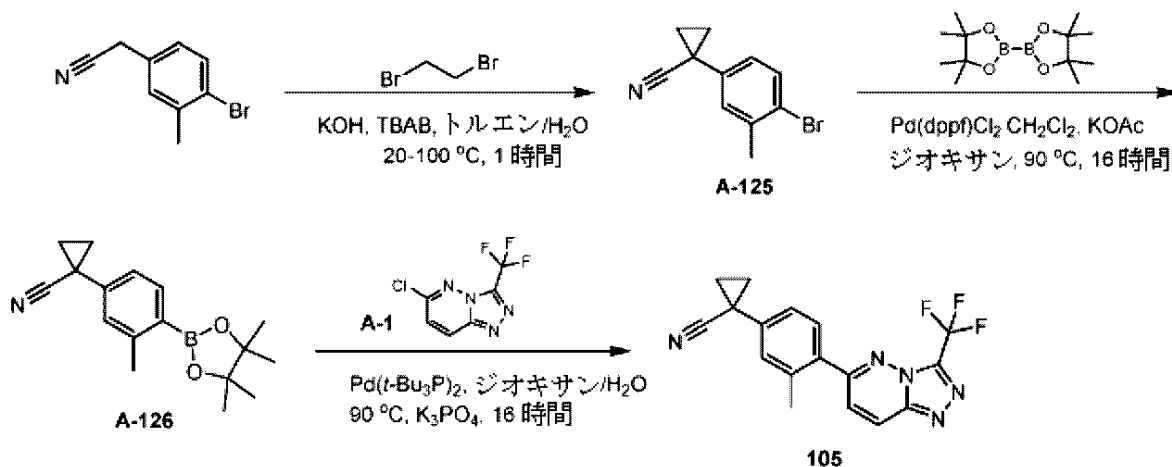
20

30

40

50

【化 1 5 9】



A-125の合成：トルエン（40 mL）及び水（4 mL）における2-（4-ブromo-3-メチルフェニル）アセトニトリル（1 g、4.76 mmol）とTBAB（61.38 mg、0.19 mmol）とKOH（2.67 g、47.6 mmol）との混合物に20 °Cで1,2-ジブromoエタン（1.79 g、9.52 mmol）を加え、次いで混合物を100 °Cで1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O （40 mL）で希釈し、EtOAc（70 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（40 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるDCM=0~10%）によって精製して固形物としてA-125（643 mg、1.0 mmol）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} =7.50（d, 1H）, 7.20（d, 1H）, 6.94（dd, 1H）, 2.41（s, 3H）, 1.75-1.71（m, 2H）, 1.40-1.36（m, 2H）。

【0592】

A-126の合成：1,4-ジオキサン（20 mL）におけるA-125（643 mg、2.72 mmol）と4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（2.07 g、8.17 mmol）とKOAc（534.53 mg、5.45 mmol）と $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （208.76 mg、0.41 mmol）との混合物を N_2 のもと90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O （20 mL）で希釈し、EtOAc（40 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0~10%）によって精製して固形物としてA-126（1309.8 mg、4.43 mmol）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ_{H} =7.73（d, 1H）, 7.10（s, 1H）, 7.03（dd, 1H）, 2.54（s, 3H）, 1.74-1.70（m, 2H）, 1.44-1.41（m, 2H）, 1.34（s, 12H）。

【0593】

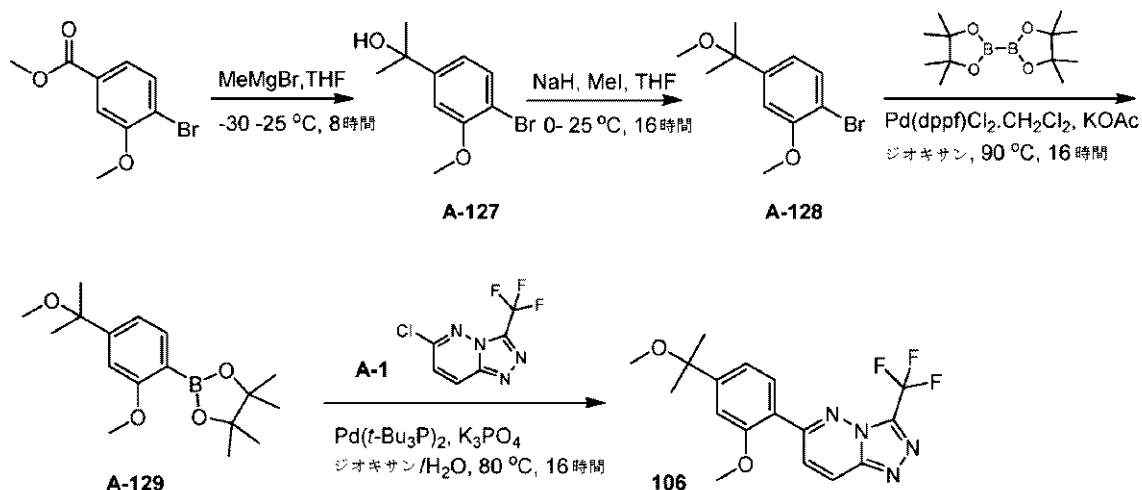
化合物105の合成：1,4-ジオキサン（4 mL）及び水（0.90 mL）におけるA-126（381.7 mg、1.35 mmol）とA-1（100 mg、0.45 mmol）と K_3PO_4 （190.78 mg、0.90 mmol）と $\text{Pd(t-Bu}_3\text{P)}_2$ （34.44 mg、0.07 mmol）との混合物を N_2 のもと90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Phenomenex Gemini（250 mm×50 mm、10 μm ）；A= H_2O （0.05% NH_4OH ）及びB= CH_3CN ；8分間かけて50~60% B）によって精製して固形物として化合物105（11.38 mg、0.03 mmol）を得た。 $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, DMSO- d_6) δ_H = 8.65 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.85–1.80 (m, 2H), 1.63–1.58 (m, 2H)。方法Aを用いてLCMS R_t = 1.12分、MS ESI $C_{17}H_{13}F_3N_5$ [M+H]⁺に対する計算値: 344.1; 実測値: 344.0。

【0594】

実施例100: 化合物106の合成

【化160】



A-127の合成: 4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル (1.00 g、4.08 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に-30℃でMeMgBr (3M、10.88 mL) を一滴ずつ加えた。反応混合物を25℃に温め、8時間攪拌した。0℃にて飽和NH₄Cl (200 mL) で混合物の反応を止め、反応混合物をEtOAc (200 mL×2) で抽出した。有機層を濃縮し、固形物としてA-127 (960.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H = 7.45 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。

【0595】

A-128の合成: THF (20 mL) におけるA-127 (960.00 mg、3.92 mmol) の混合物に0℃でNaH (313.60 mg、7.84 mmol、60%純度) とCH₃I (1.11 g、7.84 mmol) とを加え、次いで混合物を25℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl (50 mL) で混合物の反応を止め、混合物をEtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油としてA-128 (950.00 mg、3.67 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H = 7.51 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。

【0596】

A-129の合成: ジオキサン (10 mL) におけるA-128 (500.00 mg、1.93 mmol) と4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.47 g、5.79 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (157.61 mg、193.00 μmol) とKOAc (378.82 mg、3.86 mmol) との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc:PE = 0~1:50~1:30~1:20~1:10) によって精製して固形物としてA-129 (460.00 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.65 (d, 1H

), 6.97–6.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.36 (s, 12H)。

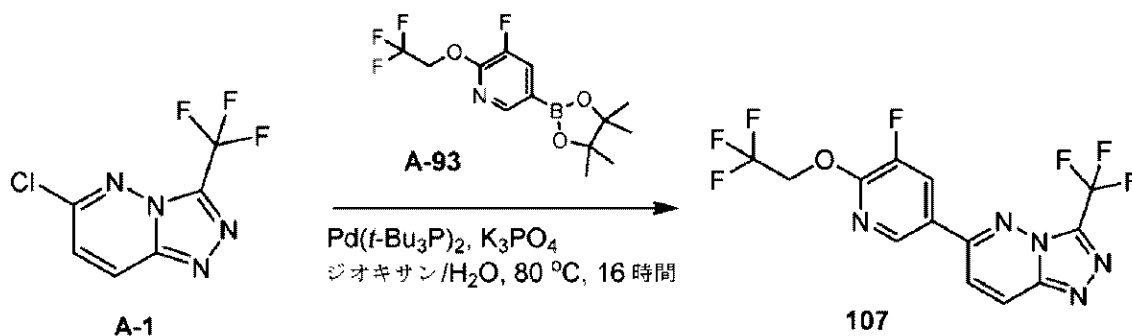
【0597】

化合物106の合成：ジオキサン（8mL）及びH₂O（1mL）におけるA-129（309.56mg、1.01mmol）とA-1（150.00mg、673.98μmol）とPd（t-Bu₃P）₂（68.89mg、134.80μmol）とK₃PO₄（286.13mg、1.35mmol）との混合物を80℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、分取用HPLC（Waters Xbridge（150mm×25mm、5μm）；A=H₂O（10mMNH₄OH）及びB=CH₃CN；10分間かけて45～75%B）によって精製して固形物として化合物106（110.05mg、297.94μmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ_H=8.55（d, 1H）, 7.93（d, 1H）, 7.58（d, 1H）, 7.23–7.14（m, 2H）, 3.90（s, 3H）, 3.07（s, 3H）, 1.50（s, 6H）。方法Aを用いてLCMS R_t=1.16分、MS ESI C₁₇H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：367.1；実測値：367.0。

【0598】

実施例101：化合物107の合成

【化161】



A-93（250.00mg、778.62μmol）とA-1（115.53mg、519.08μmol）とPd（t-Bu₃P）₂（26.53mg、51.91μmol）とK₃PO₄（220.37mg、1.04mmol）との混合物を80℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得、それを分取用HPLC（Waters Xbridge（150mm×25mm、5μm）；A=H₂O（10mMのNH₄OH）及びB=CH₃CN；10分間かけて40～70%B）によって精製して固形物として化合物107（35.63mg、92.96μmol）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ_H=8.58（d, 1H）, 8.37（d, 1H）, 8.16（dd, 1H）, 7.75（d, 1H）, 4.95（q, 2H）。2.0分のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.30分、MS ESI C₁₃H₇F₇N₅O [M+H]⁺に対する計算値：382.0；実測値：381.9。

【0599】

実施例102：化合物108の合成

10

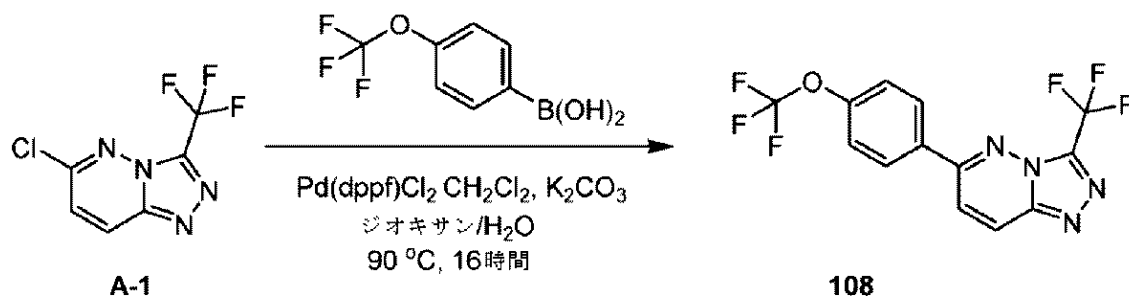
20

30

40

50

【化162】



10

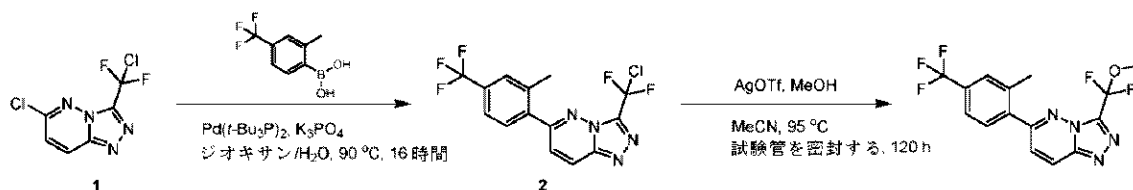
ジオキサン（6 mL）及び水（600 μ L）におけるA-1（100.00 mg、449.32 μ mol）と[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル] ボロン酸（111.03 mg、539.18 μ mol）と K_2CO_3 （124.20 mg、898.64 μ mol）と $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ （55.04 mg、67.40 μ mol）との混合物を N_2 のもと90 °Cに加熱し、16時間攪拌した。反応物をEtOAc（10 mL）で希釈し、混合物を濾過し、濃縮した。残留物を分取用HPLC（Kromasil（150 mm $\times$ 25 mm、10 μ m）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；8分間かけて42~72% B）によって精製して固形物として化合物108（18.00 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H =8.33（d, 1H）, 8.08（d, 2H）, 7.75（d, 1H）, 7.43（d, 2H）。方法Aを用いてLCMS R_t =1.16、MS ESI C₁₃H₇F₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値：349.0；実測値：349.1。

20

【0600】

実施例103：化合物111の合成

【化163】



30

1, 4-ジオキサン（3 mL）及び水（0.3 mL）における6-クロロ-3-〔クロロ（ジフルオロ）メチル〕-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン（200 mg、0.84 mmol）と[2-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル] ボロン酸（204.79 mg、1 mmol）と $Pd(t-Bu_3P)_2$ （51.32 mg、0.1 mmol）と K_3PO_4 （355.3 mg、1.67 mmol）との混合物を N_2 のもと90 °Cで16時間攪拌した。冷却した後、反応混合物をEtOAc（10 mL）で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc（10 mL）によって溶出した。濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%~15%~30%）によって精製して固形物として生成物（200 mg、0.5514 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ_H =8.36（d, 1H）, 7.70-7.58（m, 3H）, 7.50（d, 1H）, 2.57（s, 3H）。

40

【0601】

MeCN（2 mL）及びメタノール（2 mL）における3-〔クロロ（ジフルオロ）メチル〕-6-〔2-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン（200 mg、0.55 mmol）とAgOTf（1.42 g、5.51 mmol）との混合物を密封し、95 °Cで120時間攪拌した。冷却した後

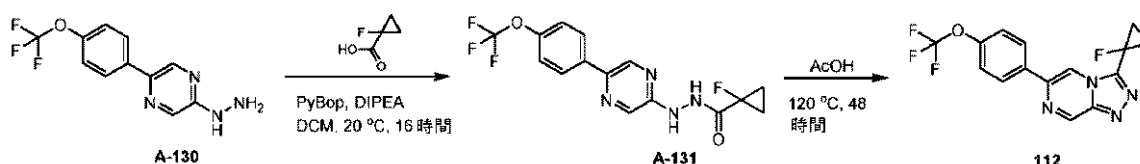
50

、混合物をH₂O（15 mL）で希釈し、混合物をEtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0％～20％～40％）によって精製して固形物として生成物（77.92 mg、0.2133 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H＝8.29（d, 1H）, 7.67－7.60（m, 3H）, 7.41（d, 1H）, 3.89（s, 3H）, 2.55（s, 3H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝1.185分、10～80 AB、純度100％、MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値：359.1；実測値：359.0。

【0602】

実施例104：化合物112の合成

【化164】



DCM（5 mL）における[5-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン-2-イル]ヒドラジン（150 mg、0.56 mmol）と1-フルオロシクロプロパンカルボン酸（57.78 mg、0.5600 mmol）とPyBop（433.32 mg、0.83 mmol）との混合物にDIPEA（0.29 mL、1.67 mmol）を加えた。反応混合物を20 °Cで2時間攪拌した。飽和NH₄Cl（10 mL）で反応を止め、反応物をEtOAc（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物（300 mg、0.2878 mmol）を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝0.790分、5～95 AB、純度34.18％、MS ESI C₁₅H₁₃F₄N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：357.1；実測値：356.9。

【0603】

酢酸（3 mL）における1-フルオロ-N'-〔5-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン-2-イル〕シクロプロパンカルボヒドラジド（300 mg、0.84 mmol）の混合物を120 °Cで48時間攪拌した。冷却した後、反応混合物を濃縮してAcOHのほとんどを取り除き、次いで飽和NaHCO₃（10 mL）で希釈した。混合物をEtOAc（10 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取用HPLC（カラム：Phenomenex Gemini, C₁₈, 250×50 mm×10 μm；移動相：[水（0.05％水酸化アンモニアv/v）-ACN]；B％：48％～78％、8分）によって精製して固形物として生成物（37.43 mg、0.1107 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H＝9.46（d, 1H）, 8.56（d, 1H）, 8.03（d, 2H）, 7.39（d, 2H）, 1.82－1.72（m, 2H）, 1.66－1.60（m, 2H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝1.172分、10～80 AB、純度100％、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄O [M+H]⁺に対する計算値：339.1；実測値：338.9。

【0604】

実施例105：化合物113の合成

10

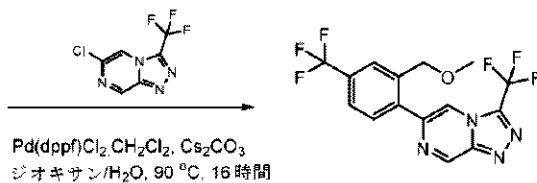
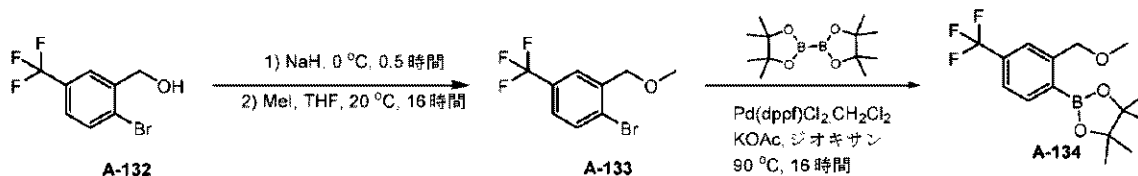
20

30

40

50

【化 1 6 5】



〔2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕メタノール (2 g、7.84 mmol) の THF (40 mL) 溶液に 0 °C で NaH (470.53 mg、11.76 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。得られた混合物に MeI (1.46 mL、23.53 mmol) を加えた。得られた混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) 及び EtOAc (150 mL) を反応混合物に加えた。分離の後、有機層をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 10%) によって精製し、油として生成物 (1500 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【0605】

1, 4-ジオキサン (8 mL) における 1-ブロモ-2-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.5 g、5.57 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.84 g、7.25 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (427.36 mg、0.84 mmol) と KOAc (1094.25 mg、11.15 mmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL × 2) によって溶出し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 : 1 ~ 10 : 1) によって精製し、油として生成物 (1100 mg、3.4797 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.88 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0606】

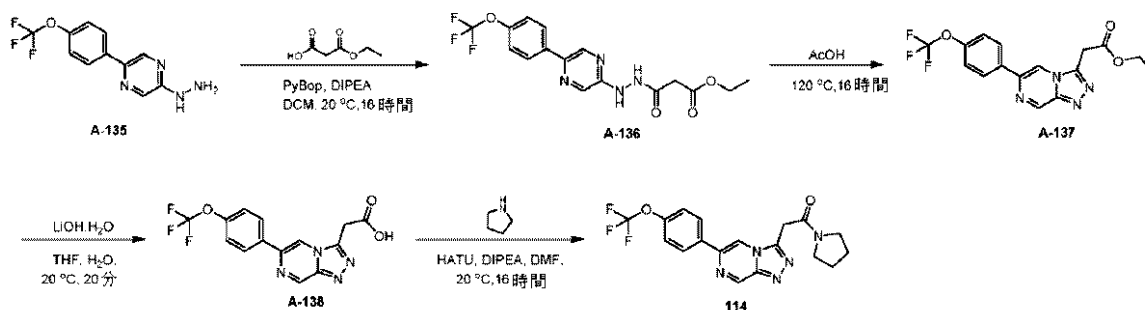
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) における 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン (100 mg、0.45 mmol) と Cs₂CO₃ (292.77 mg、0.9 mmol) と 2-[2-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (213.06 mg、0.67 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55.04 mg、0.07 mmol) との混合物を N₂ のもと 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して固形物として生成物 (88.03 mg

、0.2304 mmol)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.61 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.89–7.85 (m, 2H), 7.81–7.75 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.47 (s, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.181分、10~80 AB、純度98.98%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 377.1; 実測値377.0。

【0607】

実施例106: 化合物114の合成

【化166】



DCM (5 mL) における [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] ヒドラジン (1 g、3.7 mmol) と 3-エトキシ-3-オキソプロパン酸 (488.92 mg、3.7 mmol) との混合物に PyBOP (2.89 g、5.55 mmol) と DIPEA (1.94 mL、11.1 mmol) とを 20 °C で 16 時間加えた。反応混合物を濃縮して DCM のほとんどを取り除き、飽和 NH₄Cl (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物 (1200 mg、3.12 mmol) を得た。さらに精製することなく粗生成物をそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.78 分、5~95 AB、純度 68.12%、MS ESI C₁₆H₁₆F₃N₄O₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 385.1; 実測値: 385.0。

【0608】

3-オキソ-3- [2- [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] ヒドラジン] プロパン酸エチル (1.2 g、3.12 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を 120 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ によって pH 8~10 に中和し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。次いで合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20%~70%) によって精製して固形物として生成物 (340 mg、0.93 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.44 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

【0609】

2- [6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-3-イル] 酢酸エチル (340 mg、0.93 mmol) の THF (1 mL) 及び水 (1 mL) における溶液に LiOH·H₂O (46.74 mg、1.11 mmol) を加え、混合物を 20 °C で 20 分間攪拌した。反応混合物を HCl で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (150 mg、0.44 mmol) を得、それを精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.74 分、5~95 AB、純度 80.0%。

54%、MS ESI $C_{14}H_{10}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ に対する計算値：339.1；実測値：338.9。

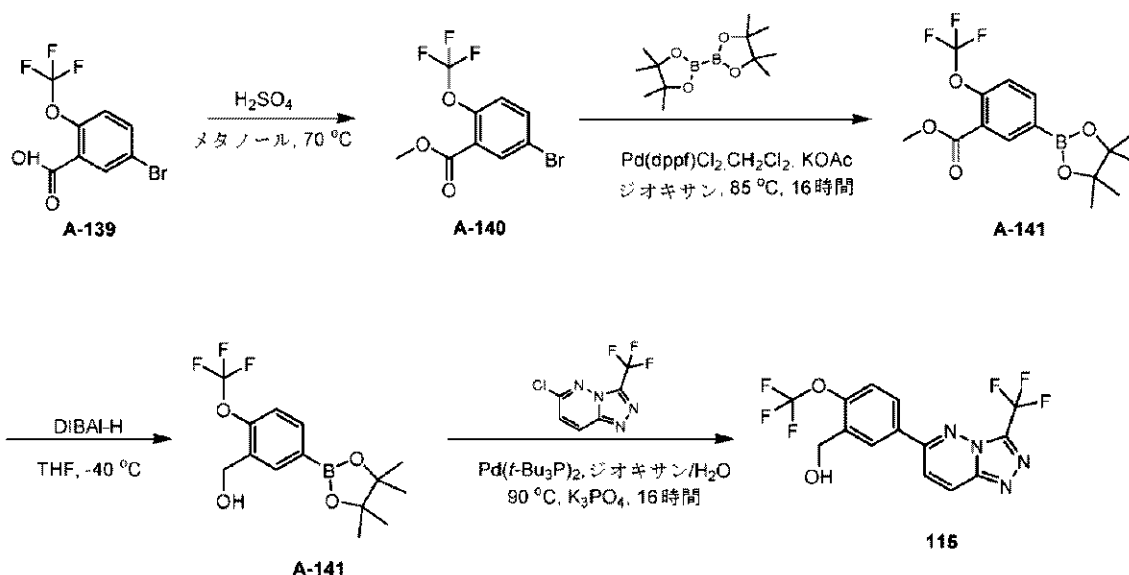
【0610】

DMF (5 mL) における 2-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル]酢酸 (150 mg、0.44 mmol) とピロリジン (37.85 mg、0.53 mmol) と HATU (252.93 mg、0.67 mmol) との混合物に DIPEA (0.15 mL、0.89 mmol) を加え、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (カラム：Waters Xbridge 150 × 25 5u、移動相：水 (10 mM の NH_4HCO_3) - ACN、B%：30% ~ 50%、8 分) によって精製して固形物として生成物 (30.28 mg、0.25 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 9.40 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.07–2.00 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 2H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.10 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{18}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：392.1；実測値：392.1。

【0611】

実施例 107：化合物 115 の合成

【化 167】



メタノール (5 mL) における 5-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (1.22 g、4.28 mmol) の混合物に H_2SO_4 (0.68 mL、12.84 mmol) を加えた。混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を H_2O (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 ~ 20%) によって精製し、油として生成物 (1250 mg、4.18 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 8.10 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0612】

1,4-ジオキサン (25 mL) における 5-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (1.1 g、3.68 mmol) と 4,4,5,5-テトラメチル-2-

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.8 g、11.04 mmol) と KOAc (722 mg、7.36 mmol) と Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (300.4 mg、0.37 mmol) との混合物を N₂ のもと 85℃ で 16 時間 攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0~5%) によって精製し、無色の油として生成物 (2000 mg、3.69 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.37 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.93 分、5~95 AB、純度 63.86%、MS ESI C₁₅H₁₉BF₃O₅ [M+H]⁺ に対する計算値: 347.1; 実測値: 346.9。

【0613】

THF (30 mL) における 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (1 g、2.89 mmol) の混合物に N₂ のもと -40℃ で DiBAL-H (2.05 g、14.45 mmol) を加え、反応が完了するまで混合物を攪拌した。室温に温めた後、Na₂SO₄·H₂O によって反応を止め、セライトを介して濾過し、THF (10 mL) によって溶出した。濾液を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色の油として粗生成物 (810 mg、2.04 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 7.95-7.92 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 5.39 (t, 1H), 4.56 (d, 2H), 1.3 (s, 12H)。

【0614】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) における [5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタノール (400 mg、1.26 mmol) と 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-b]ピリダジン (215.28 mg、0.97 mmol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (74.15 mg、0.15 mmol) と K₃PO₄ (410.71 mg、1.93 mmol) との混合物を N₂ のもと 90℃ で 16 時間 攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0~50%~80%) によって精製して固形物として生成物 (160 mg、0.3718 mmol) を得た。

【0615】

純粋ではない生成物 (50 mg) を分取用 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150*25 5 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム / v) - ACN]; B%: 35%~60%, 9 分) によって精製して固形物として生成物 (17.18 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.72 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.67 (d, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.08 分、10~80 AB、純度 100.0%、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 379.1、実測値 379.0。

【0616】

実施例 108: 化合物 116 の合成

10

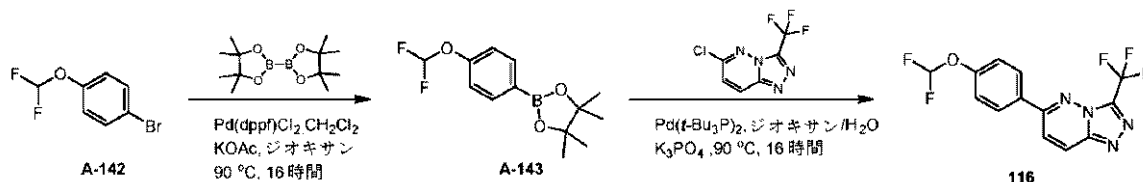
20

30

40

50

【化168】



1, 4-ジオキサン (5 mL) における1-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ) ベンゼン (200 mg、0.90 mmol) と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (683.22 mg、2.69 mmol) とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (146.48 mg、0.18 mmol) とKOAc (176.03 mg、1.79 mmol) との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製し、無色の油として生成物 (300 mg、1.11 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=7.82 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.55 (t, 1H), 1.35 (s, 12H)。

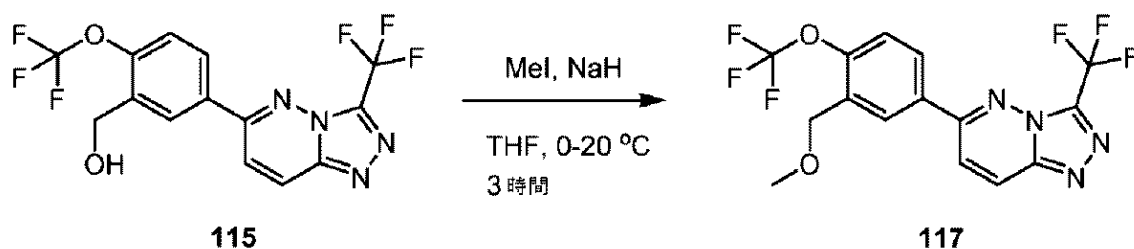
【0617】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (1.5 mL) における2-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (300 mg、1.11 mmol) と6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (100 mg、0.45 mmol) とPd(t-Bu₃P)₂ (45.92 mg、0.09 mmol) とK₃PO₄ (190.78 mg、0.90 mmol) との混合物をN₂のもと90 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL×2) で溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL×2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC (カラム: Phenomenex Gemini, C18, 250×50、10 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]; B%: 53%~63%、8分) によって精製し、固形物として生成物 (62.52 mg、0.19 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.32 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.64 (t, 1H)。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.14分、10~80 AB、純度100.00%、MS ESI C₁₃H₈F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 331.1; 実測値: 330.9。

【0618】

実施例109: 化合物117の合成

【化169】



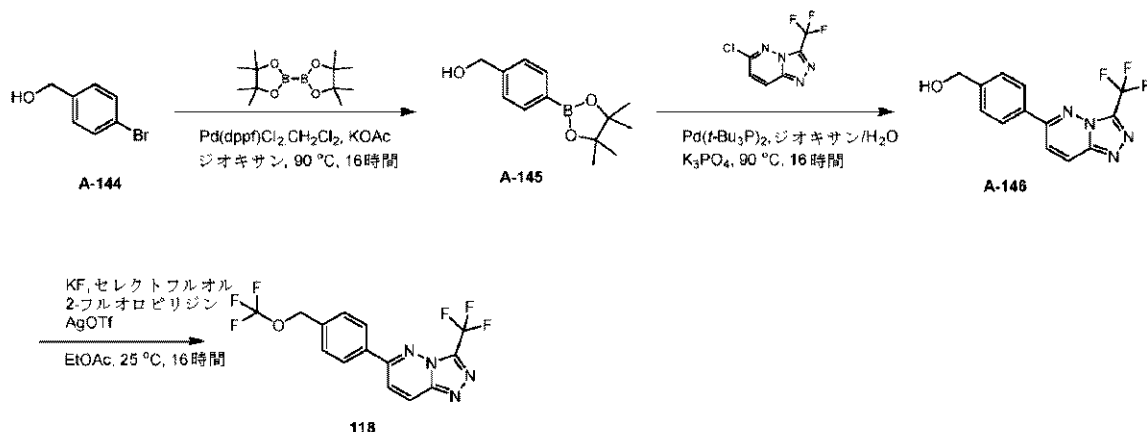
THF (3 mL) における[2-(トリフルオロメトキシ)-5-[3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル] フェニル] メタノール (110 mg、0.29 mmol) の混合物に0 °CでNaH (10.47 mg、0.44 mmol)、次いでMeI (123.84 mg、0.87 mmol) を加え、

次いで混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(40mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC(シリカゲル、PE:EtOAc=3:1)によって精製し、固形物として生成物(28.15mg、0.07mmol)を得た。¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ_H=8.32(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.45(d, 1H), 4.64(s, 2H), 3.53(s, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.18分、10~80AB、純度100.00%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 393.1; 実測値: 393.0。

【0619】

実施例110: 化合物118の合成

【化170】



1, 4-ジオキサン(20mL)における(4-ブロモフェニル)メタノール(1g、5.35mmol)と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(4.07g、16.04mmol)とKOAc(1.05g、10.69mmol)とPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(873.27mg、1.07mmol)との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~50%)によって精製し、油として生成物(1500mg)を得た。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ_H=7.63(d, 2H), 7.32(d, 2H), 5.23(t, 1H), 4.51(d, 2H), 1.29(s, 12H)。

【0620】

1, 4-ジオキサン(60mL)及び水(10mL)における[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノール(1.5g、6.41mmol)と6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン(1g、4.49mmol)とPd(t-Bu₃P)₂(459.25mg、0.90mmol)とK₃PO₄(1.91g、8.99mmol)との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~100%)によって精製して固形物として生成物(670mg、2.28mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.67(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.11(d, 2H), 7.56(d, 2H), 5.39(t, 1H), 4.61(d, 2H)。

【0621】

酢酸エチル(6mL)におけるAgOTf(1309.89mg、5.1mmol)とK

10

20

30

40

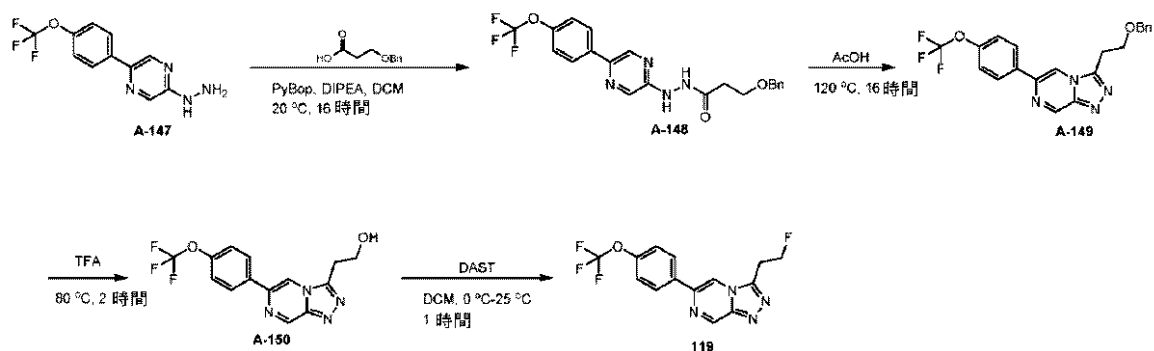
50

F (394.93 mg、6.8 mmol) とセレクトフルオール (903.02 mg、2.55 mmol) と [4- [3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル] フェニル] メタノール (100 mg、0.34 mmol) との混合物に N₂ のもとで 2-フルオロピリジン (494.97 mg、5.1 mmol) とトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (483.26 mg、3.4 mmol) とを加え、次いで混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 2.5 mm、5 μm)、A = H₂O (10 mM の NH₄HCO₃) 及び B = CH₃CN、8 分間かけて 47 ~ 67 % B) によって精製し、純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 3 : 1) によって精製して固形物として生成物 (20.13 mg、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.33 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 5.11 (s, 2H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.38 分、10 ~ 80 AB、純度 100 %、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺ に対する計算値 : 363.1 ; 実測値 : 363.0。

【0622】

実施例 111 : 化合物 119 の合成

【化 171】



DCM (20 mL) における [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] ヒドラジン (1 g、3.7 mmol) と 3-ベンジルオキシプロパン酸 (733.58 mg、4.07 mmol) との混合物に PyBOP (2.89 g、5.55 mmol) と DIPEA (1.94 mL、11.1 mmol) とを加え、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (40 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (4000 mg、9.25 mmol、粗精製) を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.84 分、5 ~ 95 AB、純度 13.49 %、MS ESI C₂₁H₂₀F₃N₄O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 : 433.1 ; 実測値 : 433.1。

【0623】

3-ベンジルオキシ-N'-[5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] プロパンヒドラジド (4000 mg、9.25 mmol) の酢酸 (15 mL) における混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH = 9 に中和し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。次いで合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20 % ~ 100 %) によって精製して固形物として生成物 (600 mg、1.45 mmol) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.86 分、5 ~ 95 AB、純度 26.18 %、MS ESI C₂₁H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 : 414.1 ; 実測値 :

415. 1。

【0624】

3- (2-ベンジルオキシエチル) - 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (520mg、1.25mmol) と TFA (10mL) との混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (30mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH=9 に中和し、EtOAc (25mL×2) で抽出した。次いで合わせた有機相をブライン (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM における MeOH=10%~20%) によって精製して固形物として生成物 (217mg、0.67mmol) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H)。

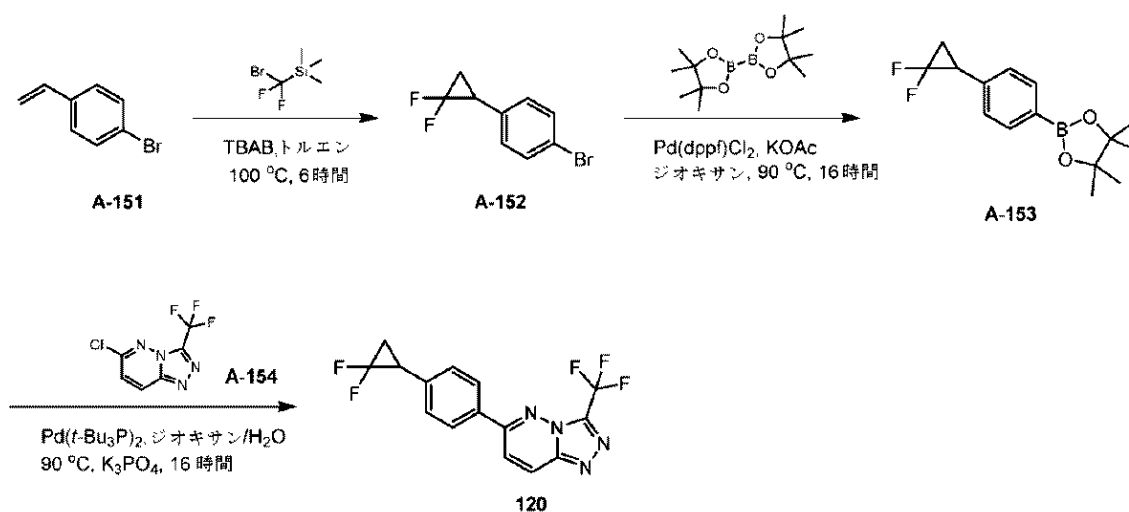
【0625】

2- [6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-3-イル] エタノール (100mg、0.31mmol) の DCM (2mL) 溶液に DAST (497.10mg、3.08mmol) を加えた。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。混合物を H₂O (10mL) で希釈し、EtOAc (20mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc=50%~100%) によって精製して固形物として生成物 (13.80mg、0.04mmol) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.50 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.14-4.74 (m, 2H), 3.80-3.61 (m, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t=1.12 分、10~80AB、純度 98.74%、MS ESI C₁₄H₁₁F₄N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 327.1; 実測値: 326.9。

【0626】

実施例 112: 化合物 120 の合成

【化 172】



トルエン (5mL) における 1-ブromo-4-ビニル-ベンゼン (500mg、2.73mmol) と [ブromo (ジフルオロ) メチル] -トリメチル-シラン (832.15mg、4.1mmol) と TBAB (26.42mg、0.08mmol) との混合物を 110℃で 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (10mL) で希釈し、EtOAc (10mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルで

のフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%~50%）によって精製し、油として生成物（400mg、1.72mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H=7.31–7.27（m, 2H）, 6.93（d, 2H）, 2.53（dt, 1H）, 1.91–1.77（m, 1H）, 1.47–1.39（m, 1H）。

【0627】

1, 4-ジオキサン（20mL）における1-ブromo-4-（2, 2-ジフルオロシクロプロピル）ベンゼン（400mg、1.72mmol）と4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（1.31g、5.15mmol）とPd（dppf）Cl₂（251.17mg、0.34mmol）とKOAc（336.89mg、3.43mmol）との混合物をN₂のもと90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をH₂O（20mL）で希釈し、EtOAc（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PE）によって精製し、油として生成物（450mg、1.61mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H=7.78（d, 2H）, 7.24（d, 2H）, 2.77（dt, 1H）, 1.91–1.78（m, 1H）, 1.72–1.60（m, 1H）, 1.35（s, 12H）。

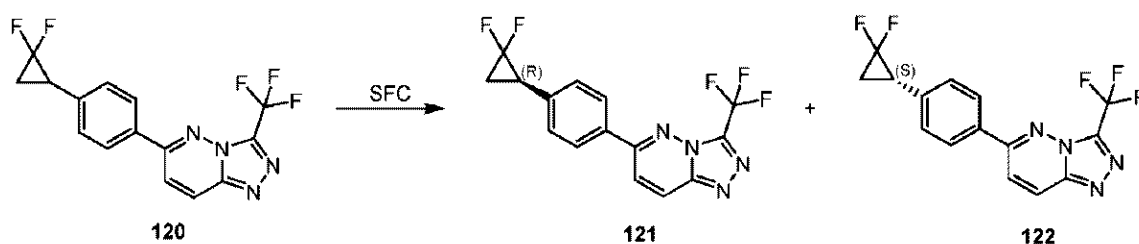
【0628】

1, 4-ジオキサン（20mL）及び水（3mL）における2-〔4-（2, 2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（450mg、1.61mmol）と6-クロロ-3-（トリフルオロメチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン（300mg、1.35mmol）とPd（t-Bu₃P）₂（137.77mg、0.27mmol）とK₃PO₄（572.34mg、2.7mmol）との混合物を90℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を残留物に濃縮した。残留物をH₂O（50mL）で希釈し、EtOAc（50mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%~50%~100%）によって精製し、純粋ではない生成物（180mg）を得た。純粋ではない生成物の一部（40mg）を分取用TLC（シリカゲル、PE:EtOAc=1:1）によって精製して固形物として生成物（9.2mg、0.03mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ _H=8.30（d, 1H）, 8.00（d, 2H）, 7.77（d, 1H）, 7.44（d, 2H）, 2.85（dt, 1H）, 2.02–1.90（m, 1H）, 1.78–1.67（m, 1H）。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.21分、10~80AB、純度100.00%、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺に対する計算値：341.1；実測値：340.8。

【0629】

実施例113：化合物121及び122の合成

【化173】



6-〔4-（2, 2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル〕-3-（トリフルオロメチ

ル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの純粋ではない生成物 (140 mg、0.41 mmol) を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製して生成物 (40 mg) を得た。生成物を SFC によって分析して 2 つのピーク (ピーク 1 : Rt = 3.16 分; ピーク 2 : Rt = 3.32 分) を示した。方法: Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm、移動相: A : CO₂、B : メタノール (0.05 % DEA) 勾配: 5 分間で 5 % から 40 % までの B、そして 40 % で 2.5 分保持し、次いで 5 % の B で 2.5 分; 流速: 2.5 mL / 分; カラム温度: 35 °C。

【0630】

SFC (Chiralpak AD (250 mm × 30 mm、5 μm); A = CO₂ 及び B = メタノール (0.05 % DEA); 38 °C; 50 mL / 分; 40 % B; 10 分実行; 21 の注入、ピーク 1 の Rt = 7.5 分、ピーク 2 の Rt = 8.5 分) によって生成物を精製して固形物として 6 - [4 - [(1R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (SFC におけるピーク 1、Rt = 3.16 分) と、固形物として 6 - [4 - [(1S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (SFC におけるピーク 2 : Rt = 3.32 分) とを得た。

注: エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物 121 (ピーク 1)

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ_H = 8.30 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 2.85 (dt, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H)。

2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS Rt = 1.27 分、10 ~ 80 AB、純度 100.00 %、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 341.1; 実測値: 341.1。

化合物 122 (ピーク 2)

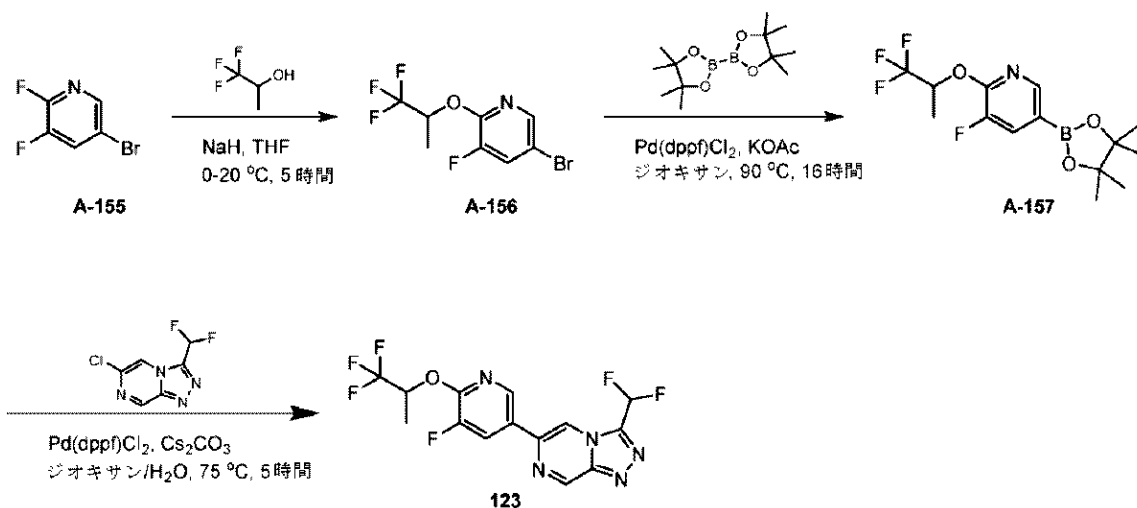
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ_H = 8.22 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 2.78 (dt, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H)。

2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS Rt = 1.27 分、10 ~ 80 AB、純度 98.33 %、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 341.1; 実測値: 341.0。

【0631】

実施例 116: 化合物 123 の合成

【化 174】



NaH (701.32 mg、17.53 mmol) の THF (100 mL) における懸濁液に 0℃ で 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (2 g、17.53 mmol) を加え、混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。次いで混合物に 5-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-ピリジン (3.09 g、15.94 mmol) を加え、混合物を 20℃ でさらに 4 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (15 mL) で反応を止め、混合物を EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製し、無色の油として生成物 (4580 mg、15.90 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.99 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 5.82–5.68 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

【0632】

1, 4-ジオキサン (100 mL) における 5-ブロモ-3-フルオロ-2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) ピリジン (4.58 g、15.9 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (8.08 g、31.8 mmol) と KOAc (3.12 g、31.8 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (1.16 g、1.59 mmol) との混合物を N₂ のもと 90℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (80 mL) で希釈し、EtOAc (160 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製し、油として生成物 (3050 mg、5.66 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.25 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 5.96–5.78 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0633】

1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (4 mL) における 3-フルオロ-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) ピリジン (425.92 mg、1.27 mmol) と 6-クロロ-3- (ジフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (200 mg、0.98 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (107.31 mg、0.15 mmol) と Cs₂CO₃ (637.07 mg、1.96 mmol) との混合物を 75℃ で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0~30%) によって精製し、純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 2.5 mm, 5 μm)、A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN; 8 分間かけて 45~75% B) によって精製して固形物として生成物 (58.12 mg、0.15 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.69 (d, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 6.09–5.98 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS Rt = 1.26 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値: 378.1; 実測値: 378.0。

【0634】

実施例 114: 化合物 124 及び 125 の合成

10

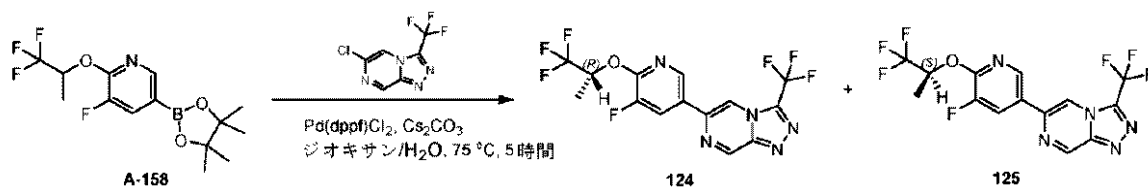
20

30

40

50

【化 175】



1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (4 mL) における 3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) ピリジン (489.34 mg、1.46 mmol) と 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (250 mg、1.12 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (123.29 mg、0.17 mmol) と Cs₂CO₃ (731.94 mg、2.25 mmol) との混合物を 75 °C で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 ~ 20 %) によって精製し、生成物を得た。生成物を SFC によって分析し、2つのピーク (ピーク 1: R_t = 1.90 分; ピーク 2: R_t = 2.02 分) を示した。方法: カラム: Chiralpak OJ-H 150 × 4.6 mm I. D.、5 μm; 移動相: A: CO₂; B: エタノール (0.05 % DEA)、勾配: 5.5 分で 5 % から 40 % までの B、40 % で 3 分間保持し、次いで 5 % の B で 1.5 分間; 流速: 2.5 mL / 分; カラム温度: 40 °C。

【0635】

生成物を SFC (OJ (250 mm × 30 mm、5 μm); A = CO₂ 及び B = EtOH (0.1 % NH₃H₂O); 38 °C; 50 mL / 分; 15 % B; 8 分実行; 25 の注入、ピーク 1 の R_t = 6.48 分、ピーク 2 の R_t = 6.87 分) によって分離し、純粋ではないピーク 1 (30 mg) と純粋ではないピーク 2 (50 mg) を得た。

【0636】

純粋ではないピーク 1 (30 mg) を SFC (OJ (250 mm × 30 mm、5 μm); A = CO₂ 及び B = EtOH (0.1 % NH₃H₂O); 38 °C; 50 mL / 分; 15 % B; 8 分実行; 12 の注入、ピーク 1 の R_t = 6.36 分、ピーク 2 の R_t = 6.72 分) によって精製して固形物として 6-[5-フルオロ-6-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (12.71 mg、0.03 mmol) (SFC におけるピーク 1、R_t = 1.90 分) を得た。

【0637】

純粋ではないピーク 2 (50 mg) を SFC (OJ (250 mm × 30 mm、5 μm); A = CO₂ 及び B = EtOH (0.1 % NH₃H₂O); 38 °C; 50 mL / 分; 15 % B; 8 分実行; 15 の注入、ピーク 1 の R_t = 6.32 分、ピーク 2 の R_t = 6.69 分) によって精製して固形物として 6-[5-フルオロ-6-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (30.36 mg、0.08 mmol) (SFC におけるピーク 2: R_t = 2.02 分) を得た。

注: エナンチオマーは無作為に割り当てた。

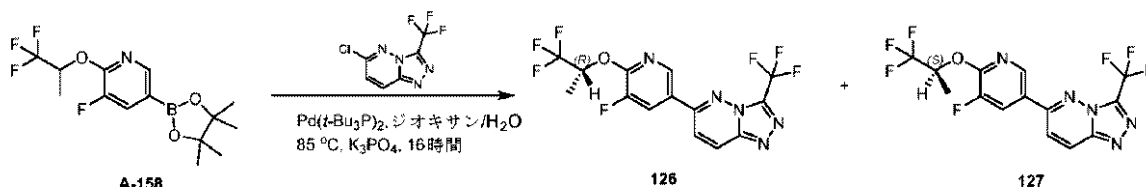
化合物 124 (ピーク 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 6.09–5.98 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.21 分、10 ~ 80 AB、純度 100 %、MS ESI C₁₄H₉F₇N₅O [M+H]⁺ に対する計算値: 396.1; 実測値: 395.

9。

化合物125 (ピーク2) : ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) $\delta_{\text{H}} = 9.78$ (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 6.12–5.93 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_{\text{t}} = 1.21$ 分、10~80 AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 396.1; 実測値: 396.0。
【0638】

実施例115: 化合物126及び127の合成

【化176】



1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) における3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)ピリジン (391.47 mg、1.17 mmol) と6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン (200 mg、0.90 mmol) と K_3PO_4 (381.56 mg、1.8 mmol) と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (68.89 mg、0.13 mmol) との混合物を85°Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC (Waters Xbridge (150 mm $\times$ 25 mm, 5 μm)、 $\text{A} = \text{H}_2\text{O}$ (0.05% NH_4OH) 及び $\text{B} = \text{CH}_3\text{CN}$; 7分間かけて57~87%B) によって精製し、生成物を得た。生成物をSFCによって分析し、2つのピーク (ピーク1: $R_{\text{t}} = 4.80$ 分、ピーク2: $R_{\text{t}} = 4.89$ 分) を示した。方法: カラム: Chiralpak OD-H 150 $\times$ 4.6 mm I.D., 5 μm ; 移動相: A: CO_2 ; B: IPA (0.05% DEA)、勾配: 5.5分で5%から40%までのB、40%で3分間保持し、次いで5%のBで1.5分; 流速: 2.5 mL/分; カラム温度: 40°C。
【0639】

生成物をSFC (OD (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μm); $\text{A} = \text{CO}_2$ 及び $\text{B} = \text{IPA}$ (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 60 mL/分; 25%B; 12分実行; 35の注入、ピーク1の $R_{\text{t}} = 10.5$ 分、ピーク2の $R_{\text{t}} = 10.9$ 分) によって精製し、固形物としての6-[5-フルオロ-6-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン (23.12 mg、0.06 mmol) (SFCにおけるピーク1、 $R_{\text{t}} = 4.80$ 分) と純粋ではない生成物ピーク2 (30 mg) とを得た。

【0640】

純粋ではない生成物ピーク2 (30 mg) をSFC (OD (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μm); $\text{A} = \text{CO}_2$ 及び $\text{B} = \text{IPA}$ (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 60 mL/分; 20%B; 13分実行; 10の注入、ピーク1の $R_{\text{t}} = 10.7$ 分、ピーク2の $R_{\text{t}} = 11.0$ 分) によって精製し、固形物として6-[5-フルオロ-6-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン (13.73 mg、0.03 mmol) (SFCにおけるピーク2: $R_{\text{t}} = 4.89$ 分) を得た。

注: エナンチオマーは無作為に割り当てた。

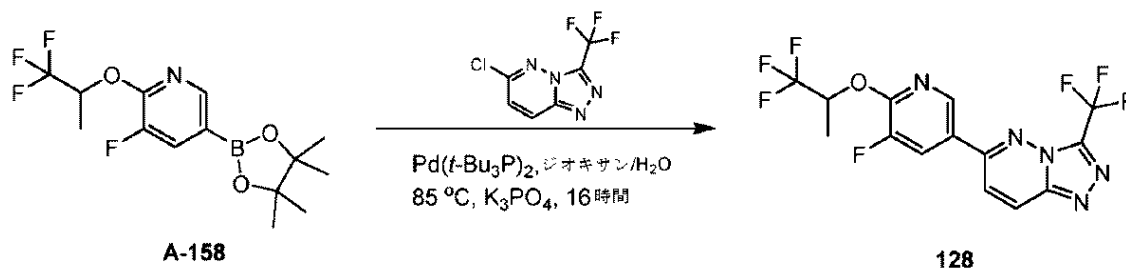
化合物126 (ピーク1) : ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) $\delta_{\text{H}} = 8.7$

4 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 6.07–5.98 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.29$ 分、10~80AB、純度98.45%、MS ESI $C_{14}H_9F_7N_5O$ [M+H]⁺に対する計算値: 396.1; 実測値: 395.8。

化合物127 (ピーク2): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) $\delta_H = 8.82$ (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.14–6.03 (m, 1H), 1.56 (d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.35$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $C_{14}H_9F_7N_5O$ [M+H]⁺に対する計算値: 396.1; 実測値: 396.0。
【0641】

実施例116: 化合物128の合成

【化177】



1, 4-ジオキサソ (4 mL) 及び水 (1 mL) における3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) ピリジン (97.87 mg、0.29 mmol) と6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (50 mg、0.22 mmol) とPd (t-Bu₃P)₂ (17.22 mg、0.03 mmol) とK₃PO₄ (95.39 mg、0.45 mmol) との混合物をN₂のもと85℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC (Waters Xbridge (150 mm×25 mm、5 μm); A: H₂O (0.05% NH₄OH) 及びB=CH₃CN; 7分間かけて55~85% B) によって精製して固形物として生成物 (36.45 mg、0.09 mmol) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) $\delta_H = 8.81$ (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.10–6.02 (m, 1H), 1.56 (d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.20$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $C_{14}H_9F_7N_5O$ [M+H]⁺に対する計算値: 396.1; 実測値: 396.0。
【0642】

実施例117: 化合物129及び130の合成

10

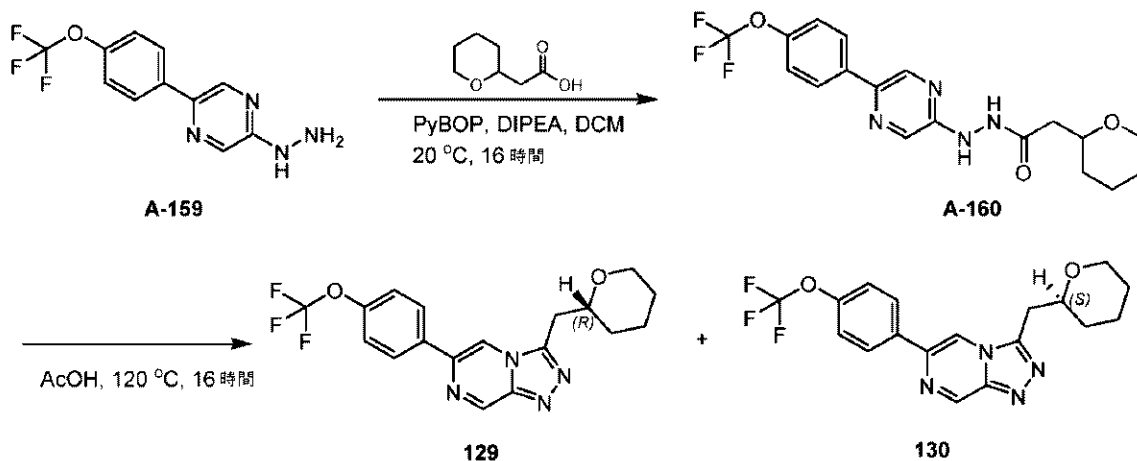
20

30

40

50

【化 1 7 8】



DCM (20 mL) における 2-テトラヒドロピラン-2-イル酢酸 (205.42 mg、1.42 mmol) と DIPEA (0.68 mL、3.89 mmol) と PyBOP (1.01 g、1.94 mmol) との混合物に [5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]ヒドラジン (350 mg、1.3 mmol) を加え、混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl (80 mL) で希釈し、DCM (80 mL × 2) によって抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して粗生成物 (800 mg) を得た。精製することなく粗生成物をそのまま次の工程に使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.84 分、5~95 AB、純度 43.38%、MS ESI C₁₈H₂₀F₃N₄O₃ [M+H]⁺ に対する計算値: 397.1; 実測値: 396.9。

【0643】

2-テトラヒドロピラン-2-イル-N'-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]アセトヒドラジド (800 mg、2.02 mmol) の酢酸 (6 mL) における混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、EtOAc (10 mL) で希釈し、1 N の NaHCO₃ で pH = 8~9 に塩基性化し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20%~50%~100%) によって精製して固形物として生成物 (200 mg、0.53 mmol) を得た。生成物を SFC によって分析して 2 つのピーク (ピーク 1: R_t = 3.40 分; ピーク 2: R_t = 3.48 分) を示した。方法: (カラム: Chiralcel OD-3 150 mm × 4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: A: CO₂ B: エタノール (0.05% DEA)、勾配: 5 分で 5% から 40% までの B、そして 40% で 2.5 分間保持し、次いで 5% の B で 2.5 分; 流速: 2.5 mL/分; カラム温度: 35 °C)。

【0644】

生成物を SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm × 30 mm, 5 μm); A = CO₂ 及び B = EtOH (0.1% NH₃H₂O); 38 °C; 60 mL/分; 25% B; 8 分実行; 6 の注入、ピーク 1 の R_t = 5.40 分、ピーク 2 の R_t = 6.20 分) によって精製し、3-[[(2R)-テトラヒドロピラン-2-イル]メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (77.43 mg、0.20 mmol) (SFC におけるピーク 1、R_t = 3.40 分) と、3-[[(2S)-テトラヒドロピラン-2-イル]メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (86.11 mg、0.23 mmol) (SFC におけるピーク 2、R_t = 3.68 分) とを得た。

注：エナンチオマーは無作為に割り当てた。

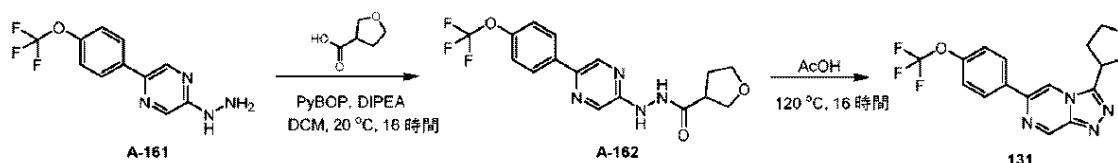
化合物129（ピーク1）：¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆+D₂O）δ_H=9.39（s，1H），8.92（s，1H），8.15（d，2H），7.50（d，2H），3.79-3.70（m，2H），3.42-3.31（m，2H），3.30-3.2（m，1H），1.78-1.66（m，2H），1.51-1.26（m，4H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.19分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：379.1；実測値：379.1。

化合物130（ピーク2）：¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆+D₂O）δ_H=9.37（s，1H），8.86（s，1H），8.12（d，2H），7.48（d，2H），3.81-3.66（m，2H），3.40-3.28（m，2H），3.29-3.21（m，1H），1.78-1.65（m，2H），1.46-1.27（m，4H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.17分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：379.1；実測値：379.1。

【0645】

実施例118：化合物131の合成

【化179】



DCM（10mL）における[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]ヒドラジン（200mg、0.74mmol）とPyBOP（0.58g、1.11mmol）とテトラヒドロフラン-2-カルボン酸（103.14mg、0.89mmol）とDIPEA（0.39mL、2.22mmol）との混合物を20℃で16時間攪拌し、茶色の混合物を得た。混合物をH₂O（10mL）で希釈し、DCM（10mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物（300mg、0.78mmol）を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.75分、5~95AB、純度42.43%、MS ESI C₁₆H₁₆F₃N₄O₃ [M+H]⁺に対する計算値：369.1；実測値369.0。

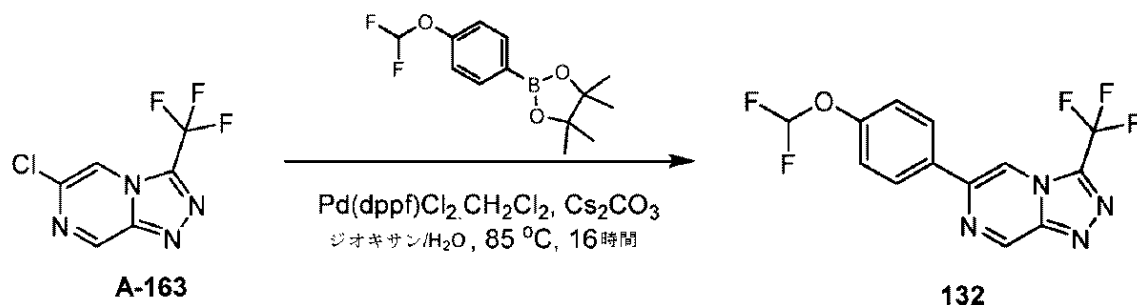
【0646】

N'-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]テトラヒドロフラン-3-カルボヒドラジド（250mg、0.68mmol）の酢酸（10mL）における混合物を120℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、飽和NaHCO₃（10mL）で反応を止め、混合物をEtOAc（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0~70%~100%）によって精製して固形物として生成物（22.57mg、62.7μmol）を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ_H=9.43（d，1H），8.36（d，1H），8.00（d，2H），7.38（d，2H），4.33-4.22（m，3H），4.15-3.97（m，2H），2.66-2.53（m，1H），2.51-2.38（m，1H）。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.05分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₆H₁₄F₃N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：351.1；実測値：351.0。

【0647】

実施例119：化合物132の合成

【化180】



10

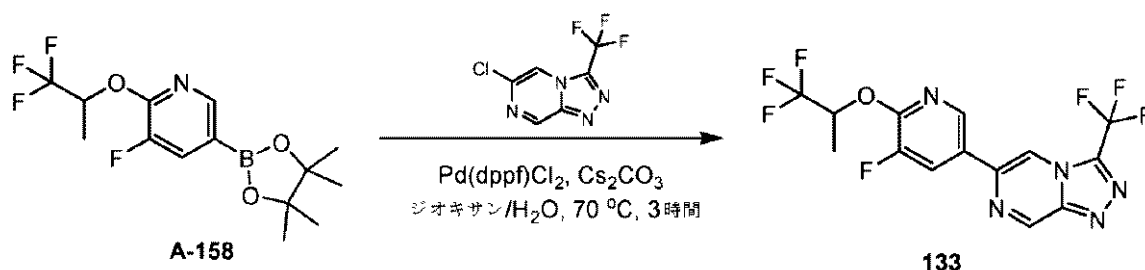
1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) における6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (100 mg、0.45 mmol) と2-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (133.49 mg、0.49 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (49.31 mg、0.07 mmol) と Cs₂CO₃ (292.77 mg、0.9 mmol) との混合物を85 °Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc=0%~15%~25%~50%) によって精製して固形物として生成物 (36.9 mg、0.11 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H=9.76 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.57-7.16 (m, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.09分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₃H₈F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 331.1; 実測値: 330.9。

20

【0648】

実施例120: 化合物133の合成

【化181】



30

1, 4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) における3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) ピリジン (180.68 mg、0.54 mmol) と6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (80 mg、0.36 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (39.45 mg、0.05 mmol) と Cs₂CO₃ (234.22 mg、0.72 mmol) との混合物をN₂のもと70 °Cで3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE: EtOAc=4:1) によって精製して生成物 (47.38 mg、0.12 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H=9.78 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.

40

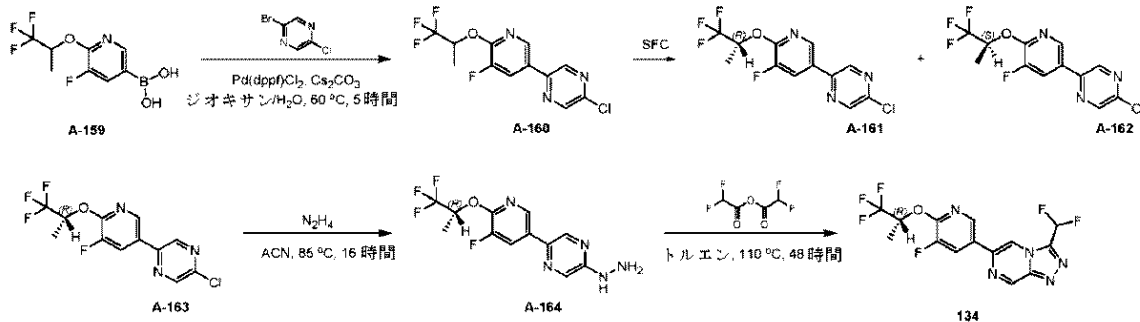
50

6.4 (dd, 1H), 6.10–5.92 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.20$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $C_{14}H_9F_7N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 396.1; 実測値: 396.0。

【0649】

実施例121: 化合物134の合成

【化182】



1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (1 mL) における2-ブromo-5-クロロピラジン (229.4 mg、1.19 mmol) と [5-フルオロ-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-ピリジル] ボロン酸 (300 mg、1.19 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (130.16 mg、0.18 mmol) と Cs₂CO₃ (772.77 mg、2.37 mmol) との混合物をN₂のもと60°Cで5時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、混合物をEtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL×2) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0%~1%~3%) によって精製して固形物として生成物 (210 mg、0.64 mmol) を得た。

生成物をSFCによって分析し、2つのピーク (ピーク1: $R_t = 2.02$ 分; ピーク2: $R_t = 2.28$ 分) を示した。

方法: カラム: Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D、3 µm; 移動相: A: CO₂; B: エタノール (0.05% DEA)、勾配: 5分で5%から40%までのB、そして40%で2.5分保持し、次いで、5%のBで2.5分; 流速: 2.5 mL/分; カラム温度: 35°C。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) $\delta_H = 8.77$ (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 5.95–5.85 (m, 1H), 1.63–1.48 (m, 3H)。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 0.92$ 分、5~95AB、純度98.54%、MS ESI $C_{12}H_9ClF_4N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 322.0; 実測値: 321.9。

【0650】

2-クロロ-5-[5-フルオロ-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-3-ピリジル] ピラジン (150 mg、0.46 mmol) をSFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 µm); A=CO₂ 及び B=EtOH (0.1% NH₃H₂O); 38°C; 50 mL/分; 15% B; 8.8分実行; 15の注入、ピーク1の $R_t = 6.27$ 分、ピーク2の $R_t = 7.28$ 分) によって精製し、固形物としての2-クロロ-5-[5-フルオロ-6-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル] ピラジン (70 mg、0.21 mmol) (SFCにおけるピーク1、 $R_t = 2.02$ 分) と、固形物としての2-クロロ-5-[5-フルオロ-6-[(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル] ピラジン (70 mg、0.22 mmol) (SFCにおける

ピーク 2、 $R_t = 2.28$ 分) とを得た。

注：エナンチオマーは無作為に割り当てた。

2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.27$ 分、10~80 AB、純度 98.05%、MS ESI $C_{12}H_9ClF_4N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：322.0；実測値：321.9。

2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.25$ 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{12}H_9ClF_4N_3O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：322.0；実測値：321.9。

【0651】

MeCN (5 mL) における 2-クロロ-5-[5-フルオロ-6-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]ピラジン (70 mg、0.22 mmol) とヒドラジン (139.5 mg、4.35 mmol) との混合物を 85 °C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して、固形物として粗生成物 (65 mg、0.20 mmol) を得、さらに精製することなくそれをそのまま使用した。

1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.72$ 分、5~95 AB、純度 67.77%、MS ESI $C_{12}H_{12}F_4N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：318.1；実測値：317.9。

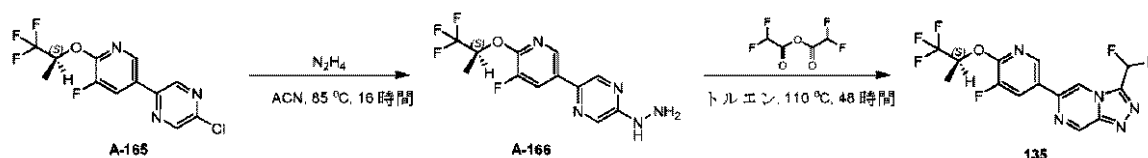
【0652】

[5-[5-フルオロ-6-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]ピラジン-2-イル]ヒドラジン (65 mg、0.20 mmol) のトルエン (3 mL) における混合物に 2,2-ジフルオロ酢酸 (2,2-ジフルオロアセチル) (71.32 mg、0.41 mmol) を加え、次いで混合物を 110 °C で 48 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE:EtOAc = 4:1) によって精製して固形物として生成物 (46 mg、0.12 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta_H = 9.69$ (d, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 6.10–5.95 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.21$ 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{14}H_{10}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：378.1；実測値：377.9。

【0653】

実施例 122：化合物 135 の合成

【化 183】



MeCN (5 mL) における 2-クロロ-5-[5-フルオロ-6-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]ピラジン (70 mg、0.22 mmol) とヒドラジン (139.5 mg、4.35 mmol) との混合物を 85 °C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して固形物として粗生成物 (65 mg、0.20 mmol) を得、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.71$ 分、5~95 AB、純度 75.34%、MS ESI $C_{12}H_{12}F_4N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：318.1；実測値：317.9。

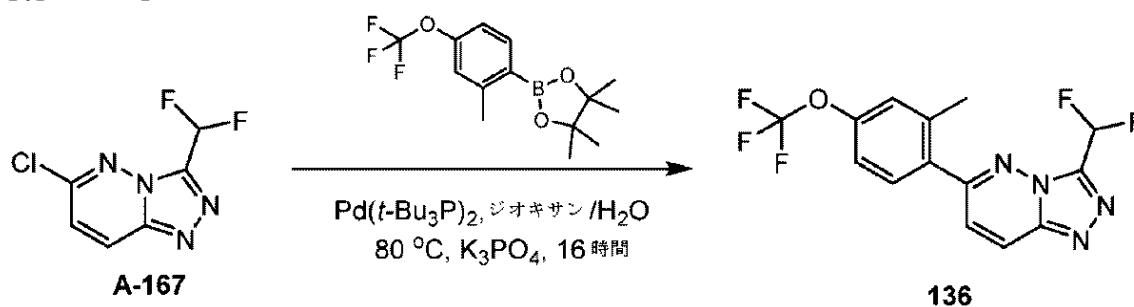
【0654】

〔5-〔5-フルオロ-6-〔(1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ〕-3-ピリジル〕ピラジン-2-イル〕ヒドラジン(65mg、0.20mmol)のトルエン(3mL)における混合に2,2-ジフルオロ酢酸(2,2-ジフルオロアセチル)(71.32mg、0.41mmol)を加え、次いで混合物を110℃で48時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O(20mL)で希釈し、混合物をEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(10mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC(シリカゲル、PE:EtOAc=4:1)によって精製して固形物として生成物(48mg、0.13mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ_H=9.69(d, 1H), 9.28(d, 1H), 8.78(d, 1H), 8.52(dd, 1H), 7.80(t, 1H), 6.10-5.94(m, 1H), 1.55(d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.20分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O[M+H]⁺に対する計算値:378.1;実測値:378.0。

【0655】

実施例123:化合物136の合成

【化184】



1,4-ジオキサン(5mL)及び水(0.50mL)における6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-*b*〕ピリダジン(100mg、0.49mmol)と4,4,5,5-テトラメチル-2-〔2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-1,3,2-ジオキサボロラン(177.22mg、0.59mmol)とK₃PO₄(207.57mg、0.98mmol)とPd(*t*-Bu₃P)₂(37.47mg、0.07mmol)との混合物をN₂のもと80℃で16時間撹拌し、懸濁液を得た。混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮して残留物を得た。残留物をEtOAc(20mL)に再溶解し、水(10mL×2)及びブライン(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=10%~30%~50%)によって精製して固形物として生成物(87.09mg、0.25mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD-*d*₄) δ_H=8.41(d, 1H), 7.75-7.64(m, 2H), 7.61-7.29(m, 3H), 2.51(s, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.13分、10~80AB、純度98.84%、MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O[M+H]⁺に対する計算値:345.1;実測値:344.9。

【0656】

実施例124:化合物137の合成

10

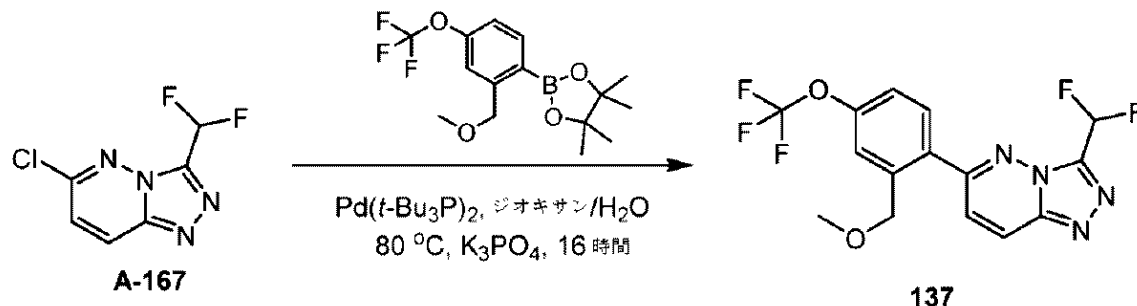
20

30

40

50

【化 1 8 5】

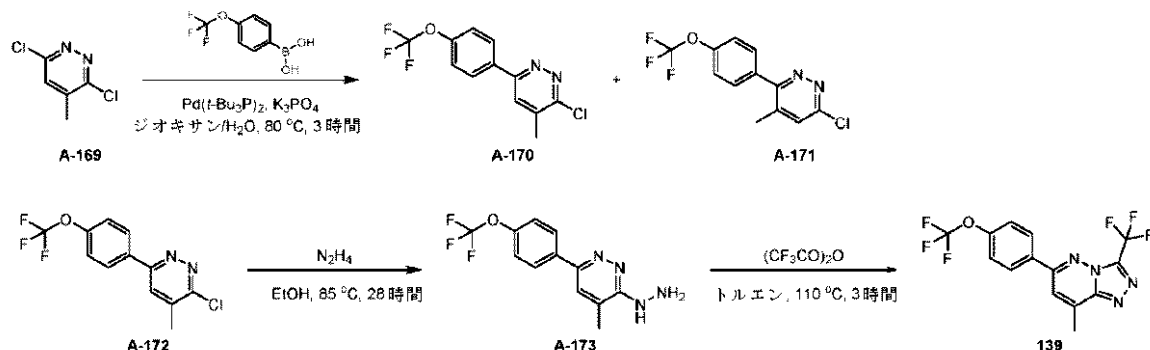


9 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta_{\text{H}} = 9.67$ (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.58–7.16 (m, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.02$ 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 313.1; 実測値: 312.9。

【0658】

実施例 126: 化合物 139 の合成

【化 187】



1, 4-ジオキサン (80 mL) 及び水 (15 mL) における 3, 6-ジクロロ-4-メチル-ピリダジン (1.4 g、8.59 mmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (1.65 g、8.01 mmol) と Pd(t-Bu₃P)₂ (265 mg、0.52 mmol) と K₃PO₄ (3.1 g、14.6 mmol) との混合物を N₂ のもと 80 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0%~4%~8%) によって精製して固形物としての純粋ではない 3-クロロ-4-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン (1400 mg、2.23 mmol) と、固形物としての 6-クロロ-4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン (600 mg、1.87 mmol) とを得た。

3-クロロ-4-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン; 4.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 2.68$ 分、10~80 AB、純度 46.02%、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 289.0; 実測値: 288.9。

6-クロロ-4-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta_{\text{H}} = 8.62$ (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, 2H), 2.40 (s, 3H)。4.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 2.54$ 分、10~80 AB、純度 89.88%、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 289.0; 実測値: 288.9。

【0659】

3-クロロ-4-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン (700 mg、2.43 mmol) のエタノール (20 mL) における混合物にヒドラジン (2.33 g、72.75 mmol) を加え、次いで混合物を 85 °C で 28 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して固形物として粗生成物 (680 mg、2.39 mmol) を得たが、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.71$ 分、5~95 AB、純度 21.62%、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 285.1; 実測値: 2

84.9。

【0660】

〔4-メチル-6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕ピリダジン-3-イル〕ヒドラジン(680mg、2.39mmol)のトルエン(15mL)における混合物に2,2,2-トリフルオロ酢酸(2,2,2-トリフルオロアセチル)(1.0g、4.78mmol)を加え、次いで混合物を110℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O(20mL)及び飽和Na₂HCO₃(10mL)で希釈し、混合物をEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~25%~50%)によって精製して固形物として純粋ではない生成物(310mg、0.43mmol)を得た。

10

【0661】

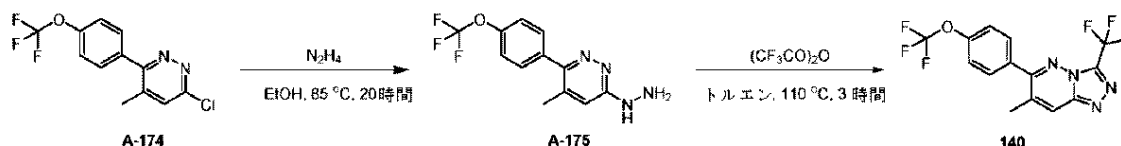
純粋ではない生成物(80mg、0.22mmol)を分取用HPLC[Waters Xbridge(150mm×25mm、5μm); A=H₂O(0.05%NH₄OH)及びB=CH₃CN; 7分間かけて55~85%B]によって精製して固形物として生成物(27.05mg、74.7μmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.07(d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.42(d, 2H), 2.88(d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.23分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺に対する計算値: 363.1; 実測値: 363.0。

20

【0662】

実施例127: 化合物140の合成

【化188】



30

6-クロロ-4-メチル-3-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕ピリダジン(300mg、1.04mmol)のエタノール(10mL)における混合物にヒドラジン(666.2mg、20.79mmol)を加え、次いで混合物を85℃で20時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して固形物として粗生成物(290mg、0.73mmol)を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.70分、5~95AB、純度71.37%、MS ESI C₁₂H₁₂F₃N₄O[M+H]⁺に対する計算値: 285.1; 実測値: 284.9。

【0663】

〔5-メチル-6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕ピリダジン-3-イル〕ヒドラジン(290mg、1.02mmol)のトルエン(10mL)における混合物に2,2,2-トリフルオロ酢酸(2,2,2-トリフルオロアセチル)(428.57mg、2.04mmol)を加え、次いで混合物を110℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O(20mL)及び飽和Na₂CO₃(10mL)で希釈し、混合物をEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~25%~50%)によって精製して固形物として生成物(220mg、0.59mmol)を得た。

40

【0664】

純粋ではない生成物(50mg、0.14mmol)をi-Pr₂O(2mL)から粉末

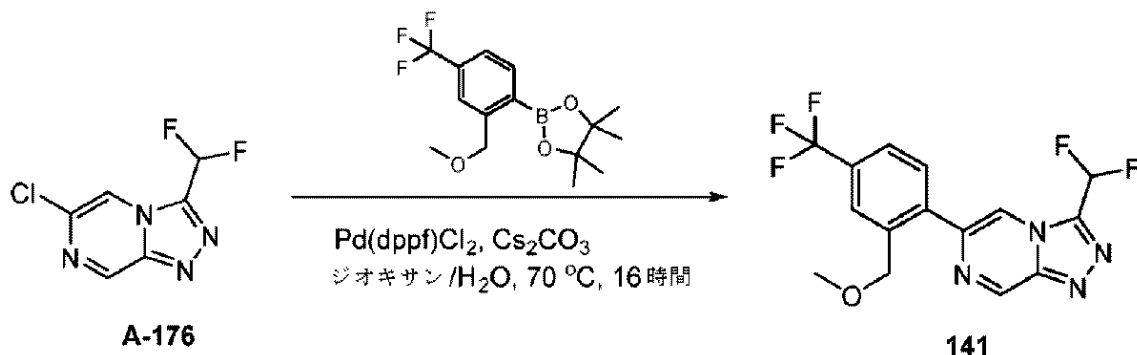
50

化し、オーブンで乾燥させて固形物として純粋な生成物 (32.72 mg、90.3 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.09 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 2.46 (d, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.25分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 363.1; 実測値: 363.1。

【0665】

実施例128: 化合物141の合成

【化189】

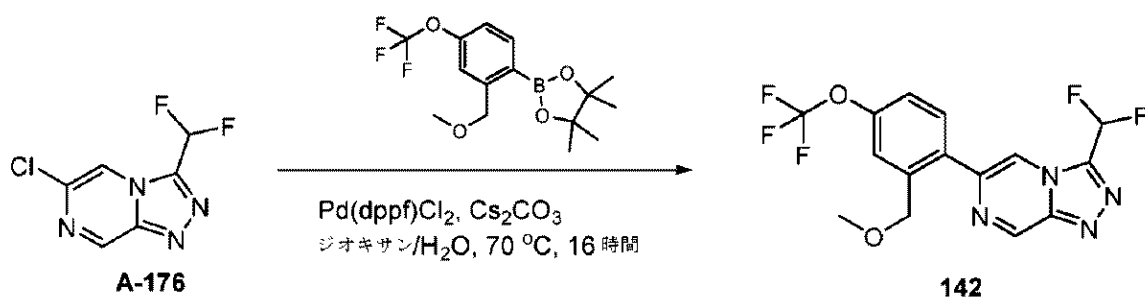


1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (100 mg、0.49 mmol) と2-[2-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (185.44 mg、0.59 mmol) とCs₂CO₃ (318.54 mg、0.98 mmol) とPd(dppf)Cl₂ (53.65 mg、0.07 mmol) との混合物をN₂のもと70 °Cで16時間撹拌した。室温に冷却した後、懸濁液をEtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出した。合わせた濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 70%~100%) によって精製して固形物として生成物 (88.81 mg、0.25 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ_H = 9.65 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 7.95-7.65 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 3.30 (s, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.08分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 359.1; 実測値: 359.0。

【0666】

実施例129: 化合物142の合成

【化190】



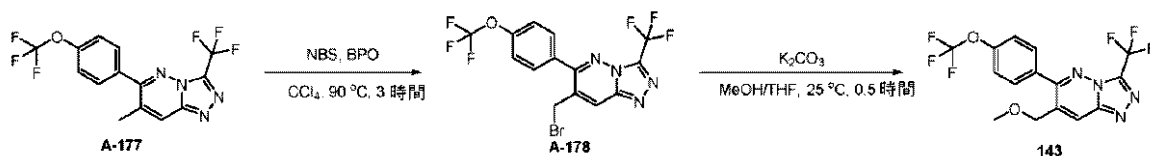
1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (100 mg、0.49 mmol) と2-[2-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (194.83 m

g、0.59 mmol)とCs₂CO₃ (318.54 mg、0.98 mmol)とPd(dppf)Cl₂ (53.65 mg、0.07 mmol)との混合物をN₂のもと70℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、懸濁液をEtOAc (10 mL)で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL)によって溶出した。合わせた濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 70%~100%)によって精製して固形物として生成物 (48.50 mg、0.13 mmol)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ_H = 9.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.81–7.52 (m, 2H), 7.50–7.38 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.24 (s, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.10分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 375.1; 実測値: 375.0。

【0667】

実施例130: 化合物143の合成

【化191】



四塩化炭素 (5 mL) における7-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (150 mg、0.41 mmol)とNBS (110.55 mg、0.62 mmol)との混合物に90℃でBPO (100.31 mg、0.41 mmol)を加え、次いで混合物を90℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O (20 mL)で希釈し、混合物をEtOAc (30 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)及びブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC (シリカゲル、PE:EtOAc = 2:1)によって精製して固形物として純粋ではない生成物 (85 mg、0.17 mmol)を得た。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.28分、10~80 AB、純度90.79%、MS ESI C₁₄H₈BrF₆N₄ [M+H+2]⁺に対する計算値: 443.0; 実測値: 443.1。

【0668】

THF (3 mL) 及びメタノール (3 mL) における7-(ブロモメチル)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (80 mg、0.18 mmol)とK₂CO₃ (50.13 mg、0.36 mmol)との混合物を25℃で0.5時間攪拌した。飽和NH₄Cl (10 mL)で混合物の反応を止め、EtOAc (30 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC (シリカゲル、PE:EtOAc = 2:1)によって精製して固形物として生成物 (29.75 mg、75.8 μmol)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.42 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.49 (s, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.17分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 393.1; 実測値: 393.0。

【0669】

実施例131: 化合物144の合成

10

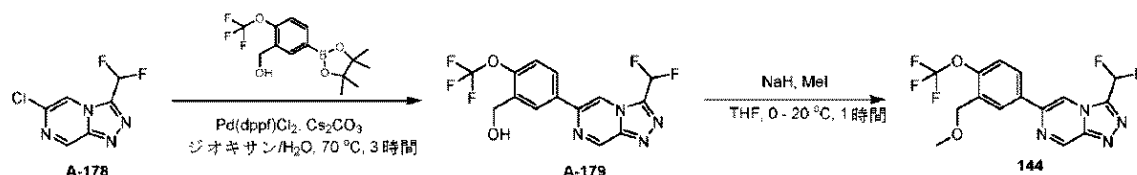
20

30

40

50

【化192】



1, 4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.50 mL) における6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (100 mg、0.49 mmol) と [5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] メタノール (233.26 mg、0.73 mmol) と Cs₂CO₃ (318.54 mg、0.98 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (53.65 mg、0.07 mmol) との混合物を N₂ のもと 70 °C で 3 時間攪拌し、懸濁液を得た。混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を EtOAc (20 mL) に再溶解し、水 (10 mL × 2)、ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 10% ~ 30% ~ 50%) によって精製して固形物として生成物 (90 mg、0.24 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.69 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.51 (dd, 1H), 5.54 (t, 1H), 4.66 (d, 2H)。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.76 分、5 ~ 95 AB、純度 97.04%、MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 361.1; 実測値: 361.0。

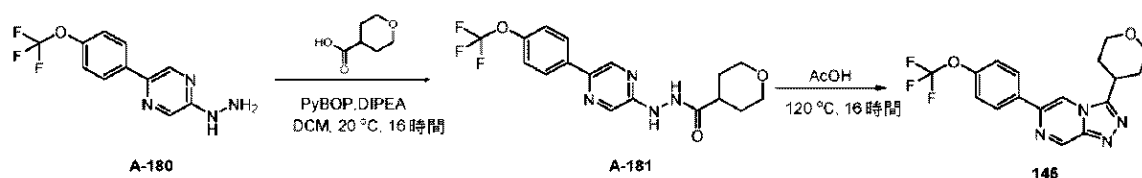
【0670】

[5-[3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル]-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] メタノール (80 mg、0.22 mmol) の THF (3 mL) における混合物に 0 °C で NaH (13.32 mg、0.33 mmol) を加えた。混合物にヨードメタン (94.56 mg、0.67 mmol) を加えた。得られた混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) を加えた。得られた混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。分離の後、合わせた有機相を水 (20 mL × 2)、ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 10% ~ 20%) によって精製して固形物として生成物 (42.34 mg、113.1 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.69 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.12 分 10 ~ 80 AB、純度 100.00%、MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 375.1; 実測値: 375.0。

【0671】

実施例 132: 化合物 145 の合成

【化193】



10

20

30

40

50

DCM (3 mL) における [5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] ヒドラジン (100 mg、0.37 mmol) と PyBOP (0.29 g、0.56 mmol) との混合物に テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 (48.16 mg、0.37 mmol) と DIPEA (0.19 mL、1.11 mmol) とを加えた。反応混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (15 mL × 2) で希釈し、CH₂Cl₂ (20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物 (290 mg、0.55 mmol) を得た。粗生成物を精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.76 分、5~95 AB、純度 72.15%、MS ESI C₁₇H₁₈F₃N₄O₃ [M+H]⁺ に対する計算値: 383.1; 実測値: 383.0。

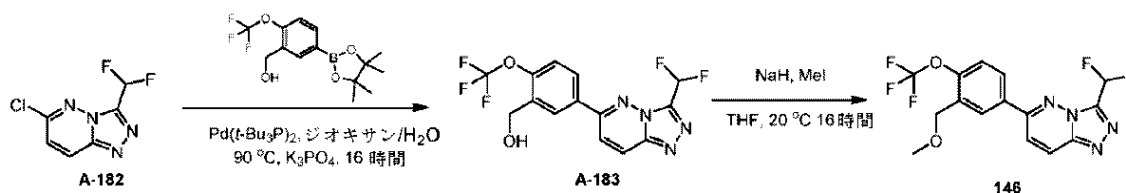
【0672】

N'-[5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] テトラヒドロピラン-4-カルボヒドラジド (290 mg、0.76 mmol) の酢酸 (8 mL) における混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH = 9 に中和し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 50%~100%) によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE:EA = 1:7) によって精製して固形物として生成物 (28.60 mg、0.08 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H = 9.48 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 4H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.08 分、10~80 AB、純度 96.37%、MS ESI C₁₇H₁₆F₃N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 365.1; 実測値: 365.1。

【0673】

実施例 133: 化合物 146 の合成

【化 194】



水 (0.2 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (2 mL) における 6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (100 mg、0.49 mmol) と [5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] メタノール (155.50 mg、0.49 mmol) と Pd (t-Bu₃P)₂ (37.47 mg、0.07 mmol) と K₃PO₄ (207.57 mg、0.98 mmol) との混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、懸濁液を EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出した。合わせた濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20%~70%~100%) によって精製して固形物として生成物 (55 mg、0.15 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H = 8.63 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.67 (d

, 2 H)。

【0674】

【5- [3- (ジフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル] -2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] メタノール (45 mg、0.12 mmol) の THF (2 mL) における混合物に 0℃ で NaH (6 mg、0.15 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いでヨードメタン (53.19 mg、0.37 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌し、茶色の混合物を得た。混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、HCl で pH=3 に中和し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。次いで合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を i-Pr₂O (5 mL) から粉末化させて固形物として生成物 (20.93 mg、0.05 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ_H=8.57 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91-7.58 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.37 (s, 3H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t=1.13 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 375.1; 実測値: 375.0。

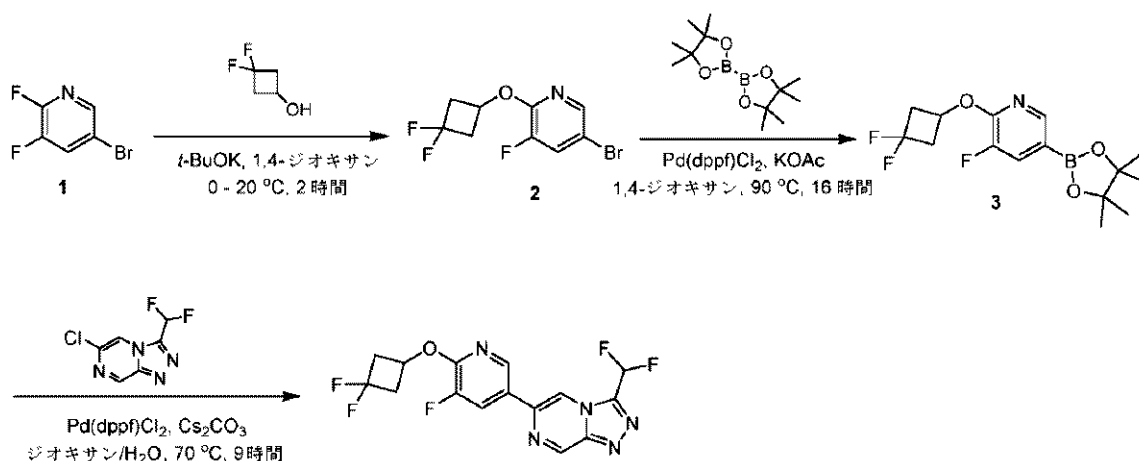
10

【0675】

実施例 134: 化合物 147 の合成

【化 195】

20



30

1, 4-ジオキサン (10 mL) における 5-ブromo-2, 3-ジフルオロピリジン (750 mg、3.87 mmol) と 3, 3-ジフルオロシクロブタノール (501.5 mg、4.64 mmol) との混合物に 0℃ 未満で t-BuOK (867.69 mg、7.73 mmol) を加えた。次いで混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (10 mL) で反応を止め、混合物を EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製して無色の油として生成物 (930 mg、3.29 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=7.98 (d, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 5.21-5.09 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 2H)。

40

【0676】

1, 4-ジオキサン (20 mL) における 5-ブromo-2- (3, 3-ジフルオロシクロブトキシ) -3-フルオロピリジン (930 mg、3.3 mmol) と 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.5 g、9.89 mmol) と KOA

50

c (647.17 mg、6.59 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (361.88 mg、0.49 mmol) との混合物を N₂ のもと 90℃ で 16 時間攪拌し、懸濁液を得た。混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を EtOAc (50 mL) に再溶解し、水 (30 mL × 2)、ブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 3%) によって精製して固形物として生成物 (1000 mg、3.03 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.25 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 5.32–5.16 (m, 1H), 3.23–3.07 (m, 2H), 2.88–2.71 (m, 2H), 1.34 (s, 12H)。

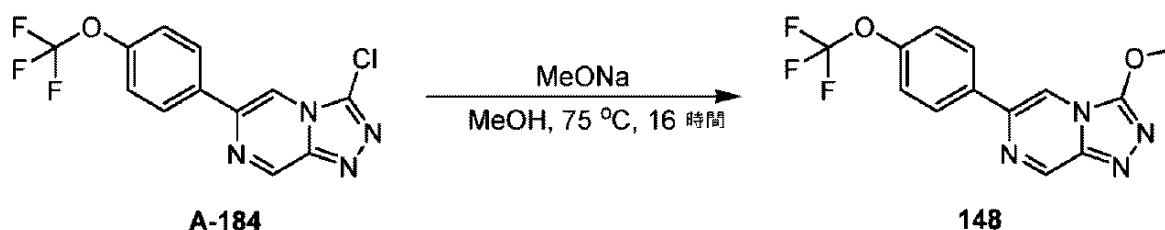
【0677】

1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.50 mL) における 6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (100 mg、0.49 mmol) と 2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (241.34 mg、0.73 mmol) と Cs₂CO₃ (318.54 mg、0.98 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (53.65 mg、0.07 mmol) との混合物を N₂ のもと 70℃ で 9 時間攪拌し、懸濁液を得た。混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を EtOAc (20 mL) に再溶解し、水 (10 mL × 2)、ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 10% ~ 30% ~ 50%) によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 HPLC [Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm); A = H₂O (10 mM の NH₄HCO₃) 及び B = CH₃CN; 6 分間かけて 40 ~ 70% B] によってまた精製して固形物として生成物 (108.25 mg、291.6 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.68 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 5.35–5.20 (m, 1H), 3.29–3.15 (m, 2H), 2.92–2.79 (m, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.16 分、10 ~ 80 AB、純度 98.90%、MS ESI C₁₅H₁₁F₅N₅O [M+H]⁺ に対する計算値: 372.1; 実測値: 372.1。

【0678】

実施例 135: 化合物 148 の合成

【化 196】



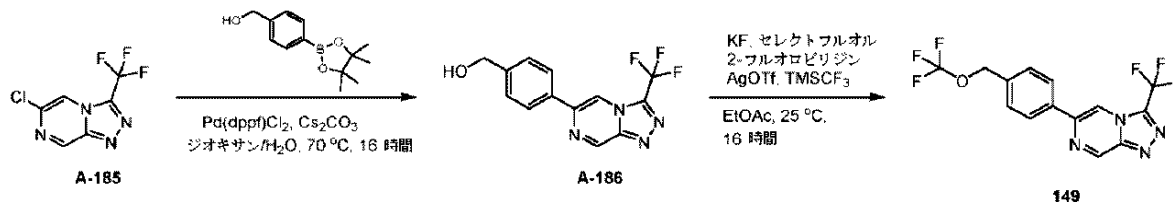
メタノール (3 mL) におけるナトリウムメトキシド (15.45 mg、0.29 mmol) と 3-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (30 mg、0.10 mmol) との混合物を 75℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (10 mL) 及び飽和 NH₄Cl (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (

150mm×25mm、5μm)；A=H₂O(0.05%NH₄OH)及びB=CH₃CN；6分間かけて41～65%B)によって精製して固形物として生成物(3.16mg、0.01mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.31(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.22(d, 2H), 7.48(d, 2H), 4.32(s, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.07分、10～80AB、純度100%、MS ESI C₁₃H₁₀F₃N₄O₂[M+H]⁺に対する計算値：311.1；実測値：310.9。

【0679】

実施例136：化合物149の合成

【化197】



1,4-ジオキサン(3mL)及び水(0.15mL)における6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(100mg、0.45mmol)と[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノール(210.37mg、0.90mmol)とPd(dppf)Cl₂(32.88mg、0.04mmol)とCs₂CO₃(292.77mg、0.90mmol)との混合物を70°Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトを介して濾過し、EtOAc(10mL×2)によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc(10mL)で希釈し、水(10mL×2)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=30%～80%)によって精製して固形物として生成物(29mg、0.10mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.76(d, 1H), 8.96(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.49(d, 2H), 5.31(t, 1H), 4.58(d, 2H)。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.68分、5～95AB、純度100%、MS ESI C₁₃H₁₀F₃N₄O[M+H]⁺に対する計算値：295.1；実測値：294.9。

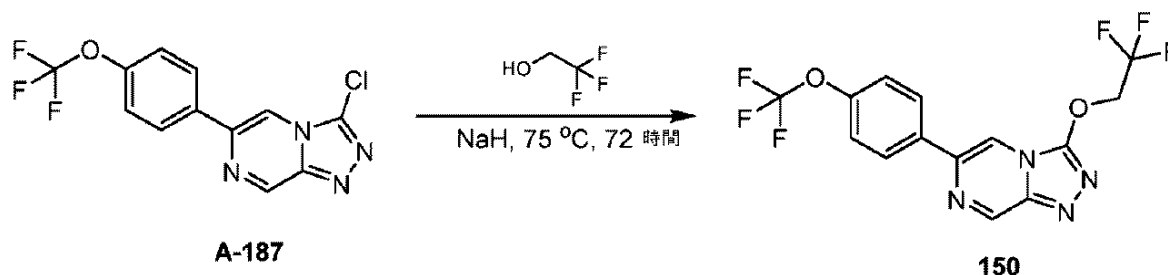
【0680】

酢酸エチル(6mL)におけるAgOTf(558.89mg、2.18mmol)とKF(157.97mg、2.72mmol)とセレクトフルオル(385.29mg、1.09mmol)と[4-[3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-6-イル]フェニル]メタノール(80mg、0.27mmol)との混合物にN₂のもとで2-フルオロピリジン(211.19mg、2.18mmol)とトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(193.3mg、1.36mmol)を加え、次いで混合物を25°Cで16時間攪拌した。混合物をセライトを介して濾過し、EtOAc(30mL×2)によって溶出し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%～50%)によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm、5μm)；A=H₂O(10mMのNH₄HCO₃)及びB=CH₃CN；7分間かけて42～72%B)によって精製して固形物として生成物(3.34mg、9.2μmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.61(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.03(d, 2H), 7.56(d, 2H), 5.09(s, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.18分、10～80AB、純度100%、MS ES

I $C_{14}H_9F_6N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：363.1；実測値：363.0。
【0681】

実施例137：化合物150の合成

【化198】

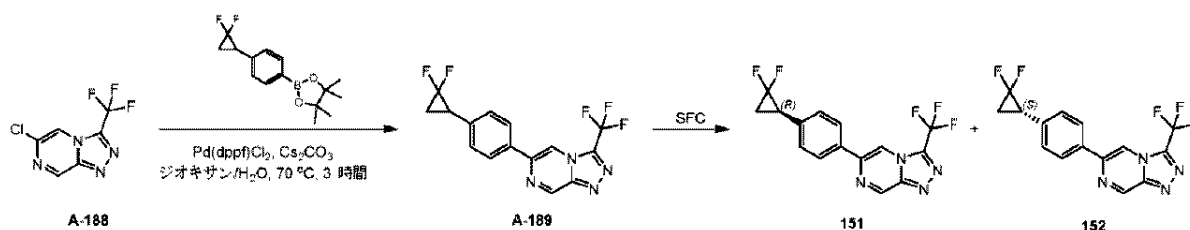


2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.8 mL、0.50 mmol) の THF (0.50 mL) 溶液に 0 °C にて NaH (59.98 mg、1.50 mmol) を加えた。次いで 3-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (50 mg、0.16 mmol) を加えた。混合物を 75 °C で 72 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (15 mL) 及び NH₄Cl (15 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm、5 μm)；A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN；6 分間かけて 47 ~ 67 % B) によって精製して固形物として生成物 (21.12 mg、55.80 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.38 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.49 (br d, 2H), 5.41 (q, 2H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.18 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：379.1；実測値：379.0。

【0682】

実施例138：化合物151及び152の合成

【化199】



1, 4-ジオキサン (15 mL) 及び水 (3 mL) における 2-[4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (453.11 mg、1.62 mmol) と 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (300 mg、1.35 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (197.26 mg、0.27 mmol) と Cs₂CO₃ (878.32 mg、2.7 mmol) との混合物を 70 °C で 3 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を残留物に濃縮した。残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 30%) によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を TLC (シリカゲル、PE : E

t O A c = 3 : 1) によって精製して生成物 (50 mg) を得た。生成物を S F C によって分析し、2つのピーク (ピーク1: R t = 2.96分; ピーク2: R t = 3.30分) を示した。

方法: カラム: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 移動相: A: CO₂; B: エタノール (0.05% DEA); 勾配: 5分で5%から40%までのB、そして40%で2.5分間保持し、次いで5%のBで2.5分; 流速: 2.5mL/分; カラム温度: 35℃。

生成物を S F C (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm×30mm, 5μm); A=CO₂ 及び B=メタノール (0.1% NH₃ H₂O MeOH); 38℃; 50mL/分; 30%B; 12分実行; 15の注入、ピーク1の R t = 8.47分、ピーク2の R t = 10.63分) によって分離して、固形物としての6-[4-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (10.35mg, 0.03mmol, 20.7%収率、100%純度) (S F Cにおけるピーク1, R t = 2.96分) の生成物と、固形物としての6-[4-[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (7.36mg, 0.02mmol, 14.56%収率、98.94%純度) (S F Cにおけるピーク2: R t = 3.30分) とを得た。

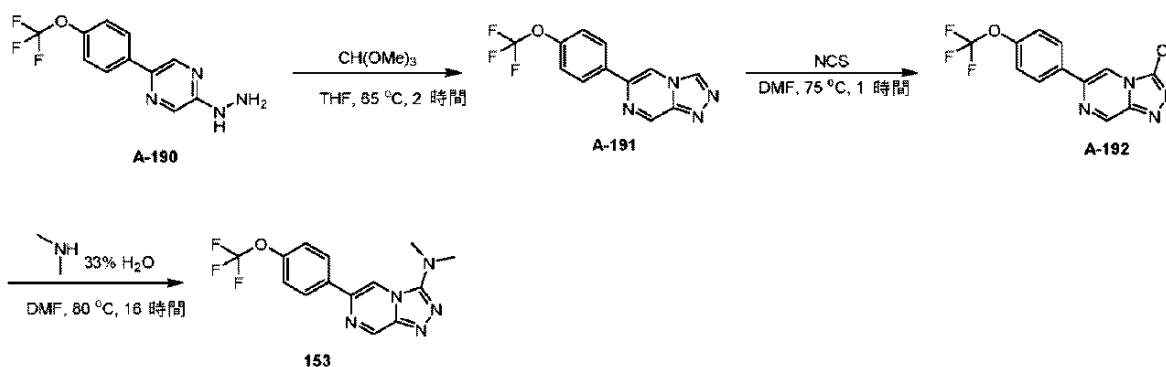
化合物151 (ピーク1): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H = 9.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H)。2分間のクロマトグラフィーにて LCMS R t = 1.12分、10~80AB、純度100.00%、MSESI C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 341.1; 実測値: 341.0。

化合物152 (ピーク2): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H = 9.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H)。2分間のクロマトグラフィーにて LCMS R t = 1.13分、10~80AB、純度100.00%、MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 341.1; 実測値: 341.0。

【0683】

実施例139: 化合物153の合成

【化200】



[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]ヒドラジン (2g, 7.40mmol) の THF (20mL) 溶液にトリメトキシメタン (3.93g, 37.01mmol) と TFA (0.55mL, 7.40mmol) とを加えた。反応混合物を 65℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮して THF のほとんどを取り除き、次いで飽和 NaHCO₃ (30mL) で希釈した。混合物を EtOAc (30mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂

SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として生成物（1600mg、5.71mmol）を得た。¹H NMR（400MHz DMSO-d₆）δ_H=9.54（d, 1H）, 9.46（s, 1H）, 9.23（d, 1H）, 8.16（d, 2H）, 7.54（d, 2H）。

【0684】

DMF（10mL）における6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン（1g、3.57mmol）とNCS（619.50mg、4.64mmol）との混合物を75℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O（20mL）で希釈し、混合物をEtOAc（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc=0%~10%~30%）によって精製して固形物として生成物（105mg、0.33mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ_H=9.57（d, 1H）, 9.01（d, 1H）, 8.30（d, 2H）, 7.53（d, 2H）。

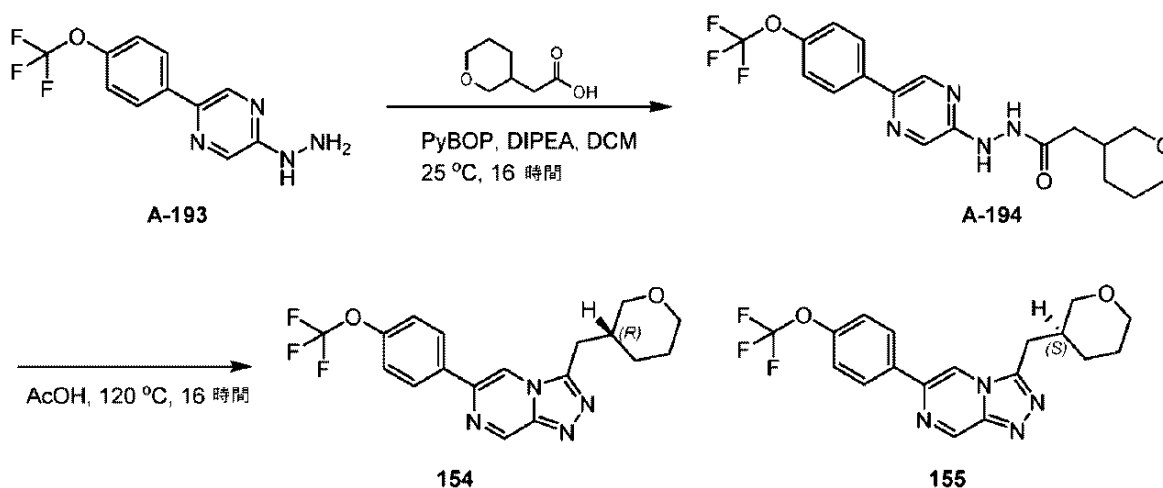
【0685】

3-クロロ-6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン（60mg、0.19mmol）のDMF（1mL）溶液にN-メチルメタンアミン（1mL、0.19mmol、H₂Oにて33%）を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物をEtOAc（15mL）及びNH₄Cl（15mL）で希釈し、次いでEtOAc（15mL×2）で抽出した。次いで、合わせた有機相をブライン（15mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC（Waters Xbridge（150mm×25mm、5μm）；A=H₂O（0.05% NH₄OH）及びB=CH₃CN；6分間かけて47~57%B）によって精製して固形物として生成物（7.29mg、22.60μmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ_H=9.50（d, 1H）, 9.01（d, 1H）, 8.21（d, 2H）, 7.48（d, 2H）, 3.11（s, 6H）。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.18分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₄H₁₃F₃N₅O [M+H]⁺に対する計算値：324.1；実測値：324.0。

【0686】

実施例140：化合物154及び155の合成

【化201】



DCM（20mL）における〔5-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン-2-イル〕ヒドラジン（200mg、0.74mmol）とPyBOP（0.58g、1.11mmol）との混合物に2-テトラヒドロピラン-3-イル酢酸（117.38

mg、0.81mmol)とDIPEA(0.39mL、2.22mmol)とを加え、混合物を25℃で16時間撹拌した。混合物を飽和NH₄Cl(80mL)で希釈し、DCM(80mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して油として粗生成物(460mg、0.70mmol)を得たが、それをさらに精製することなくそのまま次の工程に使用した。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.84分、5~95AB、純度60.12%、MS ESI C₁₈H₂₀F₃N₄O₃ [M+H]⁺に対する計算値:397.1;実測値:397.3。

【0687】

2-テトラヒドロピラン-3-イル-N'-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]アセトヒドラジド(460mg、1.16mmol)の酢酸(20mL)における混合物を120℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をEtOAc(10mL)で希釈し、飽和NaHCO₃でpH=8~9に塩基性化し、EtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC(Waters Xbridge(150mm×25mm、5μm、A=H₂O(10mMのNH₄HCO₃)及びB=CH₃CN;6分間かけて40~70%B)によって精製して固形物として生成物(90mg、0.24mmol)を得た。生成物をSFCによって分析し、2つのピーク(ピーク1:R_t=3.67分;ピーク2:R_t=4.25分)を示した。

方法:カラム:Chiralcel OJ-H 150mm×4.6mm I.D.、5μm、移動相:A:CO₂;B:エタノール(0.05%DEA)、勾配:5%で0.5分間保持し、次いで3.5分間で5%から40%までのB、そして40%で2.5分間保持し、次いで5%のBで1.5分、流速:3mL/分;カラム温度:40℃。

【0688】

生成物をSFC(DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm、5μm);A=CO₂及びB=EtOH(0.1%NH₃H₂O);35℃;60mL/分;40%B;9分実行;14の注入、ピーク1のR_t=4.80分、ピーク2のR_t=7.10分)によって分離して、固形物としての3-[[(3R)-テトラヒドロピラン-3-イル]メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(44.32mg、0.12mmol)(SFCにおけるピーク1、R_t=3.67分)の生成物と、固形物としての3-[[(3S)-テトラヒドロピラン-3-イル]メチル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(32.91mg、86.6μmol)(SFCにおけるピーク2、R_t=4.25分)とを得た。

注:エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物154(ピーク1):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ_H=9.35(d, 1H), 8.86(d, 1H), 8.13(d, 2H), 7.45(d, 2H), 3.83-3.76(m, 1H), 3.72-3.65(m, 1H), 3.36-3.28(m, 1H), 3.23-3.16(m, 1H), 3.14-3.01(m, 2H), 2.18-2.08(m, 1H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.60-1.52(m, 1H), 1.48-1.38(m, 1H), 1.34-1.24(m, 1H)

2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=1.10分、10~80AB、純度100%、MS ESI C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値:379.1;実測値:379.1。

化合物155(ピーク2)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ_H=9.37(d, 1H), 8.89(d, 1H), 8.15(d, 2H), 7.47(d, 2H), 3.83-3.76(m, 1H), 3.74-3.65(m, 1H), 3.36-3.28(m, 1H), 3.23-3.16(m, 1H), 3.15-3.02(m

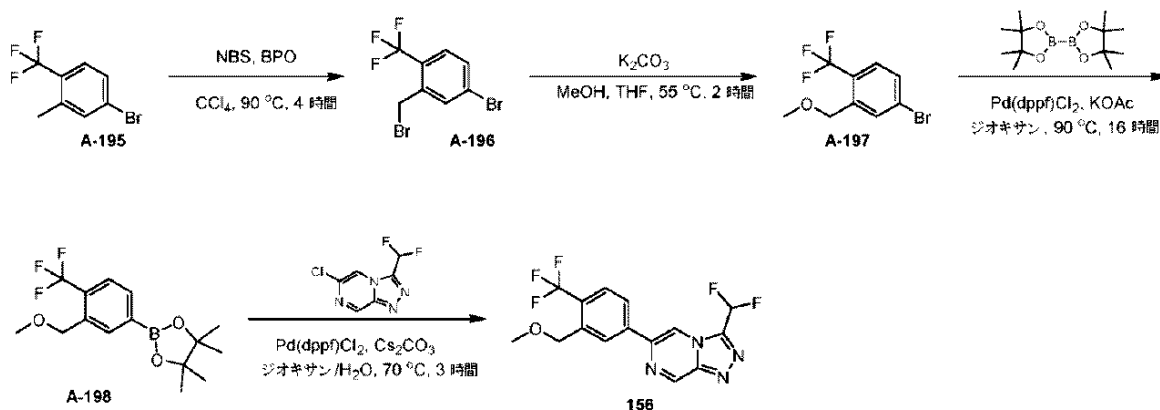
, 2 H), 2.19–2.06 (m, 1 H), 1.79–1.69 (m, 1 H), 1.60–1.52 (m, 1 H), 1.49–1.38 (m, 1 H), 1.35–1.24 (m, 1 H)

2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.10$ 分、10～80 AB、純度100%、MS ESI $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 379.1; 実測値: 379.0。

【0689】

実施例141: 化合物156の合成

【化202】



四塩化炭素 (40 mL) における 4-ブロモ-2-メチル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (3 g、12.55 mmol) と NBS (2.23 g、12.55 mmol) と BPO (152.01 mg、0.63 mmol) との混合物を 90°C で 4 時間攪拌した。0°C に冷却した後、混合物をセライトを介して濾過し、CH₂Cl₂ (20 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製して無色の油として生成物 (3400 mg、10.69 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7.76$ (s, 1 H), 7.59–7.54 (m, 1 H), 7.53–7.50 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H)。

【0690】

THF (60 mL) 及びメタノール (60 mL) における K₂CO₃ (2.61 g、18.87 mmol) と 4-ブロモ-2-(プロモメチル)-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (3 g、9.44 mmol) との混合物を 55°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を残留物に濃縮した。残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE) によって精製し、無色の油として生成物 (1500 mg、5.57 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7.87$ (s, 1 H), 7.55–7.47 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.48 (s, 3 H)。

【0691】

1,4-ジオキサン (50 mL) における 4-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1500 mg、5.57 mmol) と 4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (4247.12 mg、16.72 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (815.84 mg、1.11 mmol) と KOAc (1094.25 mg、11.15 mmol) との混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を残留物に濃縮した。残留物を H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し

、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝0%～2%）によって精製し、油として生成物（800mg、2.5307mmol）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ_{H} ＝8.00（s, 1H）, 7.73（d, 1H）, 7.56（d, 1H）, 4.56（s, 2H）, 3.38（s, 3H）, 1.28（s, 12H）。

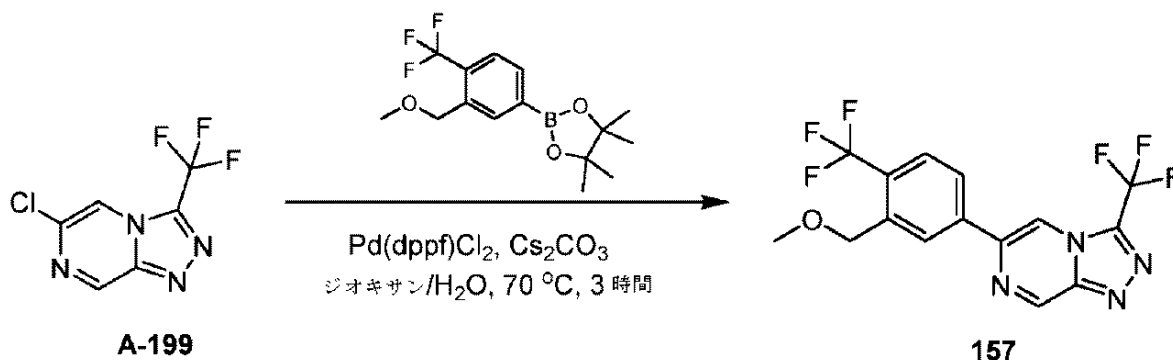
【0692】

水（0.50mL）及び1, 4-ジオキサン（3mL）における2-〔3-（メトキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（154.54mg、0.49mmol）と6-クロロ-3-（ジフルオロメチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン（100mg、0.49mmol）とPd（dppf） Cl_2 （71.54mg、0.10mmol）と Cs_2CO_3 （318.54mg、0.98mmol）との混合物を N_2 のもと70℃で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc（5mL×2）によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc（20mL）で希釈し、水（10mL×2）及びブライン（10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC〔Waters Xbridge（150mm×25mm、5 μm ）；A＝ H_2O （0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ）及びB＝ CH_3CN ；7分間かけて47～77%B〕によって精製して固形物として生成物（35.94mg、0.10mmol）を得た。 ^1H NMR（400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ_{H} ＝9.72（d, 1H）, 9.35（s, 1H）, 8.45（s, 1H）, 8.26（br d, 1H）, 8.03-7.73（m, 2H）, 4.67（s, 2H）, 3.42（s, 3H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t ＝1.09分、10～80AB、純度100.00%、MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ 〔M+H〕 $^+$ に対する計算値：359.1；実測値：359.0。

【0693】

実施例142：化合物157の合成

【化203】



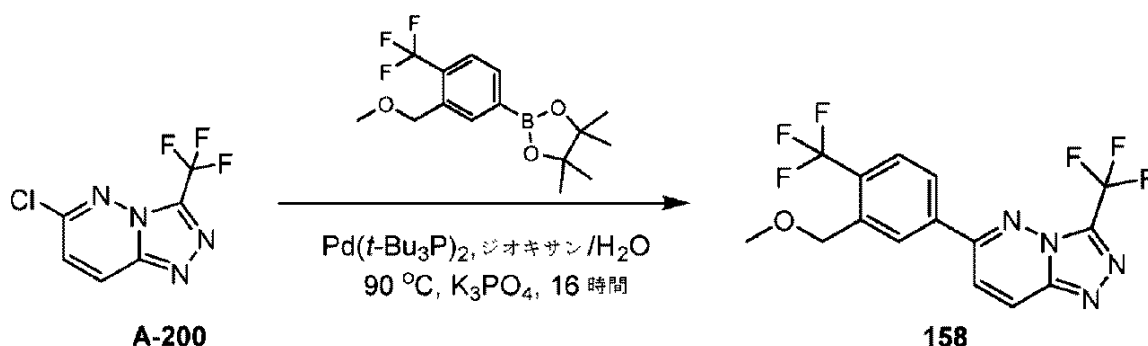
1, 4-ジオキサン（3mL）及び水（0.50mL）における2-〔3-（メトキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（142.04mg、0.45mmol）と6-クロロ-3-（トリフルオロメチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン（100mg、0.45mmol）とPd（dppf） Cl_2 （65.75mg、0.09mmol）と Cs_2CO_3 （292.77mg、0.90mmol）との混合物を70℃で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc（5mL×2）によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc（20mL）で希釈し、水（10mL×2）及びブライン（10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC〔Waters Xbridge（150mm×25mm、5 μm ）；A＝ H_2O （0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ）及びB＝ CH_3C

N ; 7 分間かけて 5 0 ~ 8 0 % B] によって精製して固形物として生成物 (4 8 . 2 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 9 . 6 3$ (d , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , 1 H) , 7 . 8 3 (d , 1 H) , 4 . 7 5 (s , 2 H) , 3 . 5 5 (s , 3 H) 。 2 . 0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1 . 1 4$ 分、1 0 ~ 8 0 A B 、純度 9 8 . 2 5 % 、MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 : 3 7 7 . 1 ; 実測値 : 3 7 7 . 0 。

【 0 6 9 4 】

実施例 1 4 3 : 化合物 1 5 8 の合成

【 化 2 0 4 】



1 , 4 - ジオキサン (3 m L) 及び水 (0 . 5 0 m L) における 6 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン (1 0 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) と 2 - [3 - (メトキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 4 2 . 0 4 m g 、 0 . 4 5 m m o l) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (4 5 . 9 2 m g 、 0 . 0 9 m m o l) と K_3PO_4 (1 9 0 . 7 8 m g 、 0 . 9 0 m m o l) との混合物を 90°C で 1 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、 EtOAc (5 m L $\times$ 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、 EtOAc (2 0 m L) で希釈し、水 (1 0 m L $\times$ 2) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC [X t i m a t e C 1 8 (1 5 0 m m $\times$ 2 5 m m 、 5 μm) ; A = H_2O (0 . 0 4 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 1 0 m M の NH_4HCO_3) 及び B = CH_3CN ; 8 . 5 分間かけて 4 3 ~ 7 3 % B] によって精製して固形物として生成物 (6 4 . 8 3 m g 、 0 . 1 7 m m o l) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8 . 3 6$ (d , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (d , 1 H) , 7 . 8 8 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 4 . 7 6 (s , 2 H) , 3 . 5 5 (s , 3 H) 。 2 . 0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1 . 1 6$ 分、1 0 ~ 8 0 A B 、純度 1 0 0 . 0 0 % 、MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ に対する計算値 : 3 7 7 . 1 ; 実測値 : 3 7 7 . 1 。

【 0 6 9 5 】

実施例 1 4 4 : 化合物 1 5 9 の合成

10

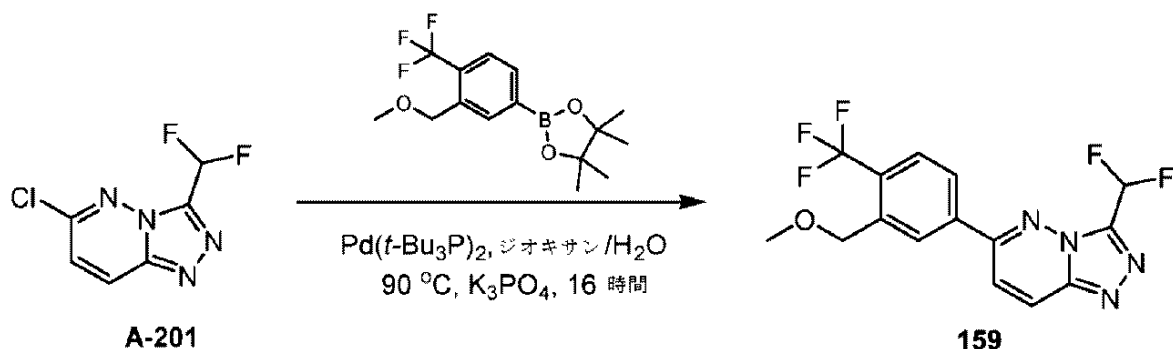
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

1, 4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.50 mL) における 6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (100 mg、0.49 mmol) と 2-[3-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (154.54 mg、0.49 mmol) と Pd (t-Bu₃P)₂ (49.97 mg、0.10 mmol) と K₃PO₄ (207.57 mg、0.98 mmol) との混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (5 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC [Xtimate C18 (150 mm × 25 mm、5 μm) ; A=H₂O (0.04% NH₃H₂O + 10 mM の NH₄HCO₃) 及び B=CH₃CN ; 8.5 分間かけて 35 ~ 65 % B] によって精製して固形物として生成物 (58.03 mg、0.16 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (br d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.09 分、10 ~ 80 AB、純度 100.00%、MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺ に対する計算値 : 359.1 ; 実測値 : 359.0。

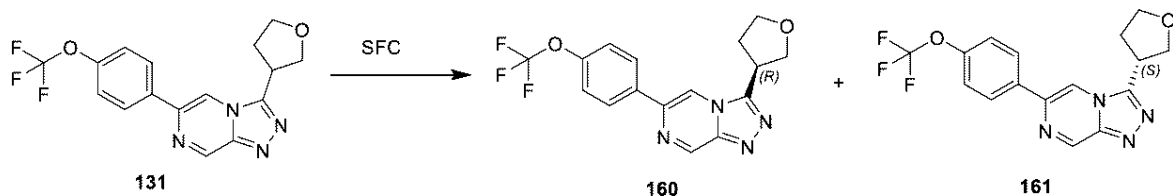
20

【0696】

30

実施例 145 : 化合物 160 及び 161 の合成

【化 2 0 6】



3-テトラヒドロフラン-3-イル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (110 mg、0.31 mmol) の生成物を SFC によって分析し、2つのピーク (ピーク 1 : R_t = 3.96 分 ; ピーク 2 : R_t = 5.29 分) を示した。

40

(方法 : カラム : Chiralpak AD-3、150 × 4.6 mm I.D.、3 μm ; 移動相 : CO₂ における 40 % の EtOH (0.05 % DEA)、流速 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 35 °C)。

【0697】

生成物を SFC (YMC CHIRAL (250 mm × 30 mm I.D.、5 μm) ; A = CO₂ 及び B = EtOH (0.1 % NH₃H₂O) ; 38 °C ; 60 mL / 分 ; 35 % B ; 8 分実行 ; 7 の注入、ピーク 1 の R_t = 3.9 分、ピーク 2 の R_t = 6.4 分) によっ

50

て精製して、固形物としての3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(26.81mg、0.08mmol)(SFCにおけるピーク1、 $R_t=3.96$ 分)の生成物と、固形物としての3-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(39.04mg、0.11mmol)(SFCにおけるピーク2： $R_t=5.29$ 分)とを得た。

注：エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物160(ピーク1)： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.42$ (d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.03-7.98(m, 2H), 7.38(d, 2H), 4.31-4.23(m, 3H), 4.14-3.95(m, 2H), 2.66-2.53(m, 1H), 2.51-2.35(m, 1H)

10

2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t=1.05$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：351.1；実測値：351.0。

化合物161(ピーク2)： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.43$ (d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.07-7.90(m, 2H), 7.38(d, 2H), 4.33-4.22(m, 3H), 4.15-3.97(m, 2H), 2.67-2.54(m, 1H), 2.51-2.32(m, 1H)

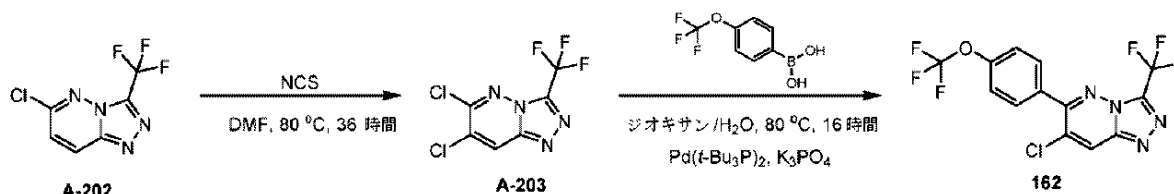
20

2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t=1.06$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：351.1；実測値：351.0。

【0698】

実施例146：化合物162の合成

【化207】



30

6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン(3g、13.48mmol)のDMF(45mL)における混合物にNCS(14.4g、107.84mmol)を加え、次いで混合物を80°Cで36時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (100mL)で希釈し、混合物をEtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(50mL×2)及びブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(PEにおけるEtOAc=0%~10%~20%)によって精製して固形物として生成物(480mg、1.83mmol)を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t=0.72$ 分、5~95AB、純度98.13%、MS ESI $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：257.0；実測値：256.9。

40

【0699】

1,4-ジオキサン(15mL)及び水(1.5mL)における6,7-ジクロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン(200mg、0.78mmol)と[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸(144.23mg、0.70mmol)と K_3PO_4 (330.43mg、1.56mmol)と $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (59.66mg、0.12mmol)との混合物を N_2 のもと80°Cで16時間攪拌し、懸濁液を得た。室温に冷却した後、混合物をセライトを介

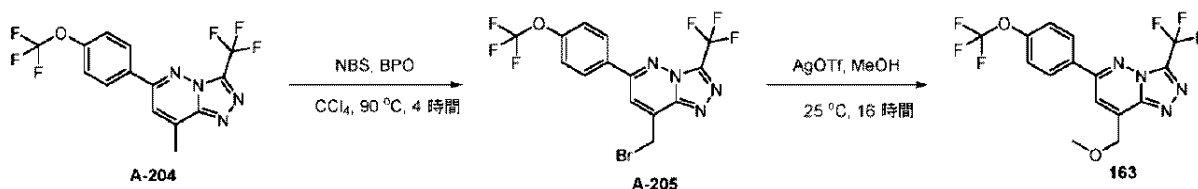
50

して濾過した。濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL × 2)、ブライン (15 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC (シリカゲル、PE:EtOAc=1:1) によって精製して固形物として生成物 (43.58 mg、112.9 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.39 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.42 (d, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS Rt=1.19分、10~80 AB、純度100.00%、MS ESI C₁₃H₆ClF₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 383.0; 実測値: 383.0。

【0700】

実施例147: 化合物163の合成

【化208】



8-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (420 mg、1.16 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) における混合物にNBS (309.55 mg、1.74 mmol) とBPO (280.86 mg、1.16 mmol) とを加え、次いで混合物を90℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC (シリカゲル、PE:EtOAc=2:1) によって精製して固形物として純粋ではない生成物 (160 mg、0.33 mmol) を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS Rt=0.89分、5~95 AB、純度92.18%、MS ESI C₁₄H₈BrF₆N₄O [M+H+2]⁺に対する計算値: 443.0; 実測値: 442.8。

【0701】

メタノール (6 mL) における8-(ブロモメチル)-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (65 mg、0.15 mmol) とAgOTf (567.9 mg、2.21 mmol) との混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をセライトを介して濾過し、EtOAc (10 mL × 2) によって溶出し、有機相を飽和NaHCO₃ (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC (シリカゲル、PE:EtOAc=2:1) によって精製して固形物として生成物 (40.89 mg、104.2 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H=8.12 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 5.08 (d, 2H), 3.66 (s, 3H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS Rt=1.32分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 393.1; 実測値: 392.9。

【0702】

実施例148: 化合物164及び165の合成

10

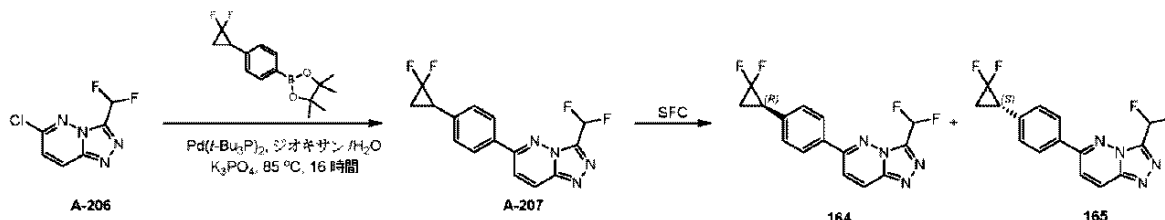
20

30

40

50

【化 2 0 9】



1, 4-ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.4 mL) における6-クロロ-3-(ジフル
 オロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (200 mg、0.
 98 mmol) と2-[4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) フェニル]-4, 4,
 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (328.65 mg、1.17
 mmol) と Pd (t-Bu₃P)₂ (74.95 mg、0.15 mmol) と K₃PO₄
 (415.13 mg、1.96 mmol) との混合物を N₂ のもと 85 °C で 16 時間攪
 拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、混合物を E
 tOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し
 、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル
 でのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 ~ 35 % ~ 70 % ~ 1
 00 %) によって精製して固形物として生成物 (90 mg、0.27 mmol) を得た。
 生成物を SFC によって分析し、2つのピーク (ピーク 1: R_t = 7.65 分; ピーク 2
 : R_t = 8.6 分) を示した。

方法: Chiralcel AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm、移動相:
 A: CO₂; B: メタノール (0.05 % DEA)、流速: 2.5 mL / 分; カラム温度
 : 35 °C。

2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.07 分、10 ~ 80 AB、純
 度 95.93 %、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 323.
 1; 実測値: 323.0。

【0703】

生成物を SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm、
 5 μm); A = CO₂ 及び B = MeOH (0.1 % NH₃ H₂O); 38 °C; 50 mL /
 分; 30 % B; 10 分実行; 24 の注入、ピーク 1 の R_t = 7.65 分、ピーク 2 の R_t
 = 8.6 分) によって分離し、固形物としての 6-[4-[(1R)-2, 2-ジフルオ
 ロシクロプロピル] フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-b] ピリダジン (22.39 mg、0.07 mmol) (SFC におけるピー
 ク 1、R_t = 3.90 分) と、固形物としての 6-[4-[(1S)-2, 2-ジフルオ
 ロシクロプロピル] フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-b] ピリダジン (29.99 mg、0.09 mmol) (SFC におけるピー
 ク 2: R_t = 4.17 分) とを得た。

注: エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物 164 (ピーク 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.
 60 (d, 1H), 8.20-8.07 (m, 3H), 7.78 (t, 1H), 7.52
 (d, 2H), 3.23-3.06 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H)。2.
 0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.07 分 10 ~ 80 AB、純度 1
 00 %、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 323.1;
 実測値: 322.9。

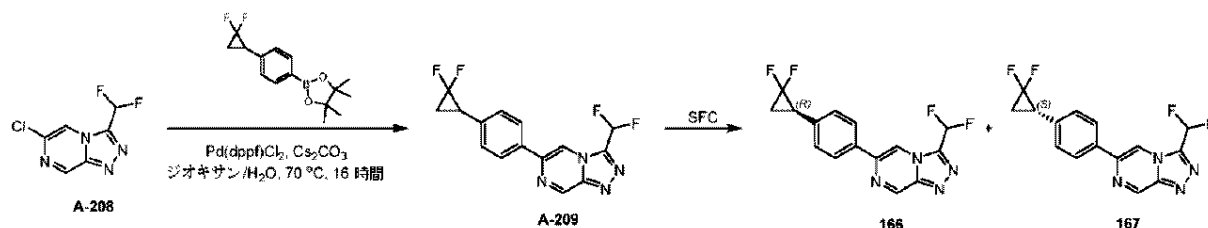
化合物 165 (ピーク 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.
 61 (d, 1H), 8.19-8.06 (m, 3H), 7.78 (t, 1H), 7.53
 (d, 2H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H)。2.
 0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.06 分、10 ~ 80 AB、純度
 100 %、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 323.1

; 実測値：323.0。

【0704】

実施例149：化合物166及び167の合成

【化210】



1, 4-ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.4 mL) における6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (200 mg、0.98 mmol) と2-[4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (301.26 mg、1.08 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (107.31 mg、0.15 mmol) と Cs₂CO₃ (637.07 mg、1.96 mmol) との混合物をN₂のもと70℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm×25 mm、5 μm) ; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B=CH₃CN ; 7 分間かけて 35~75% B) によって精製して固形物として生成物 (90 mg、0.28 mmol) を得たが、それを LCMS によって確認した。生成物を SFC によって分析し、2つのピーク (ピーク1 : R_t=3.35 分 ; ピーク2 : R_t=3.73 分) を示した。

方法 : Chiralcel AD-3 250×30 mm I.D.、5 μm、移動相 : A : CO₂ ; B : エタノール (0.05% DEA)、流速 : 2.5 mL/分 ; カラム温度 : 35℃。

1. 5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t=0.78 分、5~95 AB、純度 100%、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄ [M+H]⁺ に対する計算値 : 323.1、実測値 322.9。

【0705】

生成物を SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 μm) ; A=CO₂ 及び B=EtOH (0.1% NH₃H₂O) ; 38℃ ; 50 mL/分 ; 25% B ; 11 分実行 ; 13 の注入、ピーク1の R_t=7.7 分、ピーク2の R_t=9.28 分) によって分離して、固形物としての6-[4-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル] フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (21.72 mg、0.07 mmol) (SFCにおけるピーク1、R_t=3.35 分) と、固形物としての6-[4-[(1S)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル] フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (23.15 mg、0.07 mmol) (SFCにおけるピーク2 : R_t=3.73 分) とを得た。

注 : エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物166 (ピーク1) : ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H=9.66 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t=1.07 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄ [M+H]⁺ に対する計算値 : 323.1 ; 実測値 : 322.9。

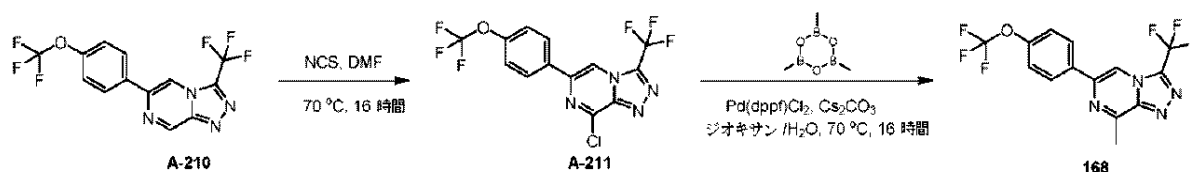
化合物167 (ピーク2) : ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ_H=9.6

7 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 3.18–3.02 (m, 1H), 2.12–1.98 (m, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.08$ 分、10~80 AB、純度100%、MS ESI $C_{15}H_{11}F_4N_4$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 323.1; 実測値: 322.9。

【0706】

実施例150: 化合物168の合成

【化211】



10

DMF (2 mL) における 6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (200 mg、0.57 mmol) と NCS (92.04 mg、0.69 mmol) との混合物を 70°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (15 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0~10%~30%) によって精製して固形物として生成物 (97 mg、0.25 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta_H = 9.15$ (s, 1H), 8.32–8.22 (m, 2H), 7.56 (d, 2H)。

20

【0707】

1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) における 8-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (150 mg、0.39 mmol) と 2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリリナン (54.13 mg、0.43 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (57.37 mg、0.08 mmol) と Cs₂CO₃ (255.43 mg、0.78 mmol) との混合物を 70°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0~20%~50%) によって精製して固形物として生成物 (17.42 mg、0.05 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta_H = 8.94$ (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 2.98 (s, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.21$ 分、10~80 AB、純度99.05%、MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 363.1; 実測値: 363.0。

30

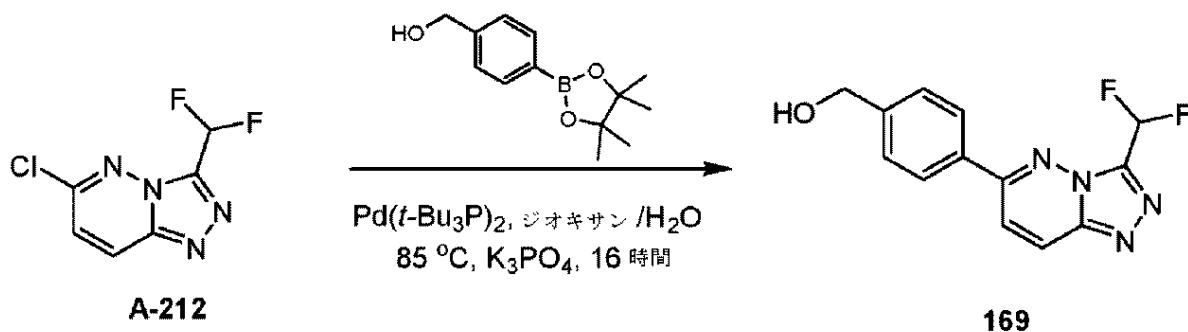
40

【0708】

実施例151: 化合物169の合成

50

【化 2 1 2】



10

1, 4-ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.4 mL) における 6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (200 mg、0.98 mmol) と [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] メタノール (686.64 mg、2.93 mmol) と K_3PO_4 (415.13 mg、1.96 mmol) と $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (99.93 mg、0.2 mmol) との混合物を N_2 のもと 85°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、 H_2O (10 mL) で希釈し、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Kromasil (150 mm $\times$ 25 mm、5 μm) ; A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ; 8 分間かけて 13 ~ 43% B) によって精製して固形物として生成物 (21.79 mg、0.08 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} = 8.59 (d, 1H), 8.18–8.07 (m, 3H), 7.77 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 5.39 (t, 1H), 4.61 (d, 2H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.07 分、0–60 AB、純度 100%、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：277.1；実測値：276.9。

20

【0709】

実施例 152：化合物 170 の合成

【化 2 1 3】



30

[4-[3-(ジフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェニル] メタノール (100 mg、0.36 mmol) の THF (2 mL) における混合物に 0°C で NaH (17.38 mg、0.43 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いでヨードメタン (154.15 mg、1.09 mmol) を加えた。混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。混合物を H_2O (50 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm $\times$ 25 mm、5 μm)、A = H_2O (10 mM の NH_4HCO_3) 及び B = CH_3CN ; 6 分間かけて 30 ~ 60% B) によって精製して固形物として生成物 (27.6 mg、95.1 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ_{H} = 9.60 (d, 1H), 9.05 (d

40

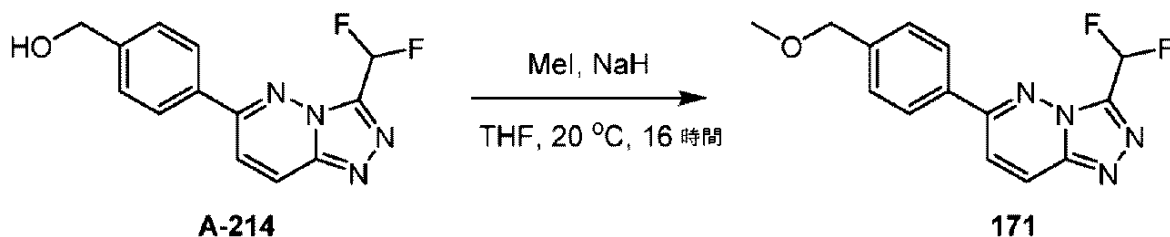
50

, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 7.78 (t, 1 H), 7.47 (d, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.96$ 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{14}H_{13}F_2N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 291.1; 実測値: 290.9。

【0710】

実施例 153: 化合物 171 の合成

【化 214】

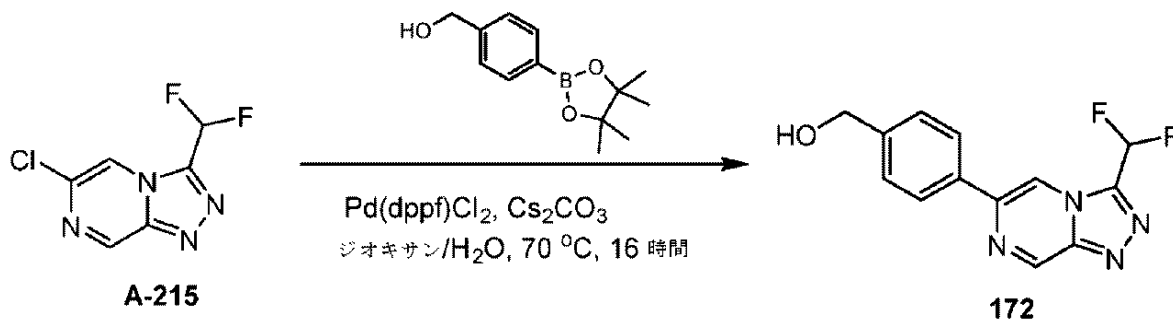


THF (2 mL) における [4-[3-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]フェニル]メタノール (50 mg、0.18 mmol) と NaH (14.48 mg、0.36 mmol) と MeI (102.77 mg、0.72 mmol) との混合物を 20 °C で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm, 5 μm); A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN; 7 分間かけて 30~60% B) によって精製して固形物として生成物 (3.54 mg、10 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ_H = 8.53 (d, 1 H), 8.13–8.07 (m, 3 H), 7.74 (t, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.98$ 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{14}H_{13}F_2N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 291.1; 実測値: 290.9。

【0711】

実施例 154: 化合物 172 の合成

【化 215】



1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (0.50 mL) における 6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (300 mg、1.47 mmol) と [4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノール (1.03 g、4.40 mmol) と Cs₂CO₃ (955.61 mg、2.93 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (160.96 mg、0.22 mmol) との混合物を N₂ のもとで 70 °C で撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を得た。残留物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラ

ッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝30%～80%）によって精製し生成物（約330mg）を得た。

【0712】

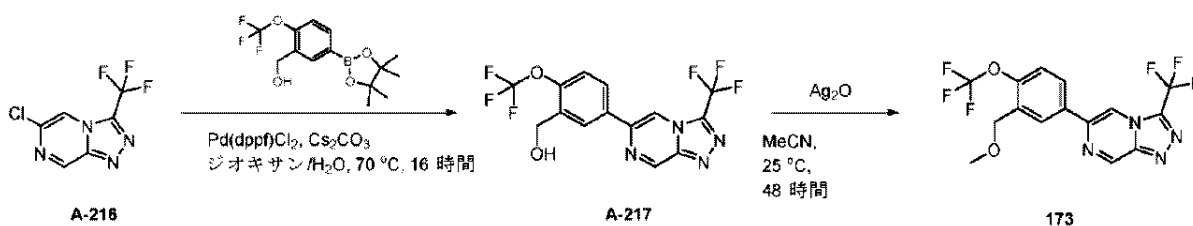
純粋ではない生成物（100mg）を分取用HPLC（Waters Xbridge（150mm×25mm、5μm）；A＝H₂O（10mMのNH₄HCO₃）及びB＝CH₃CN；6分間かけて20～40%B）によって精製して固形物として生成物（29.12mg、0.11mmol）を得た。¹H NMR（400MHz DMSO-d₆）δ_H＝9.66（s，1H），9.13（s，1H），8.09（d，2H），7.85（t，1H），7.49（d，2H），5.31（t，1H），4.58（d，2H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝1.04分、0～60AB、純度100%、MS ESI C₁₃H₁₁F₂N₄O [M+H]⁺に対する計算値：277.1；実測値：276.9。

10

【0713】

実施例155：化合物173の合成

【化216】



20

1，4-ジオキサン（12mL）及び水（2mL）における6-クロロ-3-（トリフルオロメチル）-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピラジン（150mg、0.67mmol）と[5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメトキシ）フェニル]メタノール（321.59mg、1.01mmol）とPd（dppf）Cl₂（73.97mg、0.10mmol）及びCs₂CO₃（439.16mg、1.35mmol）との混合物を70℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc（10mL）で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc（20mL）によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（PEにおけるEtOAc＝20%～50%）によって精製して固形物として生成物（70mg、0.19mmol）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ_H＝9.79（d，1H），9.03（d，1H），8.39（d，1H），8.18（dd，1H），7.49（dd，1H），5.52（t，1H），4.65（d，2H）。

30

【0714】

[2-（トリフルオロメトキシ）-5-[3-（トリフルオロメチル）-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピラジン-6-イル]フェニル]メタノール（70mg、0.19mmol）のMeCN（2mL）における混合物にAg₂O（214.44mg、0.93mmol）を加え、その後ヨードメタン（131.35mg、0.93mmol）を加え、混合物を遮光し、25℃で48時間撹拌した。混合物をMeCN（10mL）で希釈し、セライトを介して濾過し、MeCN（20mL）によって溶出し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC（Waters Xbridge（150mm×25mm、5μm）、A＝H₂O（10mMのNH₄HCO₃）及びB＝CH₃CN；7分間かけて48～68%B）によって精製して固形物として生成物（12mg、30.6μmol）を得た。¹H NMR（400MHz DMSO-d₆）δ_H＝（d，1H），9.09（s，1H），8.35（d，1H），8.25（dd，1H），7.54（dd，1H），4.57（s，2H），3.38（s，3H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝1.16分、10～80AB、純度100%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：393.1；実測値：3

40

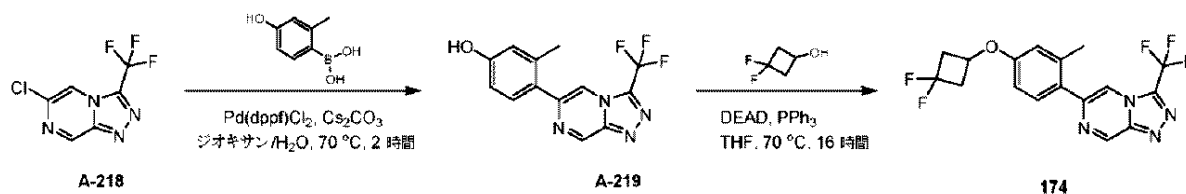
50

93.0.

【0715】

実施例156：化合物174の合成

【化217】



10

1, 4-ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.4 mL) における 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (200 mg、0.9 mmol) と (4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (204.83 mg、1.35 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (98.63 mg、0.13 mmol) と Cs₂CO₃ (585.55 mg、1.8 mmol) との混合物を 70°C で 2 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20% ~ 40% ~ 60%) によって精製して固形物として生成物 (150 mg、0.51 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.75-9.60 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.81-6.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

20

【0716】

THF (2 mL) における 3-メチル-4-[3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェノール (80 mg、0.27 mmol) と 3, 3-ジフルオロシクロブタノール (88.17 mg、0.82 mmol) と PPh₃ (142.64 mg、0.54 mmol) との混合物に N₂ のもと 0°C で DEAD (94.7 mg、0.54 mmol) を加えた。次いで、混合物を 70°C で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 2.5 mm, 5 μm); A = H₂O (10 mM の NH₄HCO₃) 及び B = CH₃CN; 6 分間かけて 43 ~ 73% B) によって精製して固形物として生成物 (4.22 mg、11.0 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.57 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.16 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₇H₁₄F₅N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 385.1; 実測値: 385.1。

30

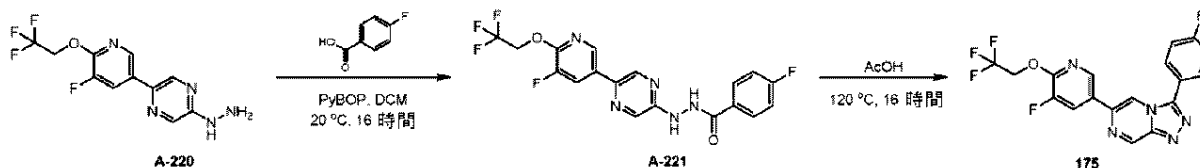
【0717】

実施例157：化合物175の合成

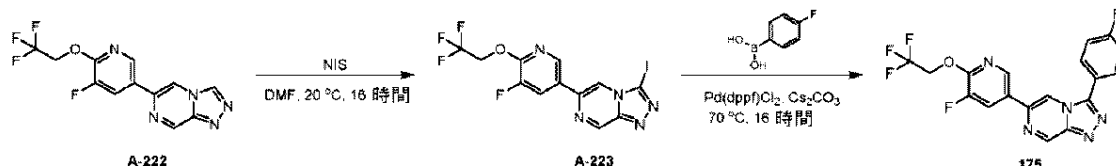
40

【化 2 1 8】

経路 I



経路 II



THF (2 mL) における 6-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (200 mg、0.64 mmol) と NIS (158.03 mg、0.7 mmol) との混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 30% ~ 70%) によって精製して固形物として生成物 (105 mg、0.24 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.48 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 5.18 (q, 2H)。

【0718】

1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.5 mL) における 6-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]-3-ヨード-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (100 mg、0.23 mmol) と (4-フルオロフェニル) ボロン酸 (35.05 mg、0.25 mmol) と Cs₂CO₃ (148.39 mg、0.46 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (24.99 mg、0.03 mmol) との混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 ~ 30% ~ 60% ~ 100%) によって精製し、純粋ではない生成物 (約 35 mg) を得た。純粋ではない生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製して固形物として生成物 (10 mg、24.6 μmol) を得た。

【0719】

DCM (15 mL) における 4-フルオロ安息香酸 (157.11 mg、1.12 mmol) と PyBOP (875.27 mg、1.68 mmol) との混合物に [5-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]ピラジン-2-イル]ヒドラジン (170 mg、0.56 mmol) と DIPEA (0.49 mL、2.8 mmol) とを加え、20 °C で 16 時間攪拌した。混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0 ~ 50% ~ 100%) によって精製して固形物として生成物 (155 mg、0.09 mmol) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.80 分、5 ~ 95 AB、純度 26

10

20

30

40

50

・ 0.3%、MS ESI $C_{18}H_{13}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値：426.1；実測値：426.0。

【0720】

4-フルオロ-N'-[5-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]ピラジン-2-イル]ベンゾヒドラジド (150 mg、0.35 mmol) の酢酸 (15 mL) における混合物を 120°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、飽和 $NaHCO_3$ (15 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm、5 μm)；A = H_2O (0.05% NH_4OH) 及び B = CH_3CN ；7 分間かけて 47~62% B) によって精製して固形物として生成物 (約 5 mg、100% 純度) を得た。

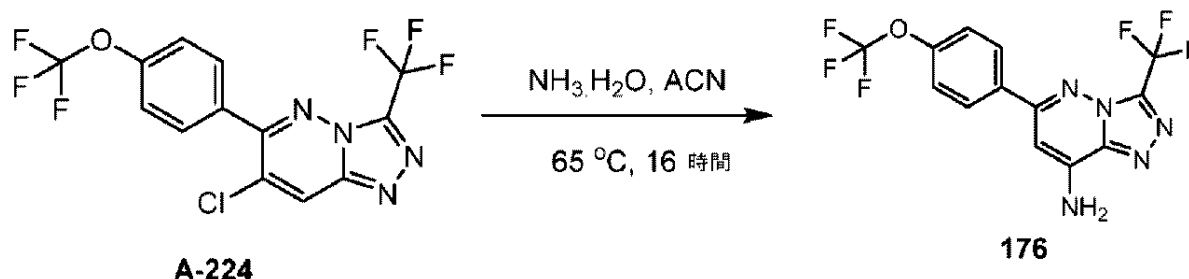
【0721】

上記に記載されている生成物の 2 つのバッチを合わせ、DCM/ヘキサン (0.5 mL/3 mL) から粉末化させて固形物として生成物 (8.57 mg、0.02 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H = 9.50 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.90 (dd, 2H), 7.39 (t, 2H), 4.91 (q, 2H)。2 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.15 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{18}H_{11}F_5N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：408.1；実測値：408.0。

【0722】

実施例 158：化合物 176 の合成

【化 219】



$NH_3 \cdot H_2O$ (100 mL) 及び MeCN (40 mL) における 7-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (500 mg、1.31 mmol) の混合物を 65°C で 24 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を H_2O (30 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を TLC (シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1) によって精製して固形物として生成物 (10.26 mg、28.2 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H = 8.11–7.96 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 6.78 (s, 1H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.19 分、10~80 AB、純度 100.00%、MS ESI $C_{13}H_8F_6N_5O$ $[M+H]^+$ に対する計算値：364.1；実測値：364.0。

【0723】

実施例 159：化合物 177 の合成

10

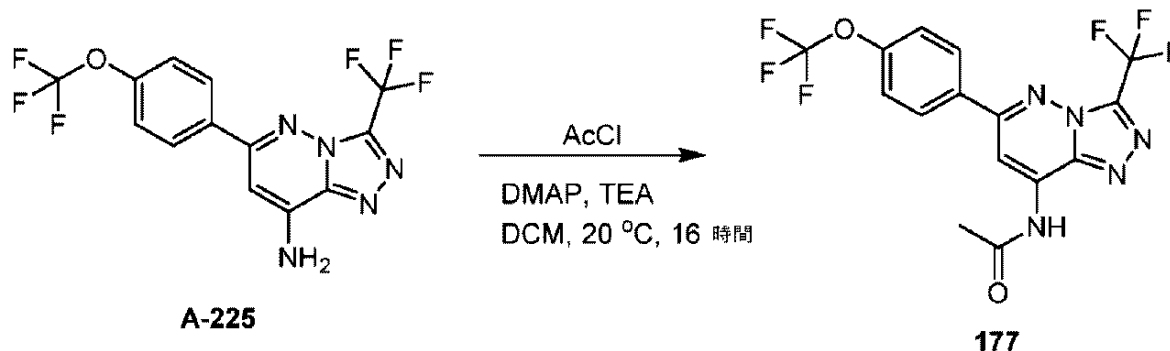
20

30

40

50

【化220】



10

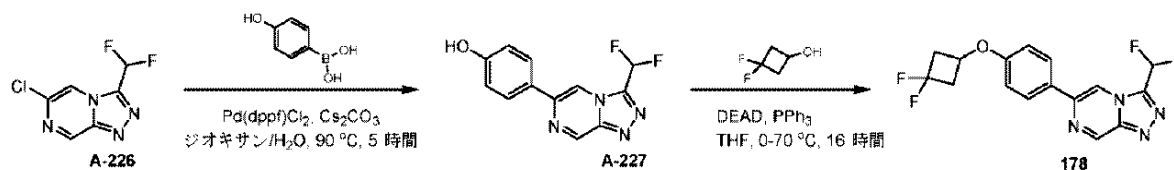
DCM (5 mL) における 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-8-アミン (50 mg、0.14 mmol) と DMAP (33.64 mg、0.28 mmol) と TEA (41.79 mg、0.41 mmol) との混合物に塩化アセチル (21.61 mg、0.28 mmol) を加えた。混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、水 (5 mL × 2) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を TLC (シリカゲル、PE: EtOAc = 1:1) によって精製して固形物として生成物 (17.32 mg、41.9 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.99 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 2.44 (s, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.21 分、10~80 AB、純度 97.61%、MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O₂ [M+H]⁺ に対する計算値: 406.1; 実測値: 406.0。

20

【0724】

実施例 160: 化合物 178 の合成

【化221】



30

1, 4-ジオキサン (15 mL) 及び水 (3 mL) における 6-クロロ-3- (ジフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (300 mg、1.47 mmol) と (4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (262.97 mg、1.91 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (214.62 mg、0.29 mmol) と Cs₂CO₃ (955.61 mg、2.93 mmol) との混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL × 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのカラム (PE における EtOAc = 0~100%) によって精製して固形物として生成物 (100 mg、0.25 mmol) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.65 分、5~95 AB、純度 65.75%、MS ESI C₁₂H₉F₂N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 263.1; 実測値: 262.9。

40

【0725】

THF (3 mL) における 4- [3- (ジフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェノール (100 mg、0.38 mmol) と 3

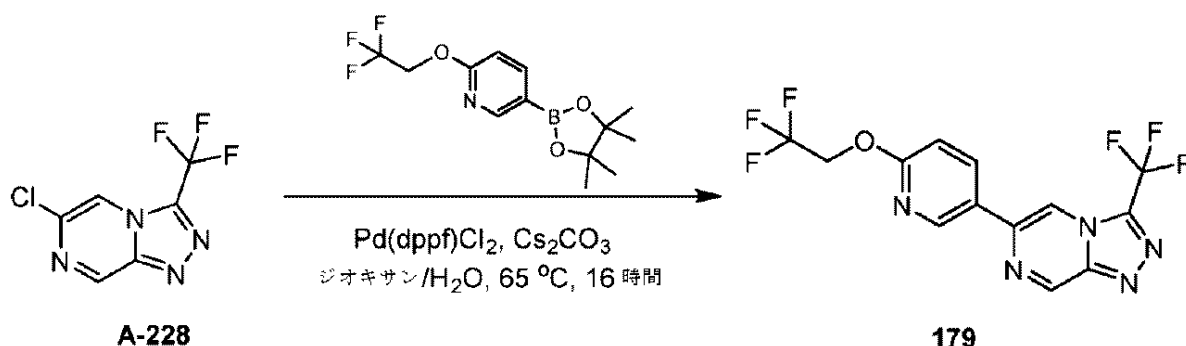
50

、3-ジフルオロシクロブタノール (82.45 mg、0.76 mmol) と PPh_3 (180.05 mg、0.69 mmol) との混合物に 0°C で DEAD (119.55 mg、0.69 mmol) を加えた。次いで、混合物を温め、 70°C で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。生成物を分取用 TLC (シリカゲル、 $\text{PE}:\text{EtOAc}=3:1$) によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150 mm $\times$ 2.5 mm、5 μm ; $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0.05% NH_4OH) 及び $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 7分間かけて52~82% B) によって精製して固形物として生成物 (3.2 mg、9.1 μmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.64$ (d, H), 9.07 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 4.92–4.81 (m, 1H), 3.32–3.20 (m, 2H), 2.81–2.68 (m, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにて $\text{LCMS } R_t=1.11$ 分、10~80 AB 、純度100.00%、 $\text{MS ESI } \text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_4\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 353.1; 実測値: 353.0。

【0726】

実施例161: 化合物179の合成

【化222】



1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) における5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (149.8 mg、0.49 mmol) と6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (100 mg、0.45 mmol) と Pd(dppf)Cl_2 (65.75 mg、0.09 mmol) と Cs_2CO_3 (292.77 mg、0.9 mmol) との混合物を 65°C で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、 H_2O (10 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における $\text{EtOAc}=0\sim10\%\sim30\%\sim60\%\sim100\%$) によって精製して固形物として生成物 (23.24 mg、0.06 mmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.60$ (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.87 (q, 2H)。2分間のクロマトグラフィーにて $\text{LCMS } R_t=1.21$ 分、10~80 AB 、純度100%、 $\text{MS ESI } \text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 364.1; 実測値: 363.9。

【0727】

実施例162: 化合物180の合成

10

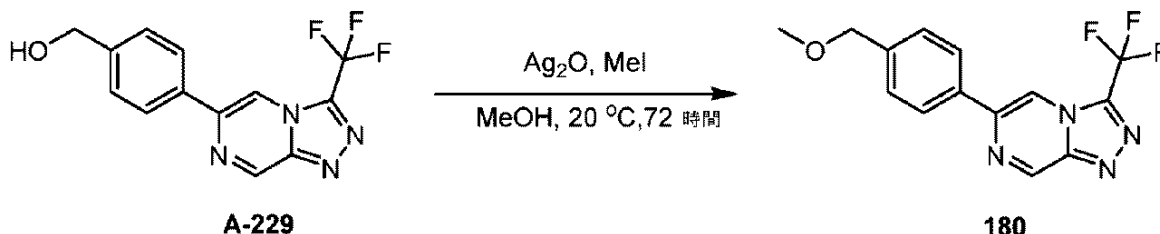
20

30

40

50

【化 2 2 3】

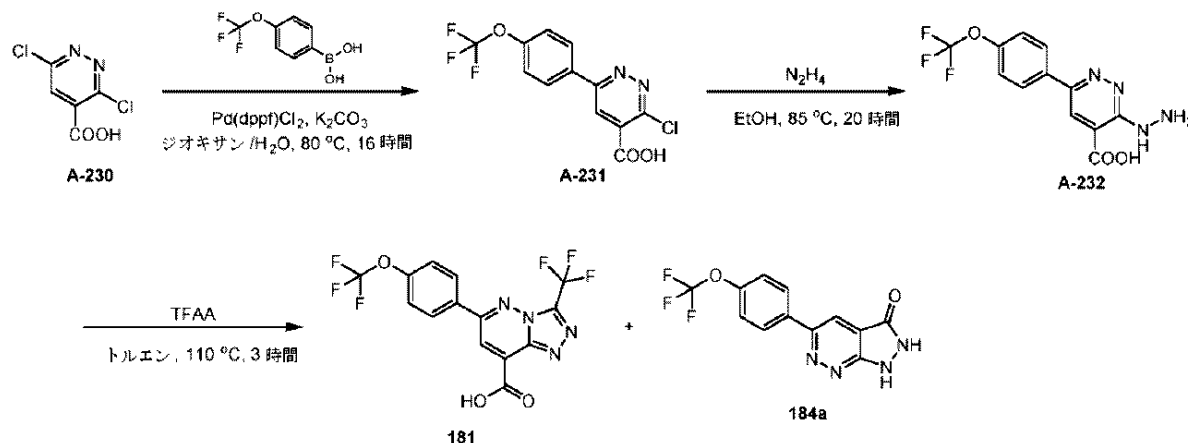


MeCN (3 mL) における [4- [3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェニル] メタノール (50 mg、0.17 mmol) と Ag₂O (196.90 mg、0.85 mmol) と CH₃I (0.05 mL、0.85 mmol) との混合物を遮光し、20 °C で 72 時間撹拌した。混合物をセライトを介して濾過し、EtOAc (15 mL × 2) で溶出した。濾液を濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (15 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 2 : 1) によって精製して生成物 (18.97 mg、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.02 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₄H₁₂F₃N₄O [M+H]⁺ に対する計算値 : 309.1 ; 実測値 : 308.9。

【0728】

実施例 163 : 化合物 181 の合成

【化 2 2 4】



1, 4-ジオキサン (50 mL) 及び水 (10 mL) における 3, 6-ジクロロピラジン-4-カルボン酸 (2 g、10.36 mmol) と [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸 (1.99 g、9.67 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (758.28 mg、1.04 mmol) と K₂CO₃ (2.86 g、20.73 mmol) との混合物を N₂ のもと 80 °C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、1 N の HCl で pH 約 2 に酸性化した。混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (3300 mg、3.46 mmol) を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.79 分、5~95 AB、純度 33.38%、MS ESI C₁₂H₇ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺ に対する計算値 : 319.0 ; 実測値 : 318.9。

【0729】

3-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン-4-カルボン酸 (3.3 g、4.77 mmol) のエタノール (50 mL) における混合物にヒドラジン (3.06 g、95.32 mmol) を加え、次いで混合物を 85 °C で 20 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して固形物として粗生成物 (3000 mg、9.55 mmol) を得たが、さらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.68$ 分、5~95 AB、純度 28.33%、MS ESI $C_{12}H_{10}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 315.1; 実測値: 314.9。

【0730】

3-ヒドラジノ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリダジン-4-カルボン酸 (3 g、9.55 mmol) のトルエン (30 mL) における混合物に TFAA (4.01 g、19.09 mmol) を加え、次いで混合物を 110 °C で 3 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を水 (50 mL) に注ぎ、NaOH (固形物) で pH 約 9 に塩基性化し、EtOAc (50 mL × 2) で洗浄した。水性層を 1 N の HCl 溶液で pH = 2 に酸性化し、次いで混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 50% ~ 100%) によって精製して純粋ではない生成物を得たが、それを EtOAc (5 mL) から粉末化させて固形物として副生成物 5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロピラゾロ [3,4-c]ピリダジン-3-オン (75.11 mg、0.25 mmol) を得た。

【0731】

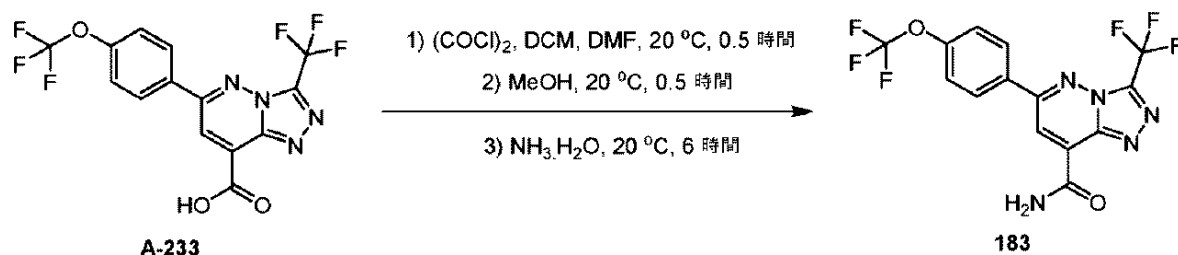
一方、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc における MeOH = 0% ~ 5% ~ 10%) によって精製して純粋ではない生成物を得たが、それを分取用 HPLC [Kromasil (150 mm × 25 mm、10 μm); A = H₂O (0.05% NH₄OH) 及び B = CH₃CN; 8 分間かけて 50 ~ 80% B] によってさらに精製して固形物としての生成物 6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-b]ピリダジン-8-カルボン酸 (45.79 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta_H = 8.34 - 8.17$ (m, 3H), 7.62 (d, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.14$ 分、10~80 AB、純度 100%、MS ESI $C_{14}H_7F_6N_4O_3$ $[M+H]^+$ に対する計算値: 393.0; 実測値: 393.0。

【0732】

実施例 164: 化合物 183 の合成

【化 225】



6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-b]ピリダジン-8-カルボン酸 (25 mg、0.06 mmol) の DCM (5 mL) における混合物に (COCl)₂ (16.18 mg、0.13 mmol) と DMF (2.33 mg、0.03 mmol) とを加え、次いで混合物を 20 °C で 0.5 時間撹拌した。混合物にメタノール (1 mL) を加え、次いで混合物を 20

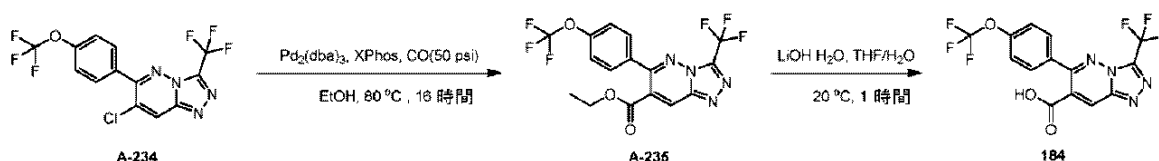
℃で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mL) に0℃でメタノール中の残留物の溶液 (1 mL) を加え、次いで混合物を20℃で6時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL $\times$ 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を $i\text{-Pr}_2\text{O}$ /ヘキサン (1 mL / 2 mL) から粉末化させ、オーブンで乾燥させて固形物としての生成物 (14.17 mg、36.2 μmol) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 9.04 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.27 (br s, 1H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.17分、10~80 AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 392.1; 実測値: 392.0。

【0733】

実施例165: 化合物184の合成

【化226】



エタノール (20 mL) における7-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]ピリダジン (100 mg、0.26 μmol) と $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47.82 mg、0.05 μmol) と XPhos (49.79 mg、0.10 μmol) と Et_3N (0.11 mL、0.78 μmol) との混合物を CO (50 psi) のもと80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残留物を得た。残留物を水 (20 mL) で希釈し、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL $\times$ 2) 及びブライン (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおける EtOAc = 0%~15%~30%) によって精製して固形物としての生成物 (80 mg、164.8 μmol) を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 0.87分、5~95 AB、純度86.56%、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 421.1; 実測値: 421.0。

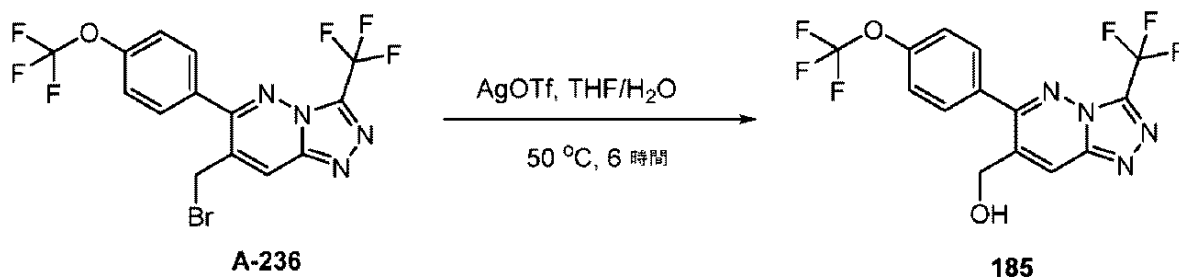
【0734】

THF (1 mL) 及び水 (1 mL) における6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]ピリダジン-7-カルボン酸エチル (80 mg、0.19 μmol) の混合物に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (23.96 mg、0.57 μmol) を加えた。得られた混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物に1Nの HCl 水溶液 (4 mL) を加えて pH = 2に調整した。次いで混合物を EtOAc (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 mL $\times$ 2)、ブライン (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物 (40 mg) を得た。 $n\text{-Hexane}$ (1 mL) 及び $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (1 mL) から粉末化させることによって粗生成物 (40 mg) を精製し、固形物としての生成物 (26.44 mg、66.1 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} = 9.00 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.56 (d, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.16分、10~80 AB、純度97.85%、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 393.0、実測値392.9。

【0735】

実施例 166：化合物 185 の合成

【化 227】



10

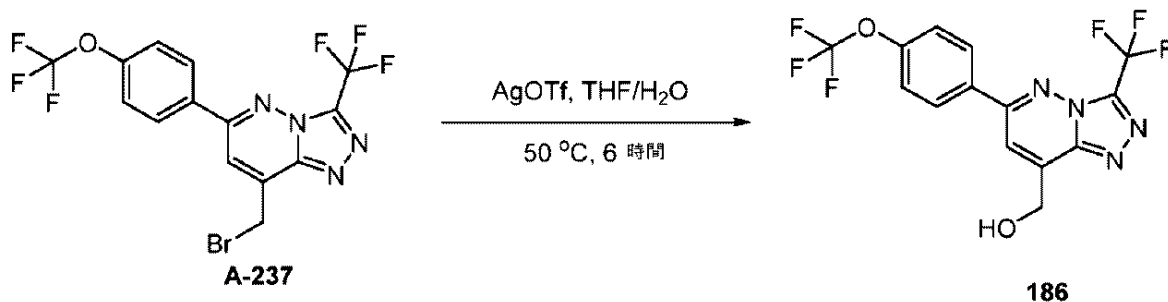
THF (15 mL) 及び水 (15 mL) における 8- (ブロモメチル) - 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-*b*] ピリダジン (155 mg、0.32 mmol) の混合物に AgOTf (1.55 g、6.03 mmol) を加え、次いで混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した。混合物に飽和 NaCl 水溶液 (20 mL) を加え、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC [Waters Xbridge (150 mm × 25 mm、5 μm) ; A = H₂O (10 mM の NH₄HCO₃) 及び B = CH₃CN ; 6 分間かけて 46 ~ 66 % B] によって精製して固形物として生成物 (7.06 mg、18.7 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.10 分、10 ~ 80 AB、純度 100.00 %、MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 : 379.1 ; 実測値 : 379.0。

20

【0736】

実施例 167：化合物 186 の合成

【化 228】



30

THF (15 mL) 及び水 (15 mL) における 8- (ブロモメチル) - 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-*b*] ピリダジン (80 mg、0.17 mmol) の混合物に AgOTf (800 mg、3.11 mmol) を加え、次いで混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した。混合物に飽和 NaCl 水溶液 (20 mL) を加え、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 HPLC [Waters Xbridge (150 mm × 25 mm、5 μm) ; A = H₂O (10 mM の NH₄HCO₃) 及び B = CH₃CN ; 6 分間かけて 50 ~ 70 % B] によって精製して固形物として生成物 (18.67 mg、49.2 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.12 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 5.34 (d, 2H), 2.76 (t, 1H)。2.0 分間のクロマ

40

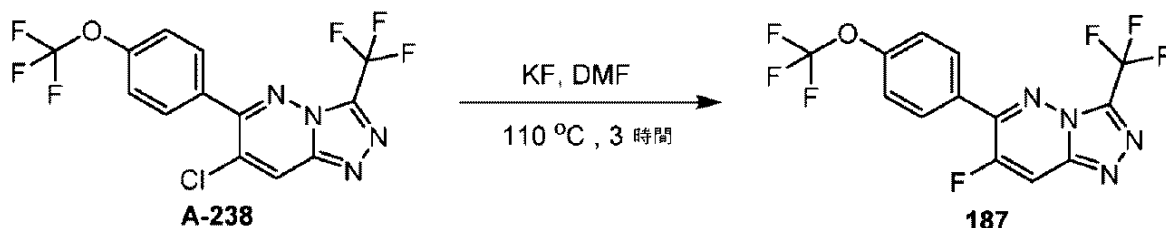
50

トグラフィーにてLCMS $R_t = 1.14$ 分、 $10 \sim 80$ AB、純度 100.00% 、
MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ に対する計算値： 379.1 ；実測値： 379.0 。

【0737】

実施例168：化合物187の合成

【化229】

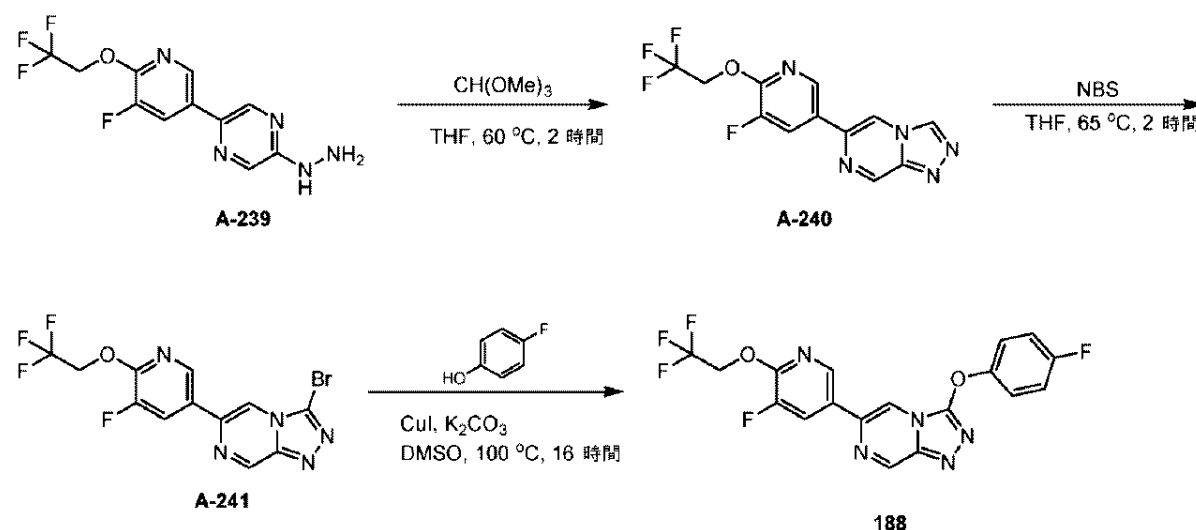


DMF (1 mL) における 7-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (45 mg、0.12 mmol) の混合物に KF (68.33 mg、1.18 mmol) を加え、次いで混合物を N_2 のもと 110°C で 3 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL $\times$ 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 3 : 1) によって精製して固形物として生成物 (13.64 mg、37.1 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta_H = 8.83$ (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.66 (d, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.19$ 分、 $10 \sim 80$ AB、純度 100% 、MS ESI $C_{13}H_6F_7N_4O$ $[M+H]^+$ に対する計算値： 367.0 ；実測値： 367.0 。

【0738】

実施例169：化合物188の合成

【化230】



[5-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]ピラジン-2-イル]ヒドラジン (1 g、3.3 mmol) の THF (10 mL) 溶液にトリメトキシメタン (1.75 g、16.49 mmol) と TFA (0.24 mL、3.3 mmol) とを加えた。反応混合物を 60°C で 2 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮して THF のほとんどを取り除き、飽和 $NaHCO_3$ (30 mL) で希釈し

た。混合物をEtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として生成物 (980 mg、3.13 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.56 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 5.18 (q, 2H)。

【0739】

THF (20 mL) における6-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (600 mg、1.92 mmol) とNBS (375.04 mg、2.11 mmol) との混合物を65℃で2時間撹拌した。混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、混合物をEtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0% ~ 30% ~ 70%) によって精製して固形物として生成物 (280 mg、0.71 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.55 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 5.18 (q, 2H)。

【0740】

DMSO (1 mL) における3-ブロモ-6-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-ピリジル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (100 mg、0.26 mmol) と4-フルオロフェノール (42.88 mg、0.38 mmol) とK₂CO₃ (140.99 mg、1.02 mmol) とCuI (29.14 mg、0.15 mmol) との混合物をN₂のもと100℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAc (20 mL × 2) によって溶出し、次いで濾液をH₂O (20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm)、A = H₂O (10 mMのNH₄HCO₃) 及びB = CH₃CN; 6分間かけて45 ~ 75% B) によって精製して固形物として生成物 (6.2 mg、14.6 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.43 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.17 (q, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.20分、10 ~ 80 AB、純度96.20%、MS ESI C₁₈H₁₁F₅N₅O₂ [M+H]⁺に対する計算値: 424.1; 実測値: 424.0。

【0741】

実施例170: 化合物189の合成

【化231】



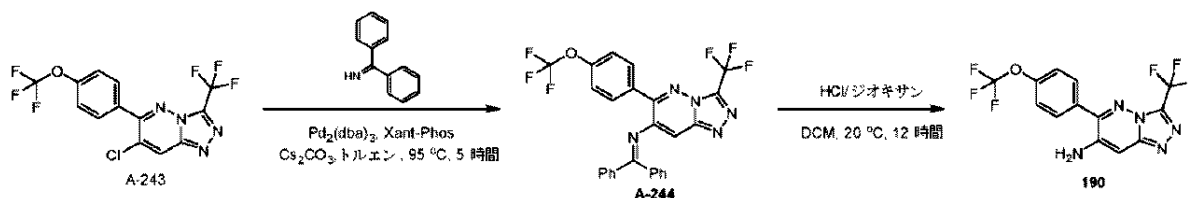
MeCN (6 mL) における6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-アミン (60 mg、0.17 mmol) とTBAC (137.14 mg、0.49 mmol) とTsOH·H₂O (47.14 mg、0.25 mmol) との混合物に亜硝酸イソペンチル (29.14 mg、0.25 mmol) とCuCl₂ (4.29 mg、0.03 mmol) とを加え、次いで混合物を20℃で6時間撹拌した。混合物をH₂O (20 mL) で

希釈し、混合物をEtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 3 : 1) によって精製して固形物として生成物 (7.24 mg、18.8 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.06 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (d, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.24分、10~80 AB、純度99.16%、MS ESI C₁₃H₆ClF₆N₄O [M+H]⁺に対する計算値: 383.0; 実測値: 382.9。

【0742】

実施例171: 化合物190の合成

【化232】



トルエン (8 mL) における7-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (250 mg、0.65 mmol) とジフェニルメタンイミン (355.21 mg、1.96 mmol) と Pd₂(dba)₃ (89.74 mg、0.10 mmol) と Xant Phos (132.31 mg、0.23 mmol) と Cs₂CO₃ (532.14 mg、1.63 mmol) との混合物をN₂のもと95℃で5時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をH₂O (30 mL) で希釈し、混合物をEtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0% ~ 10% ~ 20%) によって精製して固形物として生成物 (380 mg、0.62 mmol) を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 0.96分、5~95 AB、純度85.69%、MS ESI C₂₆H₁₆F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値: 528.1; 実測値: 528.1。

【0743】

1,1-ジフェニル-N-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-イル]メタンイミン (80 mg、0.15 mmol) のDCM (2 mL) における混合物にHCl/ジオキサン (0.15 mL、0.61 mmol) を加え、次いで混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、Na₂CO₃ (固形物) でpH約8に塩基性化し、次いでDCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 0% ~ 50% ~ 100%) によって精製して固形物として生成物 (38.97 mg、107.3 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 7.79 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.37 (br s, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t = 1.18分、10~80 AB、純度100%、MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O [M+H]⁺に対する計算値: 364.1; 実測値: 364.1。

【0744】

実施例172: 化合物191の合成

10

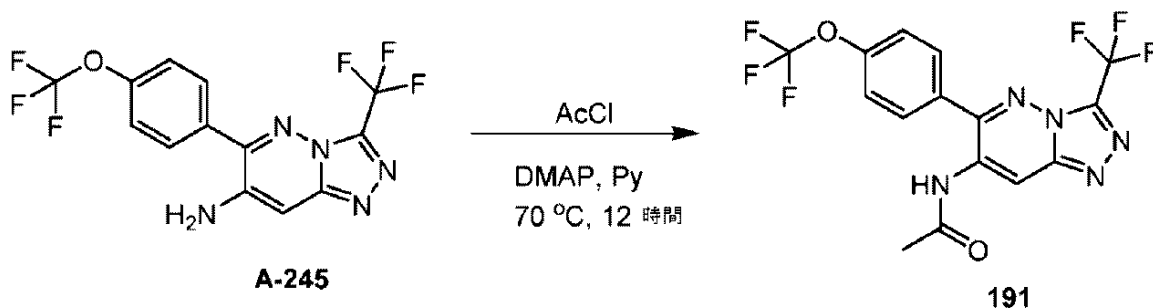
20

30

40

50

【化 2 3 3】



10

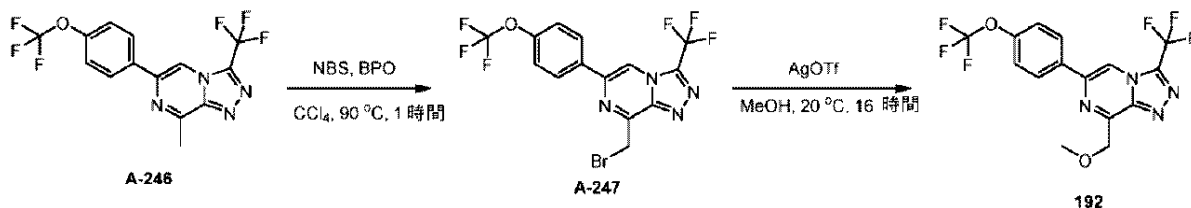
6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-3-(トリフルオロメチル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン-7-アミン (70 mg、0.19 mmol) のピリジン (1 mL) における混合物に塩化アセチル (45.39 mg、0.58 mmol) と DMAP (23.54 mg、0.19 mmol) とを加え、次いで混合物を 70 °C で 12 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して残留物を得た。残留物を H₂O (10 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 1 : 5) によって精製して固形物として生成物 (17.05 mg、42.1 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 2.05 (s, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.13 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 : 406.1 ; 実測値 : 406.0。

20

【0745】

実施例 173 : 化合物 192 の合成

【化 2 3 4】



30

四塩化炭素 (2 mL) における 8-メチル-6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-3-(トリフルオロメチル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン (120 mg、0.33 mmol) と NBS (76.65 mg、0.43 mmol) との混合物に BPO (80.25 mg、0.33 mmol) を加え、次いで混合物を N₂ のもとで 90 °C で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して固形物として純粋ではない生成物 (45 mg、49.9 μmol) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.89 分、5 ~ 95 AB、純度 48.87%、MS ESI C₁₄H₈BrF₆N₄O [M+H+2]⁺ に対する計算値 : 443.0 ; 実測値 : 442.9。

40

【0746】

メタノール (5 mL) における 8-(ブロモメチル)-6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕-3-(トリフルオロメチル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕

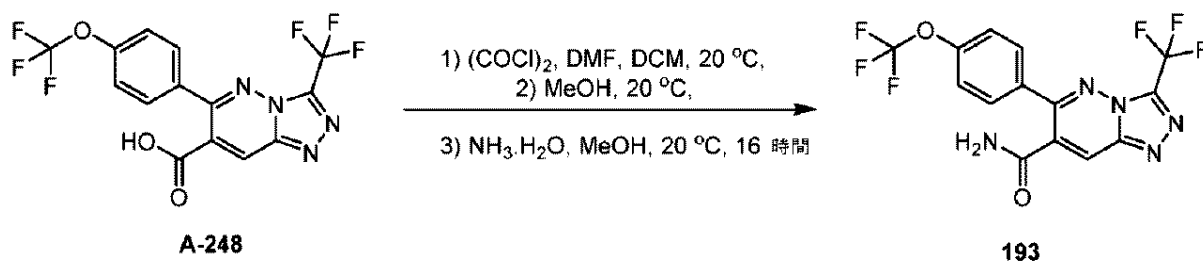
50

〕ピラジン（40mg、0.08mmol）とAgOTf（192.77mg、0.75mmol）との混合物を20℃で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAc（20mL）で希釈し、ブライン（20mL）で処理した。有機相を分離し、濃縮した。残留物を分取用TLC（シリカゲル、PE：EA＝3：1）によって精製して固形物として生成物（4.93mg、12.5μmol）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ_H＝9.04（s，1H），8.32（d，2H），7.56（d，2H），5.08（s，2H），3.52（s，3H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝1.17分、10～80AB、純度98.51%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺に対する計算値：393.1；実測値：393.0。

【0747】

実施例174：化合物193の合成

【化235】

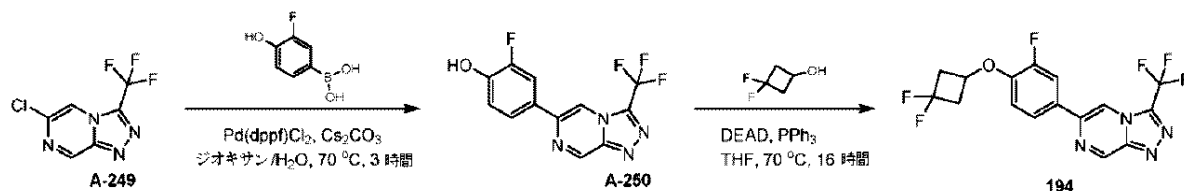


6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-カルボン酸（37mg、0.09mmol）のDCM（5mL）における混合物に(COCl)₂（23.95mg、0.19mmol）とDMF（3.45mg、0.05mmol）を加え、混合物を20℃で0.5時間撹拌した。混合物にメタノール（2mL）を加え、次いで混合物を20℃で0.5時間撹拌した。混合物をEtOAc（30mL）で希釈し、水（10mL）及びブライン（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。NH₃·H₂O（10mL、0.29mmol）にTHF（2mL）中の残留物の溶液を0℃に加え、次いで混合物を20℃で16時間撹拌した。混合物に水（15mL）を加え、EtOAc（15mL×2）で抽出した。合わせた有機相を水（10mL×2）及びブライン（10mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用TLC（シリカゲル、PE：EtOAc＝1：3）によって精製して固形物として生成物（5.67mg、14.5μmol）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ_H＝8.80（s，1H），8.32（s，1H），8.02（s，1H），7.78（d，2H），7.58（d，2H）。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t＝1.14分、10～80AB、純度100.00%、MS ESI C₁₄H₈F₆N₅O₂ [M+H]⁺に対する計算値：392.1；実測値：391.9。

【0748】

実施例175：化合物194の合成

【化236】



1，4-ジオキサン（4mL）及び水（0.40mL）における6-クロロ-3-(トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (150 mg、0.67 mmol) と (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (157.63 mg、1.01 mmol) と Pd(dppf)Cl₂ (73.97 mg、0.10 mmol) と Cs₂CO₃ (439.16 mg、1.35 mmol) との混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、シリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 40%) によって精製して固形物として生成物 (40 mg、0.12 mmol) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.70 分、5 ~ 95 AB、純度 93.52%、MS ESI C₁₂H₇F₄N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 299.0; 実測値: 298.9。

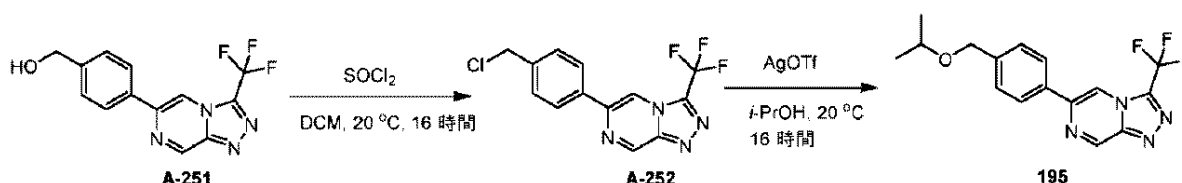
【0749】

THF (3 mL) における 2-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェノール (40 mg、0.13 mmol) と 3,3-ジフルオロシクロブタノール (43.5 mg、0.40 mmol) と PPh₃ (63.33 mg、0.24 mmol) との混合物に 0℃ で DEAD (42.05 mg、0.24 mmol) を加えた。次いで混合物を 70℃ に温め、16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。生成物を分取用 TLC (PE : EtOAc = 3 : 1) によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 HPLC [Xtimate C18 (150 mm × 25 mm, 5 μm); A = H₂O (0.05% 水酸化アンモニア) 及び B = CH₃CN; 8 分間かけて 43 ~ 73% B] によって精製して固形物として生成物 (1.78 mg、4.5 μmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.57 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.18、10 ~ 80 AB、純度 100.00%、MS ESI 値 C₁₆H₁₁F₆N₄O [M+H]⁺ に対する計算値: 389.1; 実測値: 389.1。

【0750】

実施例 176: 化合物 195 の合成

【化 237】



DCM (2 mL) における [4-[3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェニル] メタノール (50 mg、0.17 mmol) と SOCl₂ (0.06 mL、0.85 mmol) との混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (20 mL) で混合物の反応を止め、混合物を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (30 mg、0.06 mmol) を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま次の工程に使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.84 分、5 ~ 95 AB、純度 64.26%、MS ESI C₁₃H₉ClF₃N₄ [M+H]⁺ に対する計算値: 313.0; 実測値: 312.9。

【0751】

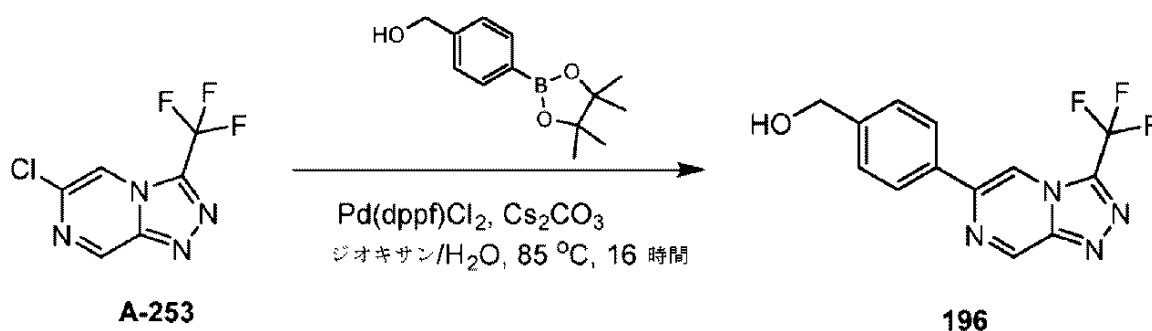
6-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (50 mg、0.16 mmol) の IPA (3 mL)

溶液に AgOTf (410.87mg、1.60mmol) を加え、混合物を 20°C で16時間攪拌した。混合物をセライトを介して濾過し、 EtOAc (15mL $\times$ 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、 EtOAc (20mL) で希釈し、水 (15mL $\times$ 2) 及びブライン (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、 $\text{PE}:\text{EtOAc}=3:1$) によって精製して固形物として生成物 (24.73mg、0.07mmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.60$ (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.80–3.66 (m, 1H), 1.26 (d, 6H)。2分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t=1.22$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ に対する計算値: 337.1; 実測値: 336.9。

【0752】

実施例177: 化合物196の合成

【化238】



1, 4-ジオキサン (10mL) 及び水 (1mL) における 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (300mg、1.35mmol) と [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] ボロン酸 (307.25mg、2.02mmol) と Pd(dppf)Cl_2 (147.94mg、0.20mmol) と Cs_2CO_3 (878.32mg、2.7mmol) との混合物を 85°C で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトを介して濾過し、 EtOAc (10mL $\times$ 2) によって溶出した。濾液を濃縮し、 EtOAc (10mL) で希釈し、水 (10mL $\times$ 2) 及びブライン (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における $\text{EtOAc}=30\%\sim 80\%$) によって精製して純粋ではない生成物を得た。純粋ではない生成物を分取用 HPLC (Waters Xbridge (150mm $\times$ 25mm、5 μm)、 $\text{A}=\text{水}$ (10mMの NH_4HCO_3) 及び $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 6分間かけて18~48%B) によって精製して固形物として生成物 (21.13mg、0.07mmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.76$ (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 5.32 (t, 1H), 4.59 (d, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t=0.83$ 分、10~80AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ に対する計算値: 295.1; 実測値: 294.9。

【0753】

実施例178: 化合物197の合成

10

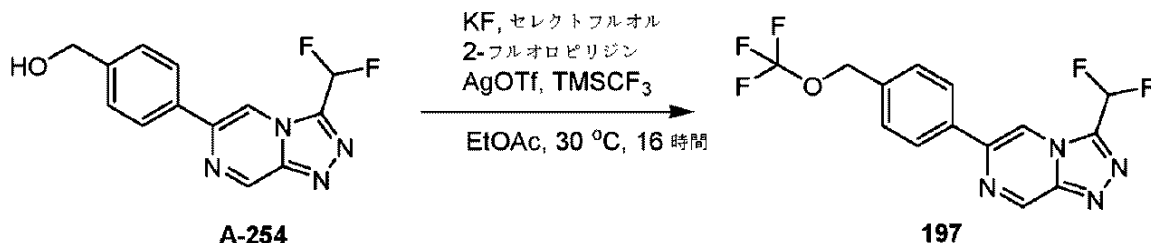
20

30

40

50

【化 2 3 9】

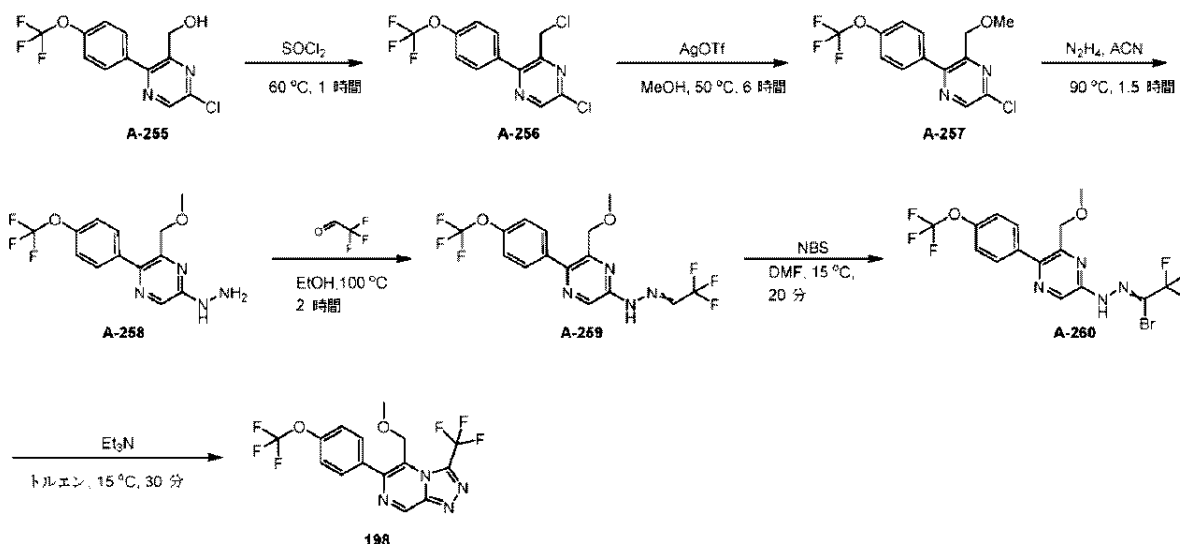


酢酸エチル（6 mL）における AgOTf（781.31 mg、3.04 mmol）と KF（235.56 mg、4.05 mmol）とセレクトフルオル（538.62 mg、1.52 mmol）と [4- [3- (ジフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-6-イル] フェニル] メタノール（140 mg、0.51 mmol）との混合物に N₂ のもとで 2-フルオロピリジン（295.23 mg、3.04 mmol）とトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（432.38 mg、3.04 mmol）とを加え、混合物を 30 °C で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl（10 mL）で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAc（30 mL × 2）によって溶出した。濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC（シリカゲル、PE : EtOAc = 3 : 1）によって精製して固形物として生成物（8.36 mg、24.3 μmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ_H = 9.68（d, 1H）, 9.21（d, 1H）, 8.19（d, 2H）, 7.86（t, 1H）, 7.62（d, 2H）, 5.26（s, 2H）。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.19 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺ に対する計算値：345.1；実測値：344.9。

【0754】

実施例 179：化合物 198 の合成

【化 2 40】



[6-クロロ-3- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン-2-イル] メタノール（500 mg、1.64 mmol）と SOCl₂（5 mL）との混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を飽和 Na₂CO₃（20 mL）に注ぎ、混合物を EtOAc（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物（600 mg、1.86 mmol、粗精製）を得たが、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 0.9

7分、5～95 AB、純度47.74%、MS ESI $C_{12}H_8Cl_2F_3N_2O$ [M+H]⁺に対する計算値：323.0；実測値：323.0。

【0755】

メタノール（15 mL）における5-クロロ-3-（クロロメチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン（600 mg、1.86 mmol）とAgOTf（4771.4 mg、18.57 mmol）との混合物を50℃で6時間攪拌した。室温に冷却した後、飽和NH₄Cl（20 mL）で混合物の反応を止め、混合物をセライトを介して濾過し、EtOAc（30 mL×2）によって溶出した。濾液を濃縮し、油として粗生成物（70.0 mg、1.41 mmol）を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.88分、5～95 AB、純度64.30%、MS ESI $C_{13}H_{11}ClF_3N_2O_2$ [M+H]⁺に対する計算値：319.0；実測値：318.9。

10

【0756】

MeCN（10 mL）における5-クロロ-3-（メトキシメチル）-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン（700 mg、2.2 mmol）とN₂H₄（2.11 g、65.9 mmol）との混合物を90℃で1時間攪拌した。混合物を90℃でさらに30分間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O（20 mL）で希釈し、EtOAc（40 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をH₂O（20 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物（350 mg、0.57 mmol、粗精製）を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.94分、10～80 AB、純度50.92%、MS ESI $C_{13}H_{14}F_3N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値：315.1；実測値：315.1。

20

【0757】

エタノール（1 mL）における〔6-（メトキシメチル）-5-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン-2-イル〕ヒドラジン（350 mg、1.11 mmol）と2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド（582.23 mg、4.45 mmol）との混合物を100℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O（20 mL）で希釈し、EtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物（400 mg、1.01 mmol、粗精製）を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.89分、5～95 AB、純度52.48%、MS ESI $C_{15}H_{13}F_6N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値：395.1；実測値：395.4。

30

【0758】

6-（メトキシメチル）-N-（2,2,2-トリフルオロエチリデンアミノ）-5-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン-2-アミン（400 mg、1.01 mmol）のDMF（5 mL）溶液にNBS（180.57 mg、1.01 mmol）を加え、混合物を15℃で20分間攪拌した。混合物をH₂O（20 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をH₂O（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物（500 mg、1.06 mmol、粗精製）を得たが、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS R_t=0.99分、5～95 AB、純度17.37%、MS ESI $C_{15}H_{12}BrF_6N_4O_2$ [M+H]⁺に対する計算値：475.0；実測値：475.0。

40

【0759】

臭化2,2,2-トリフルオロ-N-〔6-（メトキシメチル）-5-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピラジン-2-イル〕エタンヒドラゾノイル（500 mg、1.06 mmol）のトルエン（10 mL）溶液にEt₃N（0.73 mL、5.28 mmol）を加え、混合物を15℃で30分間攪拌した。混合物をH₂O（20 mL）で希釈

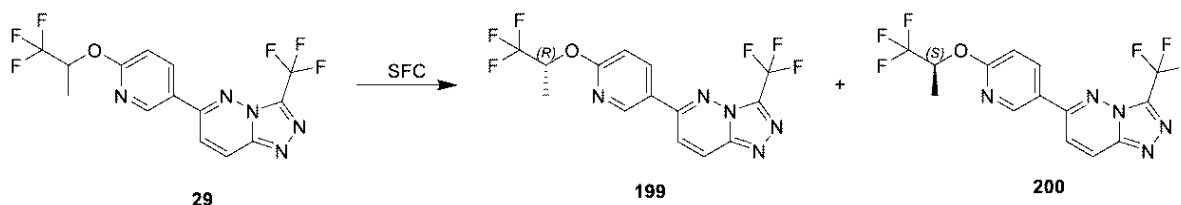
50

し、EtOAc (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗淨し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20% ~ 40% ~ 60%) によって精製して純粋ではない生成物 (約 100 mg) を得た。純粋ではない生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 2 : 1) によって精製して固形物として生成物を (24.86 mg、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 9.54 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.17 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺ に対する計算値 : 393.1 ; 実測値 : 393.0。
【0760】

10

実施例 180 : 化合物 199 及び 200 の合成

【化 241】



20

試料を SFC によって分析し、2つのピーク (ピーク 1 : R_t = 2.35 分 ; ピーク 2 : R_t = 2.49 分) を示した。

方法 : カラム : ChiralCel OJ-H 150 × 4.6 mm I.D.、5 μm ; 移動相 : A : CO₂ ; B : IPA (0.05% DEA) ; 勾配 : 5.5 分で 5% から 40% までの B、そして 40% で 3 分間保持し、次いで 5% の B で 1.5 分 ; 流速 : 2.5 mL / 分 ; カラム温度 : 40 °C。

【0761】

生成物を SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 3.0 mm、5 μm)) ; A = CO₂ 及び B = IPA (0.1% NH₃H₂O) ; 35 °C ; 50 mL / 分 ; 15% B ; 10 分実行 ; 20 の注入、ピーク 1 の R_t = 7.33 分、ピーク 2 の R_t = 8.3 分) によって分離して、固形物としての 3-(トリフルオロメチル)-6-[6-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (6.76 mg、17.9 μmol) (SFC におけるピーク 1、R_t = 2.35 分) と、固形物としての 3-(トリフルオロメチル)-6-[6-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-3-ピリジル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (16.41 mg、43.5 μmol) (SFC におけるピーク 2 : R_t = 2.49 分) とを得た。

30

注 : エナンチオマーは無作為に割り当てた。

化合物 201 (ピーク 1) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ_H = 8.79 (d, 1H), 8.36-8.31 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.95-5.82 (m, 1H), 1.56 (d, 3H) 2分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.20 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値 : 378.1 ; 実測値 : 378.0。

40

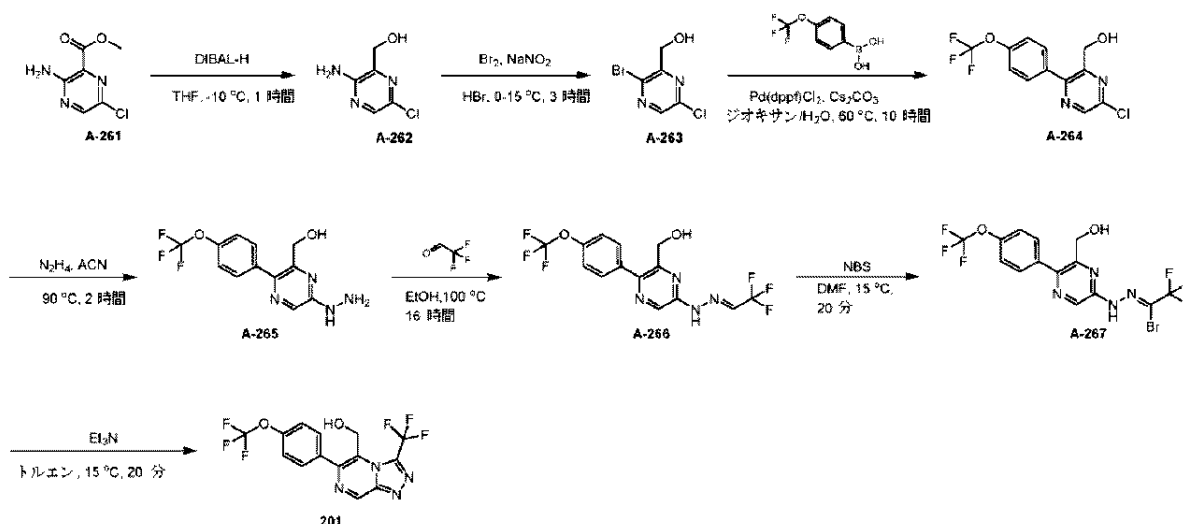
化合物 202 (ピーク 2) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ_H = 8.79 (d, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.96-5.81 (m, 1H), 1.56 (d, 3H)。2分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.18 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ に対する計算値 : 378.1 ; 実測値 : 378.0。

50

【0762】

実施例181：化合物201の合成

【化242】



3-アミノ-6-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル (3 g、15.99 mmol) の THF (150 mL) 溶液に -40°C で DIBAL-H (63.97 mL、63.97 mmol) を加え、混合物を -10°C に温め、1時間攪拌した。混合物に酒石酸カリウムナトリウム (飽和水溶液、約100 mL) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を EtOAc (150 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (2400 mg、15.04 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 7.98 (s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.73 (br s, 1H)。

【0763】

(3-アミノ-6-クロロピラジン-2-イル) メタノール (2.4 g、15.04 mmol) の HBr (20 mL) における混合物に 0°C で Br_2 (2.31 mL、45.12 mmol) を加え、その後、 NaNO_2 (2.59 g、37.6 mmol) の水 (5 mL) 溶液を加え、混合物を 15°C で3時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、 NaHCO_3 (固形物、約5 g) で反応を止めた。混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機相を飽和 Na_2CO_3 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおける EtOAc = 5% ~ 10% ~ 15% ~ 20% ~ 30%) によって精製して無色の油として生成物 (1100 mg、4.92 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.34 (s, 1H), 4.82 (dd, 2H), 3.32 (t, 1H)。

【0764】

1,4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (2 mL) における (3-ブロモ-6-クロロピラジン-2-イル) メタノール (1.1 g、4.92 mmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (1.06 g、5.17 mmol) と Cs_2CO_3 (3.21 g、9.85 mmol) と Pd(dppf)Cl_2 (360.19 mg、0.49 mmol) との混合物を 60°C で10時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおける EtOAc = 20% ~ 40% ~ 50%) によって精製して無色の油として純粋な生成物 (600 mg、1.97 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.40 (t, 1H)。

【0765】

MeCN (20 mL) における [6-クロロ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]メタノール (600 mg、1.97 mmol) と N_2H_4 (1890.69 mg、59.08 mmol) との混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (460 mg、1.53 mmol) を得たが、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.67$ 分、5~95 AB、純度 59.13%、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：301.1；実測値：301.0。

10

【0766】

エタノール (2 mL) における [6-ヒドラジノ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]メタノール (460 mg、1.53 mmol) と 2, 2, 2-トリフルオロアセトアルデヒド (250.3 mg、1.92 mmol) との混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (600 mg、1.58 mmol) を得た。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.85$ 分、5~95 AB、純度 35.73%、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：381.1；実測値：381.0。

20

【0767】

[6-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチリデン)ヒドラジノ]-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]メタノール (600 mg、1.58 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に NBS (294.88 mg、1.66 mmol) を加え、混合物を 15℃ で 20 分間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (800 mg、1.74 mmol) を得たが、それをさらに精製することなくそのまま次の工程に使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.91$ 分、5~95 AB、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：459.0；実測値：459.0。

30

【0768】

トルエン (5 mL) における臭化 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[6-(ヒドロキシメチル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2-イル]エタンヒドラゾノイル (800 mg、1.74 mmol) と Et_3N (0.72 mL、5.23 mmol) との混合物を 15℃ で 20 分間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 20%~40%~60%) によって精製して純粋ではない生成物 (約 400 mg) を得た。

40

【0769】

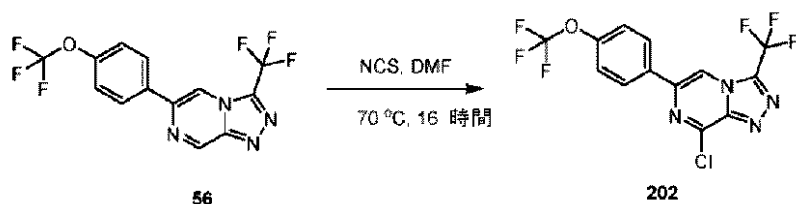
純粋ではない生成物の一部 (約 30 mg) を分取用 TLC (シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1) によって精製して固形物として生成物 (12.8 mg、33.8 μmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}} = 9.55$ (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.06 (d, 2H), 2.43-2.31 (m, 1H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.04$ 分、10~80 AB、純度 100.00%、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値：379.1；実測値：379.0。

50

【0770】

実施例182：化合物202の合成

【化243】



DMF (30 mL) における 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (920 mg、2.64 mmol) と NCS (529.21 mg、3.96 mmol) との混合物を 70 °C で 16 時間攪拌して茶色の混合物を得た。室温に冷却した後、混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を H₂O (50 mL × 2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における EtOAc = 0% ~ 10% ~ 20%) によって精製して固形物として純粋ではない生成物 (580 mg) を得た。

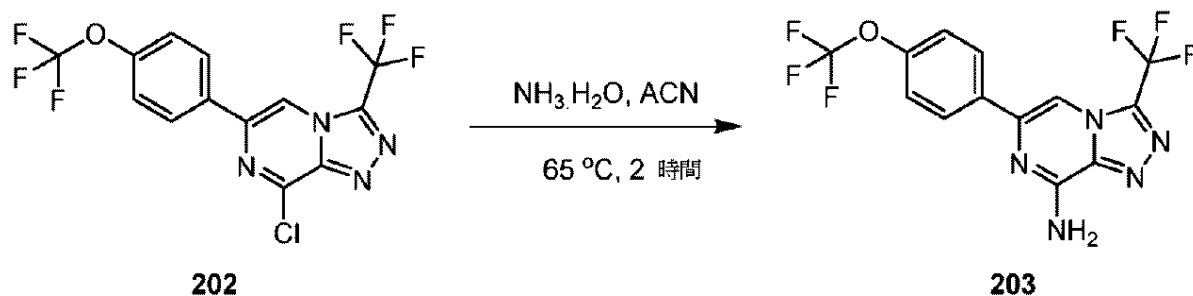
【0771】

純粋ではない生成物の一部 (30 mg) をヘキサン (1 mL) から粉末化させ、オープンで乾燥させて白っぽい固形物として生成物 (11 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.41 (dd, 2H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS R_t = 1.21 分、10 ~ 80 AB、純度 100%、MS ESI C₁₃H₆ClF₆N₄O [M+H]⁺ に対する計算値：383.0；実測値：382.9。

【0772】

実施例183：化合物203の合成

【化244】



NH₃ · H₂O (100 mL) 及び MeCN (50 mL) における 8-クロロ-6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (480 mg、1.25 mmol) の混合物を 65 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を H₂O (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (430 mg、94% 収率) を得た。

【0773】

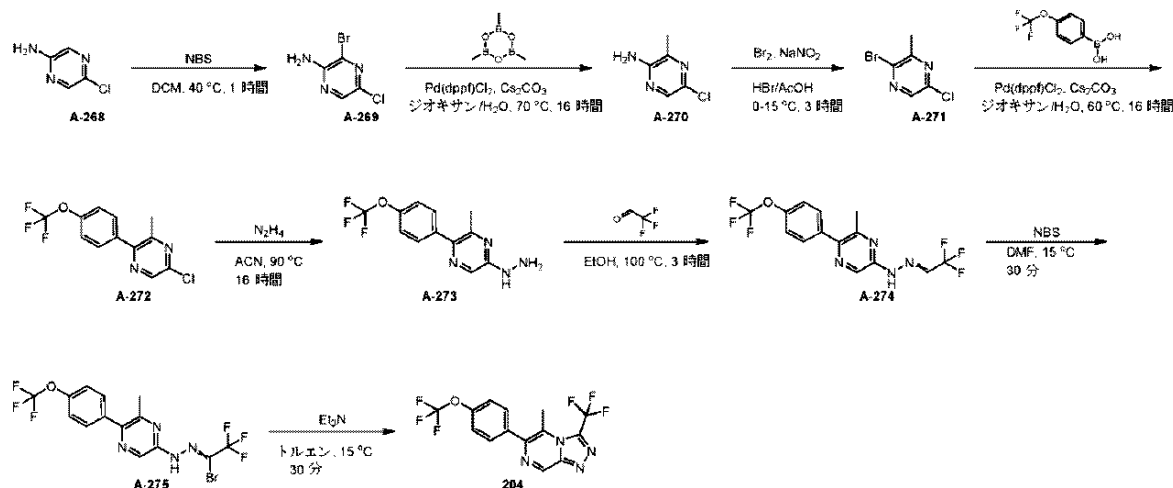
粗生成物の一部 (30 mg) を分取用 TLC (シリカゲル、PE : EtOAc = 2 : 1) によって精製して固形物として 6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-8-アミン

(17.28 mg)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.92$ (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.04 (br s, 2H)。2.0分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 1.23$ 分、10~80 AB、純度100%、MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 364.1; 実測値: 363.9。

【0774】

実施例184: 化合物204の合成

【化245】



5-クロロピラジン-2-アミン (500 mg、3.86 mmol) のDCM (5 mL) 溶液にNBS (686.92 mg、3.86 mmol) を加え、茶色の混合物を40°Cで1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルを介して濾過し、EtOAc (20 mL) によって溶出し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 20%~40%~50%) によって精製して固形物として生成物 (600 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.98$ (s, 1H), 5.05 (br s, 2H)。

【0775】

1, 4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.50 mL) における3-ブromo-5-クロロピラジン-2-アミン (600 mg、2.88 mmol) と2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボラン (397.48 mg、3.17 mmol) と Cs_2CO_3 (1.88 g、5.76 mmol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (210.62 mg、0.29 mmol) との混合物を70°Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PEにおけるEtOAc = 20%~40%~60%~80%) によって精製して固形物として生成物 (200 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.90$ (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

【0776】

酢酸 (3 mL) 及びHBr (3 mL) における5-クロロ-3-メチルピラジン-2-アミン (200 mg、1.39 mmol) の混合物に0°Cで Br_2 (0.18 mL、3.48 mmol) を加え、その後 NaNO_2 (288.34 mg、4.18 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、混合物を15°Cで3時間攪拌した。 NaHCO_3 (固形物、約3 g) で混合物の反応を止め、混合物を Na_2CO_3 (固形物) でpH約8に塩基性化した。混合物をEtOAc (40 mL×2) で抽出し、合わせた有機相を飽和 Na_2CO_3 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (40 mg) を得た。1.5分間のクロマトグラフィーにてLCMS $R_t = 0.72$ 分、5~95 AB、純度94.05%

【0777】

1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) における 2-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-ピラジン (40 mg、0.19 mmol) と [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (43.68 mg、0.21 mmol) と Cs_2CO_3 (125.63 mg、0.39 mmol) と $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14.11 mg、0.02 mmol) との混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (PE における $\text{EtOAc} = 10\% \sim 20\% \sim 40\% \sim 50\%$) によって精製して油として生成物 (40 mg) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.89$ 分、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 289.0、実測値 288.9。

【0778】

MeCN (2 mL) における 5-クロロ-3-メチル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピラジン (40 mg、0.14 mmol) と N_2H_4 (88.69 mg、2.77 mmol) との混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、 H_2O (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物として粗生成物 (40 mg) を得た。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.70$ 分、MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 285.1; 実測値: 284.9。

【0779】

エタノール (1 mL) における [6-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピラジン-2-イル] ヒドラジン (40 mg、0.14 mmol) と 2, 2, 2-トリフルオロアセトアルデヒド (18.39 mg、0.14 mmol、 H_2O 中で 75%) との混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、 H_2O (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (40 mg) を得たが、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.91$ 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 365.1; 実測値: 365.0。

【0780】

6-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチリデンアミノ)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピラジン-2-アミン (40 mg、0.11 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に NBS (21.5 mg、0.12 mmol) を加え、混合物を 15℃ で 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、 H_2O (10 mL $\times$ 2) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して油として粗生成物 (50 mg) を得たが、それをさらに精製することなくそのまま使用した。1.5 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 0.97$ 分、5~9.5 AB、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ に対する計算値: 445.0; 実測値: 444.9。

【0781】

臭化 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[6-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピラジン-2-イル] エタンヒドラゾノイル (50 mg、0.11 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に Et_3N (0.08 mL、0.56 mmol) を加え、溶液を 15℃ で 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、 H_2O (10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取用 TLC (シリカゲル、PE: EtOAc = 3:1) によって精製して固形物として生成物 (8.8 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{H}} = 9.47$ (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 2.84 (d, 3H)。2.0 分間のクロマトグラフィーにて LCMS $R_t = 1.15$ 分、MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ に対する計算値: 363.1; 実測値: 363.0。

10

20

30

40

50

【0782】

実施例185：遅延（持続性）ナトリウム電流（ I_{NaL} ）の調節における例となる化合物の有効性

Na_v1.6 電位依存性ナトリウムチャネルによって発現される I_{NaL} を調節する例となる化合物の機能的な特徴付けは、PatchXpress（商標）高処理能力電気生理学プラットフォーム（Molecular Devices, Sunnyvale, CA）を用いて達成した。組換えヒトNa_v1.6（hNa_v1.6）を発現しているHEK-293細胞を、ダルベッコ改変DMEM／高グルコース、10%FBS、2mMのピルビン酸ナトリウム、10mMのHEPES及び400μg/mLのG418にて増殖させた。細胞は回収に先立って50%～80%の集密度まで増殖させた。トリプシン処理した細胞を洗浄し、1時間回復させ、次いで 1×10^6 個/mLの濃度で細胞外記録溶液に再浮遊させた。細胞を分配し、試験化合物を適用するのにPatchXpressの搭載された液体取扱い装置を使用した。Na_v遅延電流は300nMのATX-IIIの適用によって誘起された。 I_{NaL} は、0.1Hzの周波数で非不活性化保持電位（たとえば、-120mV）からパルスを0mVまで200ミリ秒間脱分極することによって誘起された。 I_{NaL} の振幅及び安定性は試験パルスの最後の20ミリ秒間にわたる平均電流振幅を分析することによって決定した。例となる化合物（たとえば、本明細書に記載されているような）による定常状態の遮断に続いて、非透過性カチオンを含有するNa⁺を含まない溶液（たとえば、コリンまたはNDMG）を加えてナトリウム電流の独自性を確認した。 I_{NaL} のパーセント定常状態阻害は、 $[(I_{NaL} \text{ 化合物}) / (I_{NaL} \text{ 対照})] \times 100$ のように算出したが、式中、 I_{NaL} 化合物及び I_{NaL} 対照はそれぞれ化合物の存在下または非存在下で記録された I_{NaL} を表す。

【0783】

1μMにてhNa_v1.5での I_{NaL} の阻害パーセント（上記に記載されているのに類似する手順を用いて、しかし、組換えヒトNa_v1.5（hNa_v1.5）を発現しているHEK-293細胞を用いて測定された）に関するこのアッセイの結果を以下の表1に要約する。この表では、「A」は0%未満から50%までの間の阻害を示し、「B」は50%を超える阻害を示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

化合物	INaL v1.5 (1 μ M, % 阻害%)
1	B
2	B
3	B
6	B
7	A
8	B
9	B
10	A
11	A
12	B
13	B
14	B
15	B
16	B
17	A
18	A
19	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B

10

20

30

40

【0784】

1 μ MにてhNaV1.6でのINaLの阻害パーセントに関するこのアッセイの結果を以下の表2に要約する。この表では、「A」は30%未満の阻害を示し、「B」は約30%～約70%の間の阻害を示し、「C」は70%を超える阻害を示す。

50

【表 2 - 1】

表 2

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
1	C
2	C
3	C
4	A
5	C
6	B
7	B
8	B
9	B
10	B
11	A
12	C
13	C
14	C
15	C
16	C
17	B
18	A
19	A
20	A
21	A
22	C
23	C
24	C
25	B
26	C
27	C
28	C
29	C
30	C

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
31	C
32	B
33	C
34	C
35	A
36	A
37	C
38	B
39	A
40	A
41	C
42	B
43	B
44	C
45	A
46	C
47	B
48	A
49	C
50	B
51	A
52	B
54	A
55	A
56	C
57	A
58	B
59	B
60	B
61	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
62	B
63	C
64	A
65	C
66	C
67	A
68	B
69	B
70	B
71	B
72	A
73	B
74	A
75	A
76	B
77	C
78	B
79	C
80	B
81	B
82	B
83	B
84	C
85	A
86	B
87	A
88	B
89	C
91	B
92	A

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
93	C
94	B
95	A
96	C
97	C
98	C
99	A
100	B
101	B
102	A
103	B
104	A
105	B
106	C
107	C
108	C
111	C
112	B
113	C
114	B
115	B
116	C
117	C
118	C
119	A
120	C
121	C
122	C
123	C
124	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
125	C
126	C
127	C
128	C
129	A
130	B
131	A
132	A
133	C
134	C
135	C
136	C
137	B
138	A
139	A
140	B
141	B
142	C
143	A
144	A
145	A
146	B
147	C
148	A
149	C
150	A
151	B
152	C
153	A
154	A

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
155	A
156	A
157	B
158	B
159	B
160	A
161	A
162	C
163	A
164	B
165	C
166	B
167	B
168	B
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	B
175	C
176	A
177	A
178	B
179	B
180	A
181	A
183	A
184	A
185	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, % 阻害%)
186	A
187	C
188	B
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	B
195	A
196	A
197	B
198	B
199	C
200	C
201	A

【0785】

実施例 186：PKラットのクリアランス実験

投薬の日にIV投薬溶液を新しく調製した。被験物質（0.5 mg / kg）は、たとえば、5% DMSO / 5% ソルトール / 90% 水から成る溶剤にて調製した。投薬溶液すべてにおける被験物質の濃度はHPLC / UVによって決定した。3匹のオスのスプラーグドーリー系ラットをこの試験に用いた。動物は試験に割り当てる前に健康であることを確認した。各動物は尾または耳に印を付けられ、ケージカードに記述された独特の識別番号が与えられた。動物はすべて投薬前に一晩絶食させ、餌は投薬の4時間後に戻した。水は絶食期間の間、動物すべてに自由摂取で提供された。動物は、実際の投薬容量を算出するために投薬の日に用量投与に先立って体重測定した。体重はオスについては212 gから223 gの範囲だった。動物はすべて0.5 mg / kgでの単回静脈内ボラス投与によって被験物質を受け入れた。各試験動物から頸静脈を介して各時点でおおよそ0.2 mLの血液を採取した。各試料採取の実際の時間を記録した（0.0833、0.250、0.500、1.00、2.00、4.00、8.00、12.0、24.0時間）。血液試料はすべて予めラベルを付けたプラスチック製の微量遠心管に移し、予め負荷した抗凝固剤K2EDTA（5 μ L、0.5 M）と共に混合した。次いで血液試料を遠心分離することによって血漿試料を調製した。次いで血漿試料はすべてドライアイス上で迅速に凍結し、

LC/MS/MS解析まで -60°C 以下で保持した。血漿における被験物質の濃度は、定量的生体分析LC/MS/MS法を使用することによって決定した。血漿における被験物質の定量下限（LLOQ）は 1 ng/mL であり、血漿における定量上限（ULOQ）は 3000 ng/mL だった。ラットにおける被験物質の血漿濃度はPhoenix WinNonlinソフトウェア（バージョン6.3, Pharsight, Mountain View, CA）を使用することによる非区画化薬物動態解析に供した。PKパラメータを得ることにおいて線形/対数台形法則を適用した。結果を表3に要約する。

【表3-1】

表3. ラットのクリアランス及び半減期のデータ

化合物番号	Clearance (mL/分/kg)	$T_{1/2}$ (時間)
23	1.4	21.9
61	1.6	15.2
31	2	15.4
46	4.7	4.5
12	5.1	1.4
3	6	6.7

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

49	7.6	8.1
63	8.8	10.2
6	9.2	3.2
134	10.9	2.6
107	13.9	1.9
68	15.8	1.5
124	15.9	6.5
22	16.6	0.6
84	21.9	2.1
69	28.3	2.5
30	29	0.36
65	31	0.55
14	32.8	1.4
59	39.8	0.8
16	52.3	0.49
27	88.1	0.7
26	89.2	0.7

【 0 7 8 6 】

実施例 1 8 7 : ヒト肝臓ミクロソームにおける C Y P 1 A 2 の阻害

種々の濃度 (0 . 0 5 、 0 . 1 5 、 0 . 5 、 1 . 5 、 5 、 1 5 、 5 0 μ M) での試験化合物の存在下で個々の C Y P 、 C Y P 1 A 2 、アイソザイム特異的なマーカース質 (フェナセチン) と共にプールしたヒト肝臓ミクロソームをインキュベートした。特異的なマーカース質の代謝産物を L C / M S / M S で測定した。残りの酵素活性及び阻害能力の I C 5 0 を決定する。

【 0 7 8 7 】

手順

ミクロソームを - 8 0 $^{\circ}$ C のフリーザーから取り出し、氷上で解凍し、 2 0 μ L の基質溶液を相当するウェルに加える。次いで、 2 0 μ L の P B をブランクのウェルに加え、 2 μ L の試験化合物及び陽性対照の標準溶液を相当するウェルに加えた。 2 μ L の溶媒を阻害剤なしのウェル及びブランクのウェルに加えた。次いで、 1 5 8 μ L の H L M 標準溶液をインキュベートプレートのウェルすべてに加えた。 3 7 $^{\circ}$ C の水槽を用いてプレートを事前に約 1 0 分間温めた。次いで、 2 0 μ L の N A D P H 補因子溶液をインキュベートウェルすべてに加え、混合し、 3 7 $^{\circ}$ C の水槽にて 1 0 分間インキュベートした。反応は、 4 0 0 μ L の冷却停止溶液 (A C N における 2 0 0 n g / m L のトルブタミド及び 2 0 0 n g / m L のラベタロール) を加えることによって終結させた。試料を 4 0 0 0 r p m で 2 0 分間遠心分離してタンパク質を沈殿させた。最終的に、 2 0 0 μ L の上清を 1 0 0 μ L の H P L C 水に移し、 1 0 分間振盪し、 L C / M S / M S によって分析した。

【0788】

データの解析

SigmaPlot (V.11) を用いて試験化合物の濃度に対する対照活性%をプロットし、SigmaPlot (V.11) をデータの非線形回帰分析に使用した。IC₅₀値は3パラメータのロジスティック方程式を用いて決定した。最高濃度 (50 μM) での阻害%が50%未満である場合、IC₅₀値は「> 50 μM」として報告する。3パラメータのロジスティックS字状曲線についての方程式：

【数1】

$$y = \frac{\max}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{-\text{hillslope}}}$$

10

【0789】

このアッセイの結果を以下の表4に要約する。この表では、「A」は1 μM未満の阻害を示し、「B」は約1 μM～約15 μMの阻害を示し、「C」は約15 μM～約30 μMの阻害を示し、「D」は30 μMを超える阻害を示す。

【表4-1】

表4. ヒト肝臓ミクロソームにおけるCYP1A2の阻害

化合物番号	CYP1A2 IC ₅₀ 平均
62	A
98	A
1	A
76	A
48	A
70	A
116	A
79	A
97	A

20

30

40

50

【表 4 - 2】

122	A
41	A
118	A
56	A
47	A
112	B
46	B
52	B
108	B
113	B
73	B
72	B
6	B
3	B
12	B
66	B
77	B
84	B
136	B
117	C
49	C
63	C

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

105	C
30	C
134	D
126	D
125	D
124	D
96	D
78	D
42	D
107	D
127	D
135	D
65	D
43	D
59	D
68	D

10

20

30

40

【0790】

同等物及び範囲

請求項では、たとえば、「a」、「an」及び「the」のような冠詞は、反対に指示されない限り、または文脈から明らかでない限り、1または1を超えることを意味してもよい。群の1以上のメンバー間で「または」を含む請求項または説明は、反対に指示されない限り、または文脈から明らかでない限り、群メンバーの1つ、1を超えるもの、またはすべてが所与の生成物または方法に存在すれば、採用されれば、またはさもなければ関連すれば満たされると見なされる。本発明は、群の正確に1つのメンバーが所与の生成物または方法に存在する、採用されるまたはさもなければ関連する実施形態を含む。本発明は、群メンバーの1を超えるものまたはすべてが所与の生成物または方法に存在する、採用

50

されるまたはさもなければ関連する実施形態を含む。

【0791】

さらに、本発明は、掲載された請求項の1以上に由来する1以上の限定、要素、条項及び記述用語が別の請求項に導入される変形、組み合わせ及び並べ替えのすべてを包含する。たとえば、別の請求項に従属する任意の請求項が改変されて、同じ基準の請求項に従属する任意の他の請求項で見いだされる1以上の限定を含むことができる。要素がリストとして、たとえば、マーカッシュ群形式で提示される場合、要素の各亜群も開示され、任意の要素（複数可）は群から取り除かれ得る。一般に、本発明または本発明の態様が特定の要素及び／または特徴を含むと見なされる場合、本発明または本発明の態様のある特定の実施形態はそのような要素及び／または特徴から成る、または本質的に成ることが理解されるべきである。簡略化の目的で、それらの実施形態は本明細書ではこれらの言葉で具体的には言及されていない。用語「含む」及び「含有する」は非限定的であり、追加の要素または工程の包含を許すように意図されることも言及される。範囲が与えられる場合、端点が含まれる。さらに、指示されない限り、または文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現される値は、文脈が明瞭に指図しない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、本発明の様々な実施形態で述べられている範囲の範囲内での任意の特定の値または部分範囲を想定することができる。

10

【0792】

本出願は、種々の発行された特許、公開された特許出願、雑誌論文及び他の出版物を参照するが、それらのすべてが参照によって本明細書に組み入れられる。組み入れられた参考文献と本明細書の間で対立がある場合、本明細書が優先することとする。加えて、従来技術に入る本発明の任意の特定の実施形態は請求項の1以上から明白に除外されてもよい。そのような実施形態は当業者に既知であると考えられるので、除外が本明細書で明白に述べられていなくてもそれらは除外されてもよい。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術の存在に関連しようとするまいと、何らかの理由でいずれの請求項からも除外することができる。

20

【0793】

当業者は、わずかな日常の実験を用いて、本明細書に記載されている特定の実施形態に対する多数の同等物を認識するであろうし、または確認することができるであろう。本明細書に記載されている本実施形態の範囲は、上記説明に限定されるようには意図されず、むしろ添付の請求項にて言及されているとおりである。当業者は、以下の請求項で定義されているような本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本説明に対する種々の変更及び改変を行ってもよいことを十分に理解するであろう。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
A 6 1 P 25/08

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/552,073

(32)優先日 平成29年8月30日(2017.8.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レディ, キラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02129, ボストン, 9ティーエイチ ストリート 14,
ユニット 14

(72)発明者 マルティネス ボテッラ, ガブリエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01778, ウェイランド, パーメンター ロード 17

(72)発明者 グリフィン, アンドリュー マーク

カナダ国 エイチ9シー2ワイ ケベック, イル ビザール, リュ バレット 232

(72)発明者 マロン, ブライアン エドワード

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27705, ダーラム, ノース ポストン コート 4

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0021521 (US, A1)

特開昭53-040798 (JP, A)

特表平11-503437 (JP, A)

J. Med. Chem., 1981年, 24, pp.592-600

FILE REGISTRY ON STN, RN 1347643-11-1, Entered STN: 02 Dec 2011

European Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, 45, pp.1746-1752

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)