

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7626722号
(P7626722)

(45)発行日 令和7年2月4日(2025.2.4)

(24)登録日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 213/74

C S P

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

Z N A

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 49 (全218頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-574945(P2021-574945)

(86)(22)出願日 令和2年6月16日(2020.6.16)

(65)公表番号 特表2022-536540(P2022-536540
A)

(43)公表日 令和4年8月17日(2022.8.17)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/037906

(87)国際公開番号 WO2020/257180

(87)国際公開日 令和2年12月24日(2020.12.24)

審査請求日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(31)優先権主張番号 62/911,739

(32)優先日 令和1年10月7日(2019.10.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/862,470

(32)優先日 令和1年6月17日(2019.6.17)

最終頁に続く

(73)特許権者 519425235

デシフェラ・ファーマシューティカルズ
、エルエルシーアメリカ合衆国マサチューセッツ州02
451、ウォルサム、スミス・ストリー
ト 200

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 フリン、ダニエル・エル

最終頁に続く

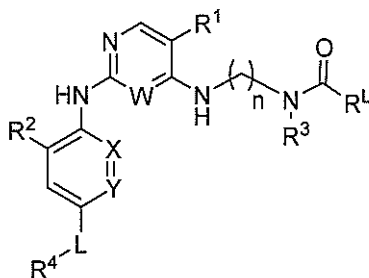
(54)【発明の名称】 アミノピリミジンアミドオートファジー阻害剤およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下によって表される化合物、

【化1】



式 I-A

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であって、

式中、

Xは、CHであり；

Y は、C (R³³) であり；

W は、CH または N であり；

R¹ は、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₅ アルキル、および C₃ - C₅ シクロアルキルからなる群から選択され、C₁ - C₅ アルキルおよび C₃ - C₅ シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R² は、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₅ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、および C₁ - C₅ アルコキシからなる群から選択され；

R³ は、H、C₁ - C₃ アルキル、および C₃ - C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；

R³³ は、H、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、および C₁ - C₆ アルコキシからなる群から選択され；

10

R⁴ は、B および D からなる群から選択され、

B は、少なくとも 1 つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する N - 結合ヘテロシクリルから選択され、B は、R⁷ によって 1 つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R⁹ によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

D は、少なくとも 1 つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C - 結合ヘテロシクリルから選択され、D は、R⁷ によって 1 つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R⁹ によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

20

R⁷ の各発生は、独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択され；

R⁶ は、H、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択され；

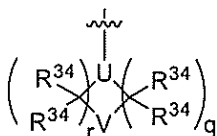
R⁹ は、H、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルからなる群から選択され；

R¹⁰ の各発生は、独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、および C₃ - C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^L は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、ならびに

【化 2】

30



からなる群から選択され、各 C₁ - C₆ アルキルおよび C₃ - C₆ シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

U は、N または C R¹³ であり；

V は、酸素、C (R³⁴)₂、および N R⁶ からなる群から選択され；

40

r は、0、1、または 2 であり；

q は、1、2、または 3 であり；

R¹³ は、H および C₁ - C₃ アルキルから選択され；

R³⁴ の各発生は、独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、および C₃ - C₅ シクロアルキルから選択され、C₁ - C₃ アルキルおよび C₃ - C₅ シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

L は、- (C (R¹⁰)₂)_m - であり；

m は、0、1、2、または 3 であり；

n は、3 であり；

ただし、r が 0 でありかつ q が 1 である場合、U は C R¹³ ではなくかつ V は O ではなく

50

、r または q が 1 である場合、U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 2】

Wが、Nである、請求項1に記載の化合物。

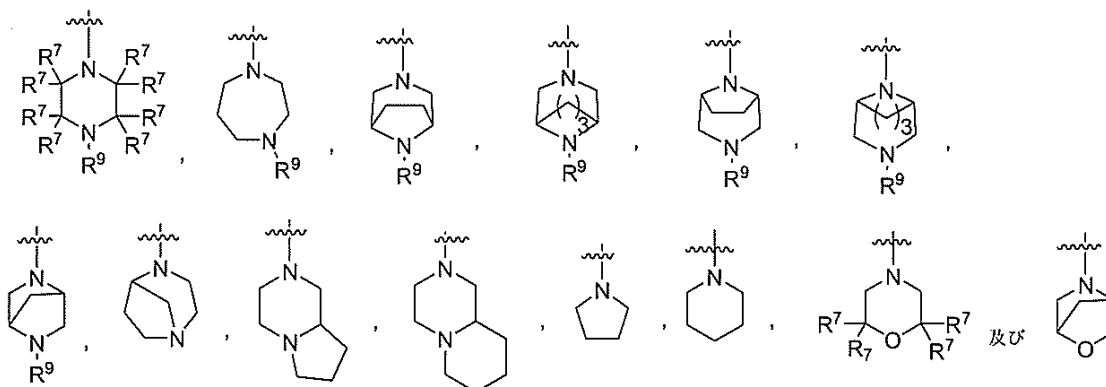
【請求項 3】

R⁴が、Bである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

R^4 が、以下

【化 3】



10

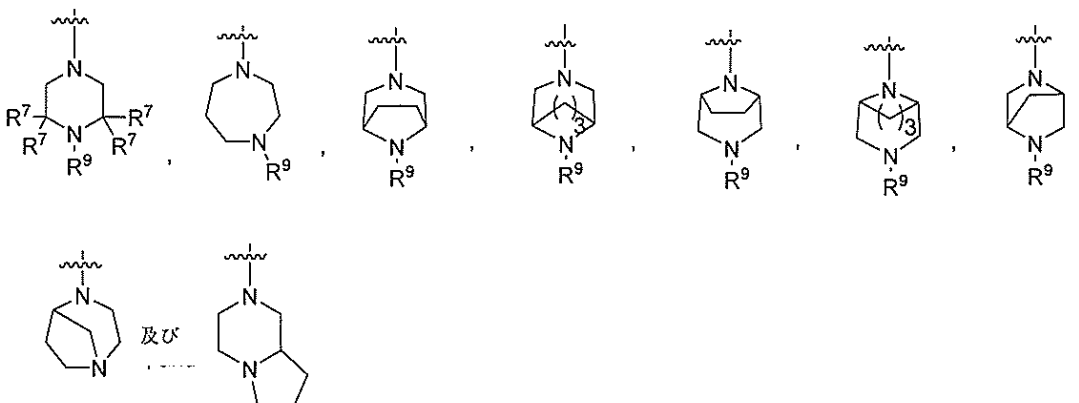
20

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

$\mathbb{R}^4$ が、以下

【化 4】



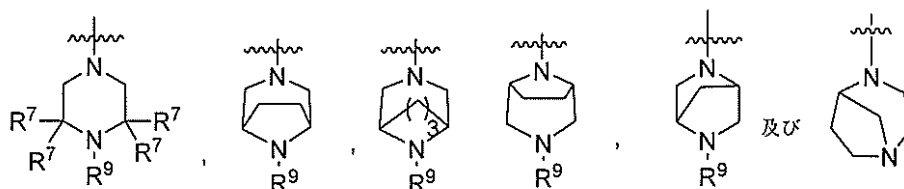
30

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$\mathbb{R}^4$ が、以下

【化 5】



40

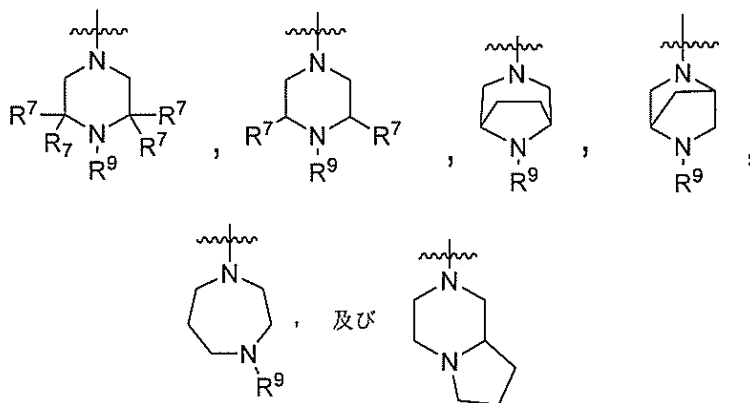
からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 7】

R^4 が、以下

【化 6】



10

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

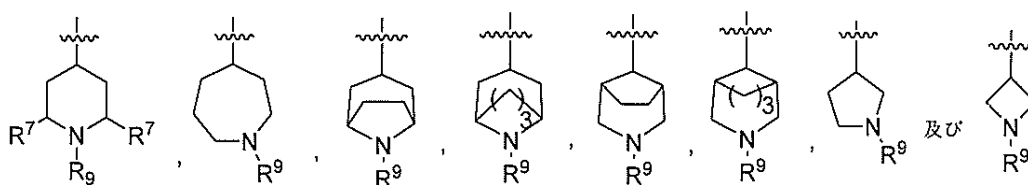
【請求項 8】

R^4 が、D である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が、以下

【化 7】



20

からなる群から選択される、請求項 1、2 または請求項 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

L が、 $-(CH_2)_m$ である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 11】

R^1 が、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が、 CF_3 である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 が、 CF_2H である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 14】

R^1 が、クロロ、ブromoおよびフルオロからなる群から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 が、ブromoである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 が、シクロプロピルである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が、 $C_1 - 2$ アルキルおよび $C_3 - 4$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 18】

R^3 が、H および $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^L が、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらの各々が、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

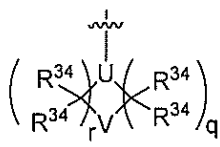
【請求項 20】

R^L が、シクロブチルである、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^L が、

【化 8】

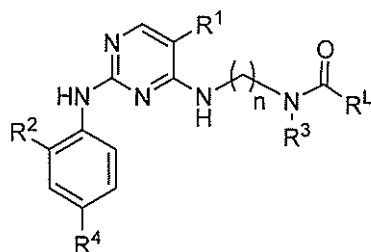


である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

以下によって表される化合物：

【化 9】



式 IB

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、 n は、3 であり；

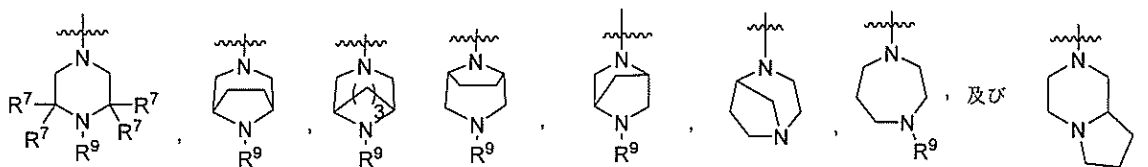
R^1 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_5$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

R^2 は、 $C_1 - C_2$ アルキルおよび $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され；

R^3 は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^4 は、

【化 10】



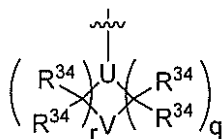
からなる群から選択され；

R^9 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^7 の各発生は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^L は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ならびに

【化 1 1】



10

からなる群から選択され、各 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

U は、 N または CR^{13} であり；

V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され；

r は、0、1、または2であり；

q は、1、2、または3であり；

R^6 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{13} は、 H および $C_1 - C_3$ アルキルから選択され；

20

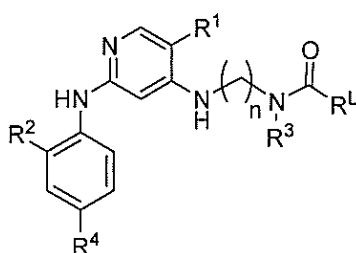
R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

ただし、 r が0であり、 q が1である場合、 U は CR^{13} ではなく、 V は O ではなく、 r または q が1である場合、 U は N ではなく、 V は O または NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 3】

以下によって表される化合物、

【化 1 2】



30

式 IC

40

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、 n は、3 であり；

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_5$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

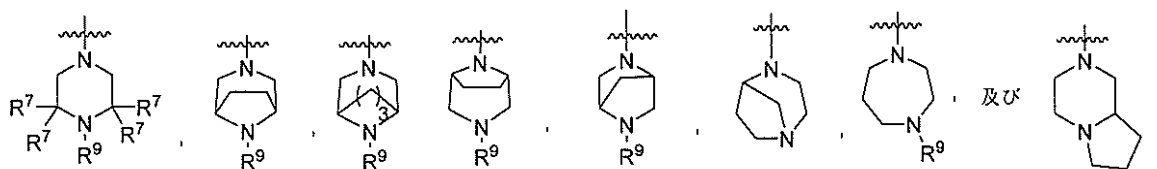
R^2 は、 $C_1 - C_2$ アルキルおよび $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され；

R^3 は、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^4 は、以下からなる群から選択され、

50

【化 1 3】

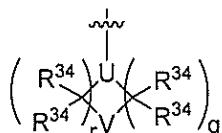


R^9 は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^7 の各発生は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^L は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ならびに

【化 1 4】



からなる群から選択され、各 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

U は、N または CR^{13} であり；

V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され；

r は、0、1、または2であり；

q は、1、2、または3であり；

R^6 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{13} は、H および $C_1 - C_3$ アルキルから選択され；

R^{34} の各発生は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルから選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく；

ただし、 r が0であり、q が1である場合、U は CR^{13} ではなく、V はOではなく、 r または q が1である場合、U はNではなく、V はOまたは NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

N - (3 - ((5 - シクロプロピル - 2 - ((2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - イソプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5 - シクロプロピル - 2 - ((2 - イソプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

10

20

30

40

50

ル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5-クロロ-2 - ((2-イソプロポキシ-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5-ブロモ-2 - ((2-エチル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5-クロロ-2 - ((2-メチル-4 - (ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルシクロブタンカルボキサミド、

10

N-メチル-N - (3 - ((2 - ((2-メチル-4 - (ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5-クロロ-2 - ((2-メチル-4 - (1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルシクロブタンカルボキサミド、

N-メチル-N - (3 - ((2 - ((2-メチル-4 - (1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

20

N - (3 - ((2 - ((2-メチル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2-エチル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2-イソプロピル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5-シクロプロピル-2 - ((2-エチル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

30

N - (3 - ((5-ブロモ-2 - ((2-シクロプロピル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2-エチル-4 - ((1R, 5S) - 8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2-エチル-4 - (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

40

N - (3 - ((2 - ((4 - (1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル) - 2-エチルフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2-エチル-4 - (ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5 - (ジフルオロメチル) - 2 - ((2-エチル-4 - (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

50

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) イソブチルアミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロプロパンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) オキセタン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロフラン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) オキセタン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロフラン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - ((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((4 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 4 - イル) - 2 - エチルフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド、

N - (3 - ((5 - (ジフルオロメチル) - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペ

10

20

30

40

50

ラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-3, 3-ジフルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルイソブチルアミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルピバルアミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、
 N-(3-(5-ブロモ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-(5-ブロモ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(5-ブロモ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(5-ブロモ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-

10

20

30

40

50

N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-((5-クロロ-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-((5-クロロ-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-ブromo-4-((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-ブromo-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-ブromoフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-ブromo-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-クロロ-4-((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-クロロ-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-クロロフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-クロロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、
 N-(3-((2-((2-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル

10

20

30

40

50

) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - シアノ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - (ジフルオロメチル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルシクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((5 - (ジフルオロメチル) - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、
 3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - ((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 1 - ジメチル尿素、
 1 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - ((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3, 3 - トリメチル尿素、
 N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、
 N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、
 N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 1 - ジメチル尿素、

N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、

3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 1 - ジメチル尿素、

1 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3, 3 - トリメチル尿素、

10

からなる群から選択される化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、および互変異性体。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、1 つ以上の追加の治療剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

20

【請求項 27】

前記組成物が、1 つの追加の治療剤を含む、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記追加の治療剤が、MAPKAP 経路阻害剤である、請求項 26 または請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記 MAPKAP 経路阻害剤が、MEK 阻害剤、ERK 阻害剤、RAF 阻害剤、および Ras 阻害剤からなる群から選択される、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記 MEK 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 31】

前記 ERK 阻害剤が、ウリキセルチニブ (ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、ラボキセルチニブ (ravoxertinib)、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記 RAF 阻害剤が、LY3009120、LXH254、RAF709、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 33】

前記 Ras 阻害剤が、AMG-510、MRTX849、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 26 または請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記化学療法剤が、抗チューブリン剤、ビノレルビン、DNA アルキル化剤、DNA 挿入剤、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5 - アザシタジ

50

ン (5-a z a c y t a d i n e)、ゲムシタビン、およびメトトレキサートからなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

治療を必要とする患者における腫瘍を治療する方法において用いるための、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 3 7】

治療を必要とする患者におけるがんを治療する方法において用いるための、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 3 8】

前記がんが、消化管間質腫瘍、食道癌、胃癌、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移するがん、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 3 7 に記載の組成物。

10

【請求項 3 9】

前記がんが転移性である、請求項 3 7 または請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

治療を必要とする患者の、黒色腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移する癌、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌からなる群から選択される障害を治療する方法において用いるための、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

20

【請求項 4 1】

前記患者に 1 つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 3 6 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記追加の治療剤が、MAPKAP 経路阻害剤である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記 MAPKAP 経路阻害剤が、MEK 阻害剤、ERK 阻害剤、RAF 阻害剤、および Ras 阻害剤からなる群から選択される、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記 MEK 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の組成物。

30

【請求項 4 5】

前記 ERK 阻害剤が、ウリキセルチニブ、SCH772984、LY3214996、ラボキセルチニブ、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記 RAF 阻害剤が、LY3009120、LXH254、RAF709、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれら薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の組成物。

40

【請求項 4 7】

前記 Ras 阻害剤が、AMG-510、MRTX849、およびそれら薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記化学療法剤が、抗チューブリン剤、ビノレルビン、DNA アルキル化剤、DNA 挿入剤、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン、ゲムシタビン、およびメトトレキサートからなる群から選択される、請求項 4 8 に記

50

載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

関連出願への相互参照

【0001】 本出願は、2019年6月17日に提出された米国出願番号第62/862,469号、2019年6月17日に提出された米国出願番号第62/862,470号、2019年10月7日に提出された米国出願番号第62/911,739号、および2019年10月7日に提出された米国出願番号第62/911,740号に基づく優先権を主張するものであり、それらのそれぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

配列表

【0001.1】 本出願は、ASCII形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2020年6月9日に作成された当該ASCIIコピーは、DCP-081WO__SL.txtと名付けられ、サイズは27,190バイトである。

【背景技術】

【0003】

【0002】 オートファジー（文字通り「自食」を意味する）は、ストレス下で栄養素を生成する目的で細胞が細胞小器官、タンパク質、貯蔵脂質（stored lipid）、グルカゴン、およびその他の物質を再生することを可能にするプロセスである。これらの細胞内容物は、オートファゴソームと呼ばれる小胞への貪食によって再生される。オートファゴソームはその後、細胞への栄養素のリサイクルのために、オートファゴソームの内容物を分解するリソソームと融合する。腫瘍細胞は、代謝要求が高く、細胞ストレスを経験し、血流と栄養供給が制限された低酸素環境にあることが多いため、オートファジーを活性化する傾向がある。さらに、化学療法および標的療法は、治療抵抗性機構としてオートファジーを誘導することが示されており、化学療法レジメンとのオートファジー阻害（オートファジー遺伝子の機能変異の遺伝的喪失または薬理学的手段による）の組み合わせは、単剤療法化学療法よりも腫瘍増殖を抑制し、腫瘍細胞のアポトーシスを、広範囲に引き起こすことが示されている。

20

【0004】

【0003】 変異Rasタンパク質は、膵臓癌の95%および結腸直腸癌の45%を含む、すべてのヒトがんの約30%を駆動し、これらの変異Rasがんの治療は、現在、満たされていない医療ニーズの高い領域である。変異Rasがんは、増殖性が高く、生存のためにオートファジーの基礎レベルに依存しており、このことから、これらの「オートファジー依存性（autophagy addicted）」がんにおけるオートファジーの阻害は、実行可能な治療アプローチであることが示唆される。

30

【0005】

【0004】 現在、最も広く使用されているオートファジー阻害剤は、周知の抗マラリア薬である、クロロキンおよびヒドロキシクロロキンである。これらの抗マラリア薬は、リソソーム区画内に隔離され、これらのリソソームのpHを上昇させ、それによって栄養素を分解および再生させるプロテアーゼを不活化することによって、オートファジーを遮断すると考えられている。これらの抗マラリア薬は、リソソームを阻害することを超えた複数の作用機序を有し、患者において網膜症を誘発することが知られている。したがって、オートファジーを選択的に遮断し、これらの抗マラリア薬の毒性を呈さない、より標的化された薬剤が求められている。ULK1キナーゼは、オートファジーの開始タンパク質であり、セリン／トレオニンキナーゼである。ULK1キナーゼ複合体は、栄養素の欠乏およびエネルギー枯渇を含む細胞ストレスに応答して活性化される。栄養素の欠乏は、mTORC1の阻害を通してULKキナーゼ活性を活性化し、エネルギーの枯渇は、AM

40

50

P 活性化タンパク質キナーゼ AMPK による活性化を通して ULK キナーゼ 活性を活性化
する。重要なことに、ULK キナーゼのキナーゼ活性のない変異体は、標準オートファジー
の開始を遮断し、ULK キナーゼ活性の小分子阻害剤がオートファジーを遮断できるこ
を示唆する。

【0006】

【0005】 さらなる機構研究は、ULK 1 の遺伝子欠失が、がん細胞におけるオー
トファジーを阻害し、FOX3A の代謝回転およびアポトーシス促進タンパク質 PUMA
の上方制御を緩和することを示した。標準的なオートファジーの古典的活性化に加えて、
ULK 1 キナーゼ活性は、Bcl-2-L-13 媒介性マイトファジー（損傷したミトコ
ンドリアのオートファジー）に必要であることが示されている。ULK 1 および ULK 2
キナーゼはまた、がん細胞グルコース代謝を再接続（rewire）することも実証され
ている。ULK 阻害剤はまた、ULK のこれらの標準的な腫瘍発生促進（protumo
ral）活性を遮断する有用性を見い出すことができる。

【0007】

【0006】 オートファジーはまた、がんの宿主細胞および組織でも上方制御される
。膵組織星細胞におけるオートファジーは、腫瘍増殖を支持することが示された。膵星細
胞は、オートファジーアラニン分泌を介して膵癌腫瘍代謝を支持することが示された。宿
主組織オートファジーの阻害は、肝臓介在性アルギナーゼ分泌の増加を介して循環アルギ
ナーゼ（腫瘍代謝および成長に必要なアミノ酸）の枯渇をもたらすことが示された。UL
K 1 キナーゼの活性化はまた、STING の阻害性リン酸化を介して免疫細胞における S
T I N G 経路を不活化し、インターフェロンによって媒介される自然免疫細胞応答を制限
するための負のフィードバックメカニズムを媒介することも示された。したがって、オー
トファジーは、腫瘍細胞（がん細胞自律的）で活性化されるだけでなく、腫瘍微小環境ま
たは宿主組織（がんを非自律的と呼ぶ）内の他の細胞でも活性化されて、腫瘍の生存およ
び増殖を支持する。

【0008】

【0007】 変異 Ras がんは、オートファジーに依存する。膵癌では、変異 Ras
は、主に MAPKAP 経路を介してシグナル伝達する。変異 Ras は RAF キナーゼを活
性化し、次に MEK キナーゼを活性化し、最終的に ERK キナーゼを活性化する：変異 R
as → RAF → MEK → ERK。MAPKAP 経路を介した変異 Ras シグナル伝達にも
かかわらず、この経路の阻害剤は、単剤として使用される場合、臨床試験において臨床的
利益を全くまたはほとんど提供していない。MAPKAP 経路の阻害は、代償的な生存機
構としてオートファジーを誘発することが最近報告されている。MEK 阻害剤をオートフ
ァジー阻害剤ヒドロキシクロロキンと組み合わせたとき、相乗的活性があり、多数の変異
Ras または変異 BRAF がんの退縮をもたらした。同様に、ERK 阻害剤をオートフ
ァジー阻害剤ヒドロキシクロロキンまたはクロロキンと組み合わせたとき、変異 Ras 膵癌
の阻害につながる相乗的活性があった。RAF キナーゼ（CRAF および BRAF）の遺
伝的枯渇は、オートファジーも遺伝子的に枯渇させた場合に、変異 Ras がん細胞株にお
いて相乗的抗腫瘍活性をもたらしたことが実証されている。複合的に、最近の刊行物は、
変異 Ras がんにおける MAPKAP 経路およびオートファジー経路の二重阻害が、変異
Ras がんを有する患者に対する有望な治療レジメンであることを強調している。また、
他の標的療法および化学療法剤は、耐性機構として腫瘍オートファジーを活性化すること
も実証されており、したがって、そのような標的療法または化学療法剤をオートファジー
の阻害剤と組み合わせる理論的根拠がある。

【0009】

【0008】 LRRK2 キナーゼをコードする遺伝子の変異は、パーキンソン病の原因
因である。LRRK2 点変異は、家族性（遺伝性）ならびに孤発性パーキンソン病患者の
両方に見られる。パーキンソン病における LRRK2 の最も一般的な変異は、LRRK2
G2019S である。LRRK2 におけるこれらの変異は、LRRK2 シグナル伝達の過
剰活性化を引き起こす機能獲得型変異である。進行中のオートファジーは、脳神経細胞が

健康と恒常性を維持するために使用するプロセスである。オートファジーは、細胞が、細胞内の老化した小器官および構造要素を識別、局在化、および破壊するプロセスであり、特にニューロンで凝集することが知られているタンパク質の場合、オートファジーは、そのような毒性タンパク質凝集体を排除して、ニューロンの健康を維持する。LRRK2活性は、オートファジーを抑制し、LRRK2 G2019S機能獲得型変異体は、オートファジーをさらに抑制し、パーキンソン病の攻撃的な形態に関連付けられる。

【0010】

【0009】 LRRK2キナーゼ活性の増加はまた、大腸炎およびクローン病および炎症性腸疾患を含む免疫炎症性疾患にも関連している。消化管では、LRRK2は樹状細胞を含む抗原提示細胞中に存在する。LRRK2活性は、クローン病患者の樹状細胞におけるNFκB経路の活性化およびTNF-α産生の増加など、デクチン-1 (Dectin-1) 媒介性自然免疫反応において重要であることが示されている。

10

【0011】

【0010】 LRRK2の阻害剤は、パーキンソン病を含む神経変性疾患の治療のために求められ、またクローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患を含む胃腸疾患の治療のためにも求められる。

【0012】

【0011】 オートファジーを阻害する、MAPKAP経路阻害剤、化学療法剤、および／または他の標的治療剤と組み合わせて使用できる新しい標的療法が必要とされている。

20

【発明の概要】

【0013】

【0012】 本明細書では、オートファジーの阻害剤である化合物、医薬組成物、およびがんなどの障害の治療における薬剤としてのそれらの使用、それらの調製のためのプロセス、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物が記載されている。こうした医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤の存在下で、唯一の活性剤として、または他の活性剤と組み合わせて化合物を含んでもよい。一実施形態では、記載される化合物は、ULK1およびULK2活性を含むULKキナーゼ活性の阻害剤である。

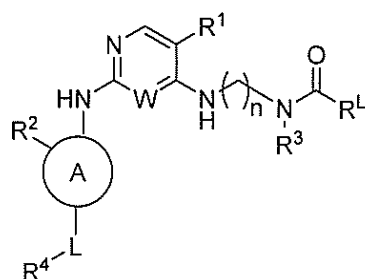
【0014】

【0013】 例えば、本明細書に提供される化合物は、以下の式I

30

【0015】

【化1】



式I

40

【0016】

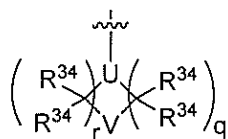
またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体で表すことができ、式中、Aは、フェニルおよび、5もしくは6員またはヘテロアリアルからなる群から選択され、Wは、CHまたはNであり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁-C₅アルキル、およびC₃-C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁-C₅アルキルおよびC₃-C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によっ

50

て任意に置換されていてもよく、 R^2 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_1-C_5 アルコキシ、および C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、および C_1-C_5 アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^4 は、B、D、 NR^6R^9 、 $NR^6-(C(R^{10})_2)_p-NR^6R^9$ 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 、およびCNからなる群から選択され、Bは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素およびを有するN-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Bは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意で置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意で置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意で置換されていてもよく、また任意で R^9 によって利用可能な窒素上で任意で置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0017】

【化2】



【0018】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^{11} は、H、 C_1-

C₃アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁－C₃アルキルおよびC₃－C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R^{1 2}は、H、C₁－C₃アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁－C₃アルキルおよびC₃－C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R^{1 3}は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルから選択され、C₁－C₃アルキルおよびC₃－C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR^{3 4}が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃－C₆シクロアルキルを形成し、Lは、－(C(R^{1 0}))₂)_m－であり、hは、1、2、または3であり、mは、0、1、2、または3であり、nは、2、3、または4であり、pは、2または3であり、ただし、mが0である場合、R⁴は、環AにC－結合し、mが1である場合、R⁴は、LにC－結合し、mが2または3である場合、R⁴は、LにN－結合またはC－結合し、さらに、rが0でありかつqが1である場合、UはC R^{1 3}ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたはN R⁶ではない。

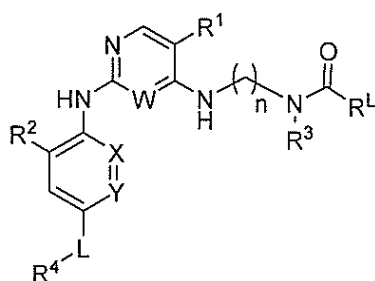
10

【0019】

【00014】 本明細書に記載されるのはまた、以下に表される化合物

【0020】

【化3】



式 I A

20

【0021】

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であり、式中、Wは、CHまたはNであり、Xは、CHまたはNであり、Yは、C(R^{3 3})またはNであり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁－C₅アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁－C₅アルキルおよびC₃－C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R²は、ハロゲン、シアノ、C₁－C₅アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、C₂－C₅アルケニル、C₂－C₅アルキニル、C₁－C₅アルコキシ、およびC₁－C₅アルコキシ－C₂－C₅アルキルからなる群から選択され、各C₁－C₅アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、C₂－C₅アルケニル、C₂－C₅アルキニル、およびC₁－C₅アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、R³は、H、C₁－C₃アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁－C₃アルキルおよびC₃－C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R^{3 3}は、H、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、およびC₁－C₆アルコキシからなる群から選択され、C₁－C₆アルキルおよびC₁－C₆アルコキシは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁴は、B、D、N R⁶ R⁹、N R⁶－(C(R^{1 0}))₂)_p－N R⁶ R⁹、C(O)－N R⁶ R⁹、C(O)－B、C(O)－D、およびCNからなる群から選択され、Bは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するN－結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Bは、R⁷によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、またR⁹によって利用可能な窒素上で任意に

30

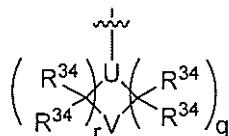
40

50

置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0022】

【化4】



【0023】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立してH、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、Lは、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、hは、1、2、または3であり、mは、0、1、2、または3であり、nは、2、3、または4であり、pは、2または3であり、ただし、XおよびYの両方がNでなく、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつ

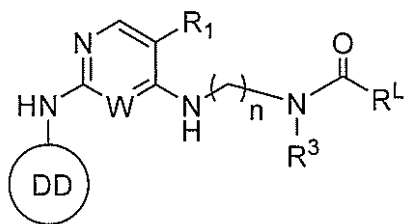
VはOまたはNR⁶ではない。

【0024】

【0015】さらなる態様では、本明細書で記載されるのは、式IDの化合物、

【0025】

【化5】



式ID

10

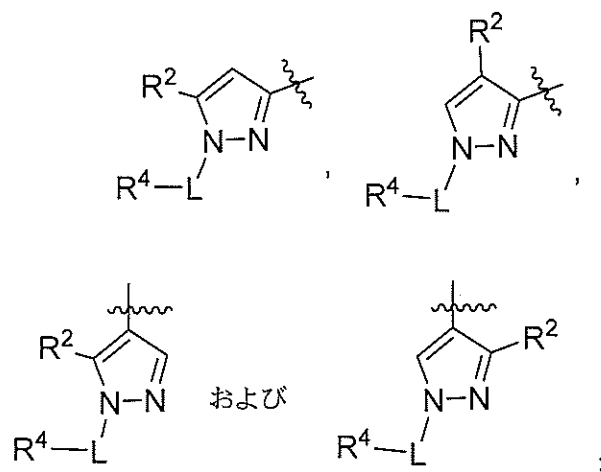
【0026】

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であり、

式中、環DDは、以下からなる群から選択され、

【0027】

【化6】



20

30

【0028】

Wは、CHまたはNであり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁-C₅アルキル、およびC₃-C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁-C₅アルキルおよびC₃-C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R²は、ハロゲン、シアノ、C₁-C₅アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₅アルケニル、C₂-C₅アルキニル、C₁-C₅アルコキシ、およびC₁-C₅アルコキシ-C₂-C₅アルキルからなる群から選択され、各C₁-C₅アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₅アルケニル、C₂-C₅アルキニル、およびC₁-C₅アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、R³は、H、C₁-C₃アルキル、およびC₃-C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁-C₃アルキルおよびC₃-C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁴は、B、D、NR⁶R⁹、NR⁶-(C(R¹⁰))₂p-NR⁶R⁹、C(O)-NR⁶R⁹、C(O)-B、C(O)-D、およびCNからなる群から選択され、Bは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素およびを有するN-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリー

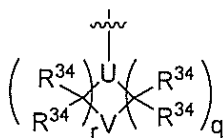
40

50

ルから選択され、Bは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意で置換されてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意で置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意で置換されてもよく、また任意で R^9 によって利用可能な窒素上で任意で置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0029】

【化7】



【0030】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、Lは、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、hは、1、2、または3であり、mは、0、1、2、または3であり、nは、2、3、または4であり、pは、2または3で

あり、ただし、 m が0である場合、 R^4 は、ピラゾリル環にC-結合し、 m が1である場合、 R^4 は、LにC-結合し、 m が2または3である場合、 R^4 は、LにN-結合またはC-結合し、さらに、 r が0でありかつ q が1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、 r または q が1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

【発明を実施するための形態】

【0031】

【00016】 次に、本開示の特徴および他の詳細を、より具体的に記述する。明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に採用される特定の用語を、ここにまとめる。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして、当業者によって理解されるように読み取られるべきである。別段に定義しない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0032】

定義

【00017】 本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。例示的なアルキル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_2 アルキルと呼ばれる、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、または1~2個の炭素原子の直鎖または分岐炭化水素が挙げられる。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、セブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

【00018】 本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。例示的なアルケニル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれ C_2-C_6 アルケニル、および C_3-C_4 アルケニルと呼ばれる、2~6個または3~4個の炭素原子の直鎖または分岐基が挙げられる。例示的なアルケニル基としては、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

【00019】 本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、酸素に結合された直鎖または分岐アルキル基（アルキル-O-）を指す。例示的なアルコキシ基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれ C_1-C_6 アルコキシおよび C_2-C_6 アルコキシと呼ばれる、1~6個または2~6個の炭素原子のアルコキシ基が挙げられる。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

【00020】 本明細書で使用される場合、用語「アルコシアルキル」は、第2の直鎖または分岐アルキル基に結合した、酸素に結合した直鎖または分岐アルキル基（アルキル-O-アルキル-）を指す。例示的なアルコシアルキル基としては、限定されるものではないが、本明細書では C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキルと呼ばれる、アルキル基の各々が独立して1~6個の炭素原子を含有するアルコシアルキル基が挙げられる。例示的なアルコシアルキル基としては、メトキシメチル、2-メトキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシプロピル、エトキシメチル、2-イソプロポキシエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

【00021】 本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1つ

の炭素－炭素三重結合を有する不飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。例示的なアルキニル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれ C_2-C_6 アルキニル、および C_3-C_6 アルキニルと呼ばれる、2～6個または、3～6個の炭素原子の直鎖または分岐基が含まれる。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

【00022】 本明細書で使用される場合、用語「シアノ」は、ラジカル $-CN$ を指す。

【00023】 本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」または「炭素環基」は、本明細書ではそれぞれ、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは C_4-C_6 シクロアルキルと呼ばれる、例えば、3～6個または4～6個の炭素の飽和または部分不飽和炭化水素基を指す。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロブチル、またはシクロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0038】

【00024】 本明細書で使用される場合、用語「シクロアルコキシ」は、酸素に結合したシクロアルキル基（シクロアルキル- $O-$ ）を指す。例示的なシクロアルコキシ基としては、限定されるものではないが、本明細書で C_3-C_6 シクロアルコキシ基と呼ばれる、3～6個の炭素原子のシクロアルコキシ基が挙げられる。シクロアルコキシ基の例としては、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0039】

【00025】 本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、 F 、 Cl 、 Br 、または I を指す。

【00026】 本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリアル」は、1個以上のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄などの1～3個のヘテロ原子を含有する単環式芳香族5または6員環系を指す。可能な場合、前述のヘテロアリアル環は、炭素または窒素を介して隣接するラジカルに連結されてもよい。ヘテロアリアル環の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、またはピリミジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0040】

【00027】 用語「ヘテロシクリル」または「複素環基」は、当技術分野で認識され、単環式、架橋環または縮合環を含む飽和または部分不飽和の4～10員の環構造を指し、その環構造は、窒素、酸素、および硫黄などの1～3個のヘテロ原子を含む。可能な場合、ヘテロシクリル環は、炭素または窒素を介して隣接するラジカルに連結されてもよい。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、オキセタン、アゼチジン、テトラヒドロフラン、またはジヒドロフランなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0041】

【00028】 本明細書で使用される場合、用語「ラクタム」は、1-アザシクロアルカン-2-オン構造を有するアミノカルボン酸の環状アミド、または不飽和または環の1つ以上の炭素原子を置換するヘテロ原子を有する類似体を指す。“アルファラクタム”は、3員環からなるラクタムを指す。“ベータラクタム”は、4員環からなるラクタムを指す。“ガンマラクタム”は、5員環からなるラクタムを指す。“デルタラクタム”は、6員環からなるラクタムを指す。“イプシロンラクタム”は、7員環からなるラクタムを指す。

【0042】

【00029】 本明細書で使用される場合、用語「オキソ」は、ラジカル $=O$ を指す。

【00030】 「併用療法」は、2つ以上の治療剤、例えば式 I の化合物および MA

50

P K A P 経路阻害剤の、治療を必要とする患者への投与を含む治療である。

【0043】

【00031】 本明細書では、「疾患」、「障害」、および「状態」が互換的に使用される。

【00032】 「個体」、「患者」、または「対象」は、本明細書において互換的に使用され、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を含む。本明細書において記載される化合物は、ヒトなどの哺乳類に投与することができるが、獣医処置を必要とする動物、例えば、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）などの他の哺乳類に投与することができる。

10

【0044】

【00033】 「MAPKAP 経路阻害剤」は、MAPキナーゼシグナル伝達経路の阻害剤である。この経路の阻害剤には、RAS阻害剤（例えば、AMG-510、MRTX 849）、RAF阻害剤（例えば、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、LY3009120）、MEK阻害剤（例えば、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ）、およびERK阻害剤（例えば、ウリキセルチニブ（ulixertinib）、SCH772984、LY3214996）が含まれる。「MAPKAP 経路阻害剤」および「MAPKAPキナーゼ阻害剤の用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0045】

20

【00034】 「薬学的または薬理学的に許容可能な」は、動物またはヒトに適宜投与された時に有害反応、アレルギー性反応、または他の有害な反応を生じさせない分子実体および組成物を含む。ヒトへの投与については、製剤は、FDAの生物製剤局の基準（FDA Office of Biologics standards）で要求される無菌性、発熱性、および一般的な安全性と純度の基準を満たす必要がある。

【0046】

【00035】 本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、薬学的投与と適合性のある、全ての溶媒、分散媒体、コーティング、等張および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。組成物はまた、補足的、追加的、または強化された治療機能を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

30

【0047】

【00036】 本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化される、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を含む組成物を指す。

【0048】

【00037】 本明細書において使用される、用語「医薬的に許容される塩」は、組成物において使用される化合物に存在し得る酸性または塩基性基の塩を指す。本質的に塩基性である本組成物に含まれる化合物は、様々な無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。このような塩基性化合物の医薬的に許容される酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩（gentisinate）、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトエート））塩を含むが、これらに限定されない、薬理学的に許容される陰イオンを含有する塩を形成するものである。本質的に酸性である本組成物に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容可能なカチオ

40

50

ンを有する塩基塩を形成することができる。こうした塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩が挙げられる。塩基性部分または酸性部分を含む本組成物に含まれる化合物はまた、様々なアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成し得る。本開示の化合物は、酸性基および塩基性基の両方、例えば、一つのアミノ基および一つのカルボン酸基を含有してもよい。このような場合、化合物は、酸付加塩、双性イオン、または塩基塩として存在し得る。

【0049】

【00038】 本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含有してもよく、したがって立体異性体として存在する。本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、全てのエナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体中心 (stereogenic) 炭素原子の周りの置換基の構成に応じて、記号“(+)”、“(-)”、“R”、または“S”によって指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙のうちに示しうることを認識するであろう。本明細書に記載される化合物は、これらの化合物およびその混合物の様々な立体異性体を包含する。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法で“(±)”と指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙的に示し得ることを認識するであろう。

【0050】

【00039】 本明細書において、「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められている、組織、系、または動物（例えば、哺乳動物もしくはヒト）の生物学的応答または医学的応答を誘発する対象化合物の量を含む。本明細書に記載される化合物は、障害を治療するために治療有効量で投与される。

【0051】

【00040】 本明細書において使用される、「治療すること」は、例えば、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、減弱、低減、調節、または除去する任意の効果を含む。

【0052】

【00041】 本開示はまた、1つ以上の原子が、通常自然界で見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されることを除いて、本明細書に列挙したものと同一である同位元素標識化合物を包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位元素の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位元素、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl などが挙げられる。例えば、本開示の化合物は、重水素で置換された1つ以上のH原子を有してもよい。

【0053】

【00042】 本発明の化合物の個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーは、非対称もしくは立体中心を含む市販の出発物質から合成的に調製されてもよく、またはラセミ混合物の調製とその後当業者に周知の分割方法によって調製されてもよい。これらの分割方法は、(1) キラル補助基へのエナンチオマーの混合物の付着、再結晶もしくはクロマトグラフィーによるジアステレオマーの得られた混合物の分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、(2) 光学活性分割剤を用いた塩形成、(3) キラル液体クロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマーの混合物の直接分離、または(4) 立体選択的化学もしくは酵素試薬を使用した速度論的分割によって例示される。ラセミ混合物はまた、キラル相液体クロマトグラフィーまたはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、それらの成分エナンチオマーに分割され得る。新しい立体中心の作成中または既存の立体中心の変換中に単一の反応物が立体異性体の不均等な混合物を形成する化学反応または酵素反応である立体選択的合成は、当技術分野で周知である。立体選択的合成は、エナンチオおよびジアステレオ選択的変換の両方を包含し、キラル補助剤の使用を伴い得る。例えば、Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照されたい。

10

20

30

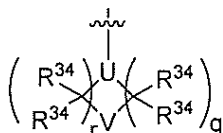
40

50

キルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0057】

【化9】



【0058】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 U は、 N または CR^{13} であり、 V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 r は、0、1、または2であり、 q は、1、2、または3であり、 R^{11} は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、 L は、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、 h は、1、2、または3であり、 m は、0、1、2、または3であり、 n は、2、3、または4であり、 p は、2または3であり、ただし、 m が0である場合、 R^4 は、環AにC-結合し、 m が1である場合、 R^4 は、 L にC-結合し、 m が2または3である場合、 R^4 は、 L にN-結合またはC-結合し、さらに、 r が0でありかつ q が1である場合、 U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、 r または q が1である場合、 U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない。

【0059】

【00044】

例えば、本明細書に記載されるのはまた、以下の式IAによって表される化合物、

【0060】

10

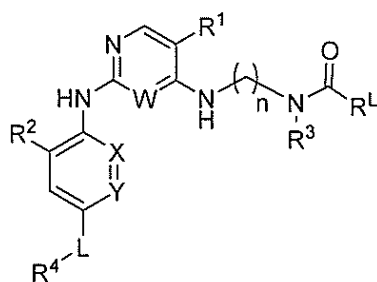
20

30

40

50

【化 10】



式 I A

10

【0061】

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であり、式中、Wは、CHまたはNであり、Xは、CHまたはNであり、Yは、C(R³³)またはNであり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁–C₅アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R²は、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニル、C₁–C₅アルコキシ、およびC₁–C₅アルコキシ–C₂–C₅アルキルからなる群から選択され、各C₁–C₅アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニル、およびC₁–C₅アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、R³は、H、C₁–C₃アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁–C₃アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R³³は、H、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、およびC₁–C₆アルコキシからなる群から選択され、C₁–C₆アルキルおよびC₁–C₆アルコキシは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁴は、B、D、NR⁶R⁹、NR⁶–(C(R¹⁰))₂–p–NR⁶R⁹、C(O)–NR⁶R⁹、C(O)–B、C(O)–D、およびCNからなる群から選択され、Bは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するN–結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Bは、R⁷によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、またR⁹によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC–結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、R⁷によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、またR⁹によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、シアノ、および(C(R¹⁰))₂–h–NR⁶R⁹からなる群から選択され、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR⁷が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、R⁶は、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₁–C₅アルコキシ–C₂–C₅アルキル、C(=O)R⁵、SO₂R⁵、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC–結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁹は、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₁–C₅アルコキシ–C₂–C₅アルキル、C(=O)R⁵、SO₂R⁵、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC–結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁵は

20

30

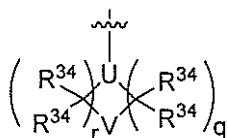
40

50

、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0062】

【化11】



【0063】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、Lは、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、hは、1、2、または3であり、mは、0、1、2、または3であり、nは、2、3、または4であり、pは、2または3であり、ただし、XおよびYの両方がNでなく、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

【0064】

【00045】 いくつかの実施形態では、Wは、Nである。いくつかの実施形態では、XはCHであり、YはNである。いくつかの実施形態では、XはCHであり、Yは $C(R^{33})$ である。

【0065】

【00046】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、Bである。

【00047】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

【0066】

10

20

30

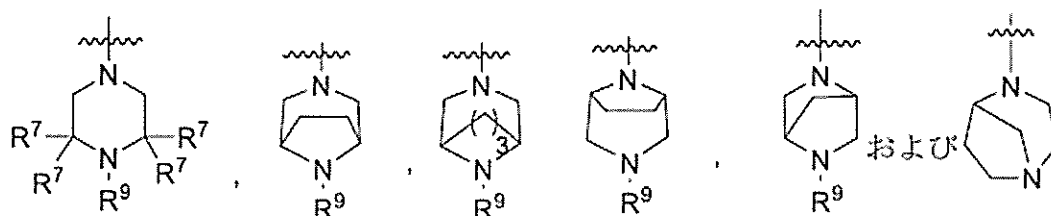
40

50

[illegible]

【 0 0 7 0 】

【化 1 4】

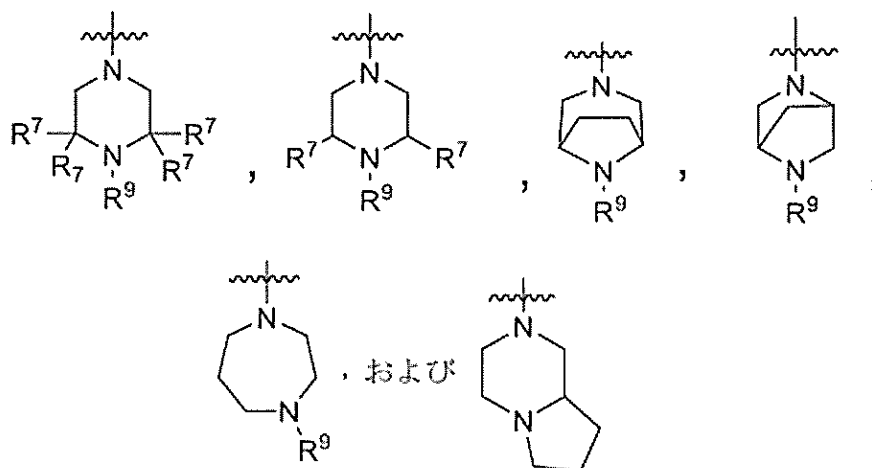


【0 0 7 1】

【0 0 0 5 0】 いくつかの実施形態では、R⁴は、以下からなる群から選択される。

【0 0 7 2】

【化 1 5】



【0 0 7 3】

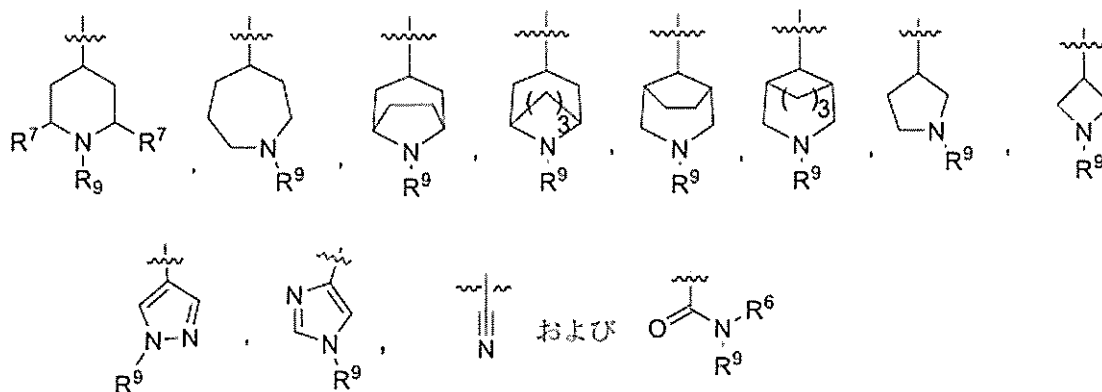
【0 0 0 5 1】 いくつかの実施形態では、R⁴は、Dである。

【0 0 7 4】

【0 0 0 5 2】 いくつかの実施形態では、R⁴は、以下からなる群から選択される。

【0 0 7 5】

【化 1 6】



【0 0 7 6】

【0 0 0 5 3】 いくつかの実施形態では、Lは、-(CH₂)_mである。いくつかの実施形態では、mは、0である。いくつかの実施形態では、mは、1である。いくつかの実施形態では、mは、2である。いくつかの実施形態では、mは、3である。

【0 0 7 7】

10

20

30

40

50

【00054】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ、ブromo、およびフルオロから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブromoである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

【0078】

【00055】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、 CN 、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルからなる群から選択され、 C_1-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-2 アルキルおよび C_3-4 シクロアルキルからなる群から選択される。

【0079】

【00056】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

【0080】

【00057】 いくつかの実施形態では、 R^L は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、それらの各々は、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

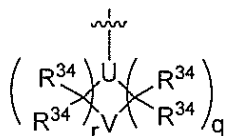
【0081】

【00058】 いくつかの実施形態では、 R^L は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^L は、 $NR^{11}R^{12}$ である。

【00059】 いくつかの実施形態では、 R^L は、

【0082】

【化17】



【0083】

であり、式中、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 U は、 N または CR^{13} であり、 V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 r は、0、1、または2であり、 q は、1、2、または3であり、 R^{13} は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、ただし、 r が0でありかつ q が1である場合、 U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、 r または q が1である場合、 U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない。

【0084】

【00060】 いくつかの実施形態では、 n は、3である。

【00061】 いくつかの実施形態では、 L は、 $-(CH_2)_m$ である。

【0085】

10

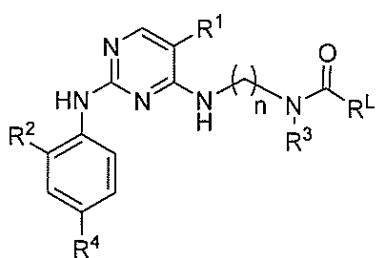
20

30

40

50

【化18】



式 I B

10

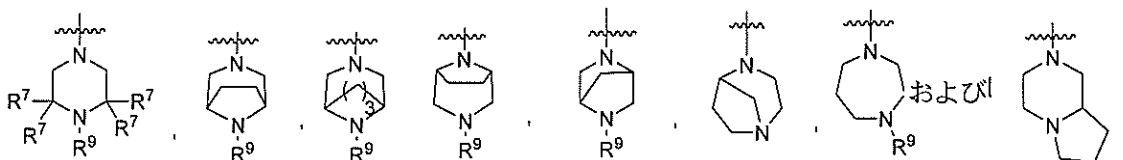
【0086】

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 n は、2、3、または4であり、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

20

【0087】

【化19】



30

【0088】

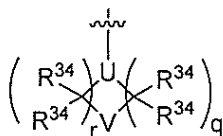
R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

40

【0089】

50

【化 20】



【0090】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、ただし、XおよびYの両方がNではなく、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

【0091】

【00062】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素および C_3-C_5 シクロアルキルによって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ、ブロモ、およびフルオロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

【0092】

【00063】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_3-C_4 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびブロモからなる群から選択される。

【0093】

【00064】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hおよび C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

【0094】

【00065】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0095】

10

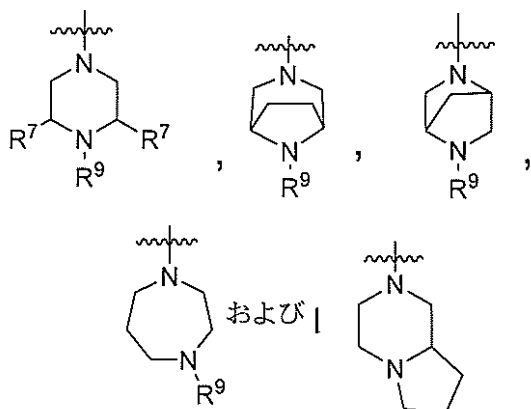
20

30

40

50

【化 2 1】



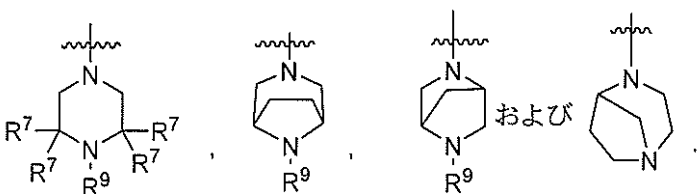
10

【0096】

【00066】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0097】

【化 2 2】



20

【0098】

【00067】 いくつかの実施形態では、各 R^6 および R^9 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている。

30

【0099】

【00068】 いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H である。

【00069】 いくつかの実施形態では、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

【0100】

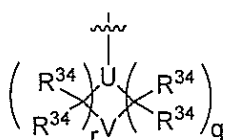
【00070】 いくつかの実施形態では、 R^L は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^L は、 $NR^{11}R^{12}$ である。

40

【00071】 いくつかの実施形態では、 R^L は、

【0101】

【化 2 3】



【0102】

であり、式中、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または

50

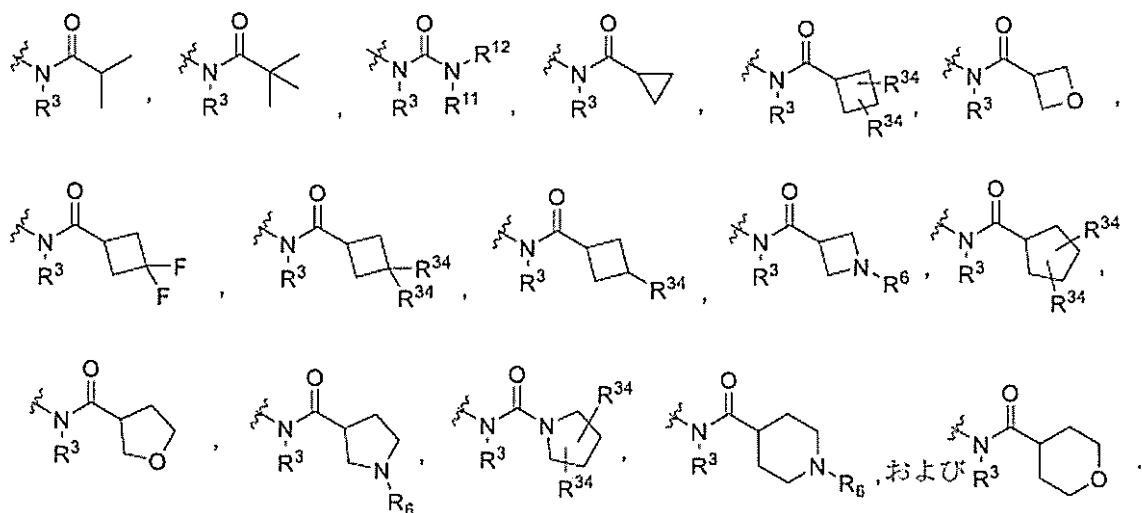
3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、NまたはC R¹³であり、Vは、酸素、C(R³⁴)₂、およびNR⁶からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、R¹³は、HおよびC₁–C₃アルキルから選択され、R³⁴の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルから選択され、C₁–C₃アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR³⁴が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃–C₆シクロアルキルを形成し、ただし、rが0でありかつqが1である場合、UはC R¹³ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたはNR⁶ではない。

【0103】

【00072】 いくつかの実施形態では、–N(R³)–C(O)–R^Lは、以下からなる群から選択される。

【0104】

【化24】

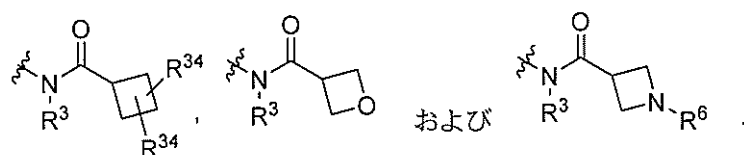


【0105】

【00073】 いくつかの実施形態では、–N(R³)–C(O)–R^Lは、以下からなる群から選択される。

【0106】

【化25】



【0107】

【00074】 いくつかの実施形態では、nは、3である。

【00075】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0108】

10

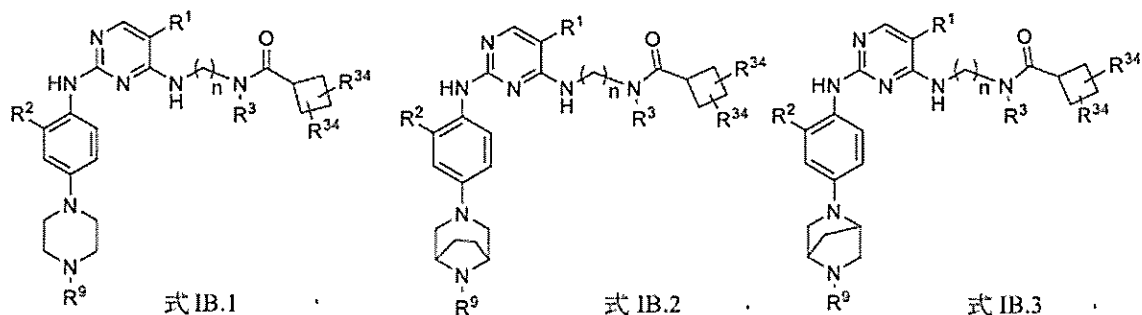
20

30

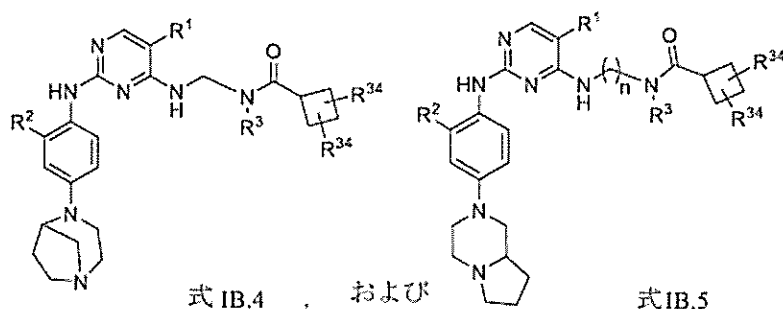
40

50

【化 2 6】



10



20

【0109】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

30

【0110】

【00076】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0111】

【00077】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

40

【0112】

【00078】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

50

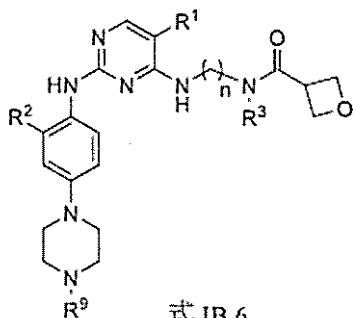
る群から選択され、 n は、3である。

【0113】

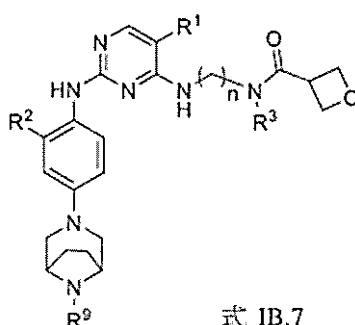
【00079】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0114】

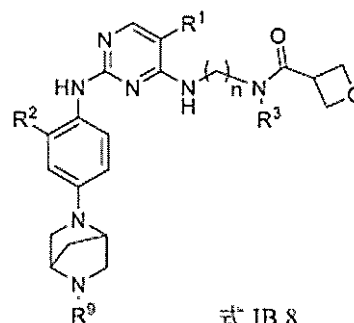
【化27】



式 IB.6

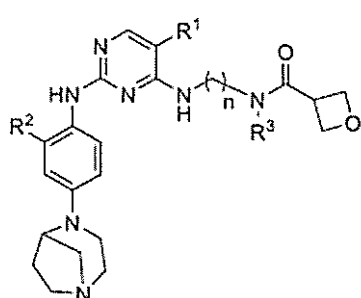


式 IB.7

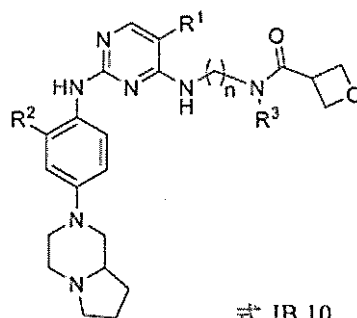


式 IB.8

10



式 IB.9



式 IB.10

20

【0115】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0116】

【00080】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0117】

【00081】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0118】

【00082】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から

30

40

50

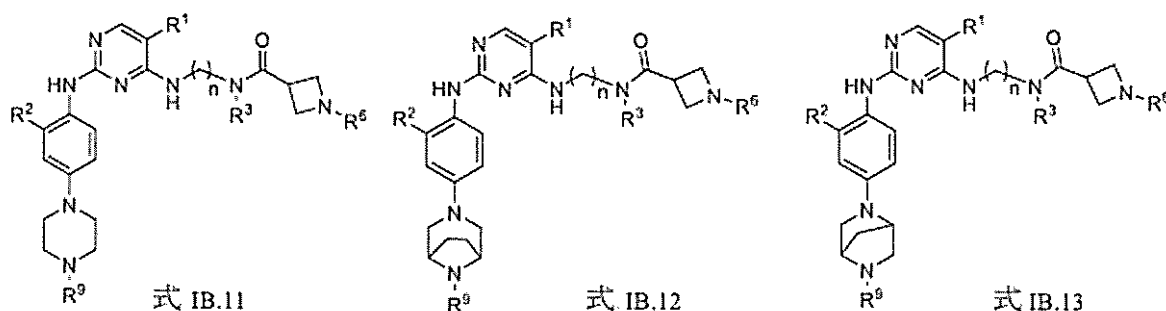
選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0119】

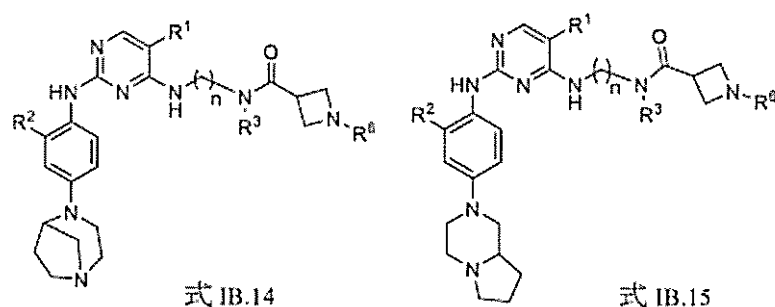
【00083】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0120】

【化28】



10



20

【0121】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

30

【0122】

【00084】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

40

【0123】

【00085】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0124】

【00086】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロ

50

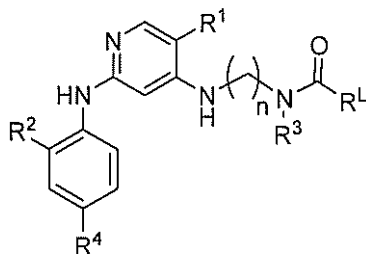
から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0125】

【00087】 いくつかの実施形態において、化合物は、以下の式ICによって表される化合物、

【0126】

【化29】



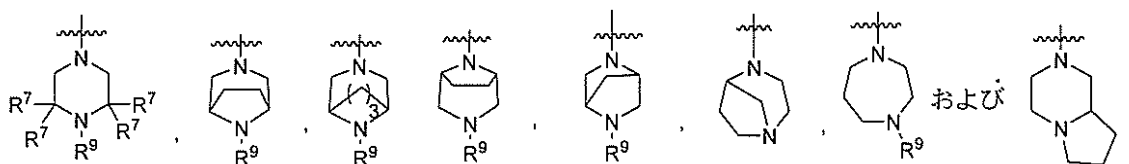
式IC

【0127】

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 n は、2、3、または4であり、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

【0128】

【化30】



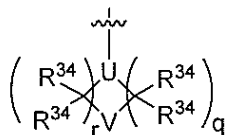
【0129】

R^9 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3

—C₆シクロアルキル、NR¹¹R¹²、ならびに

【0130】

【化31】



【0131】

からなる群から選択され、各C₁—C₆アルキルおよびC₃—C₆シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、NまたはCR¹³であり、Vは、酸素、C(R³⁴)₂、およびNR⁶からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、R⁶は、H、C₁—C₆アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、C(=O)R⁵、SO₂R⁵、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC—結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、C₁—C₆アルキルおよびC₃—C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R¹¹は、H、C₁—C₃アルキル、およびC₃—C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R¹²は、H、C₁—C₃アルキル、およびC₃—C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R¹³は、HおよびC₁—C₃アルキルから選択され、R³⁴の各発生は、独立して、H、C₁—C₃アルキル、およびC₃—C₅シクロアルキルから選択され、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR³⁴が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃—C₆シクロアルキルを形成し、ただし、XおよびYの両方がNではなく、rが0でありかつqが1である場合、UはCR¹³ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたはNR⁶ではない。

【0132】

【00088】 いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲン、C₁—C₅アルキルおよびC₃—C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁—C₅アルキルおよびC₃—C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素およびC₃—C₅シクロアルキルによって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R¹は、CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹は、CF₂Hである。いくつかの実施形態では、R¹は、クロロ、ブromo、およびフルオロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R¹は、ブromoである。いくつかの実施形態では、R¹は、シクロプロピルである。

【0133】

【00089】 いくつかの実施形態では、R²は、C₃—C₄シクロアルキル、C₁—C₅アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R²は、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、およびブromoからなる群から選択される。

【0134】

【00090】 いくつかの実施形態では、R³は、HおよびC₁—C₃アルキルからなる群から選択され、C₁—C₃アルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

【0135】

【00091】 いくつかの実施形態では、R⁴は、以下からなる群から選択される。

【0136】

10

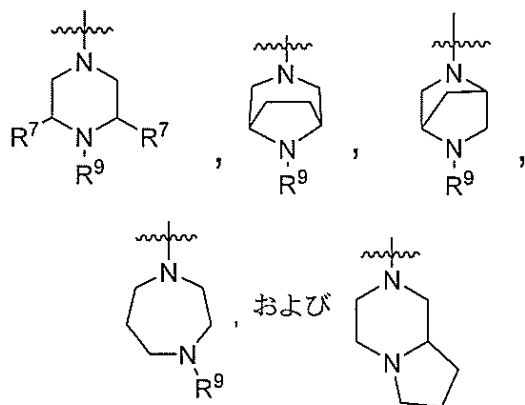
20

30

40

50

【化 3 2】



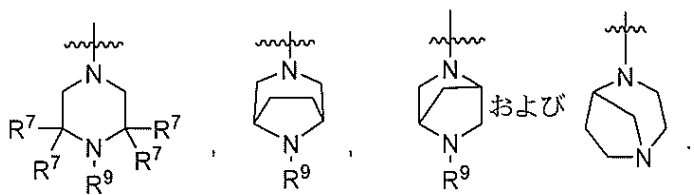
10

【0 1 3 7】

【0 0 0 9 2】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0 1 3 8】

【化 3 3】



20

【0 1 3 9】

【0 0 0 9 3】 いくつかの実施形態では、各 R^6 および R^9 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている。

30

【0 1 4 0】

【0 0 0 9 4】 いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H である。

【0 0 0 9 5】 いくつかの実施形態では、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

【0 1 4 1】

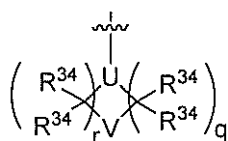
【0 0 0 9 6】 いくつかの実施形態では、 R^L は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^L は、 $NR^{11}R^{12}$ である。

【0 0 0 9 7】 いくつかの実施形態では、 R^L は、

40

【0 1 4 2】

【化 3 4】



【0 1 4 3】

であり、式中、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または

50

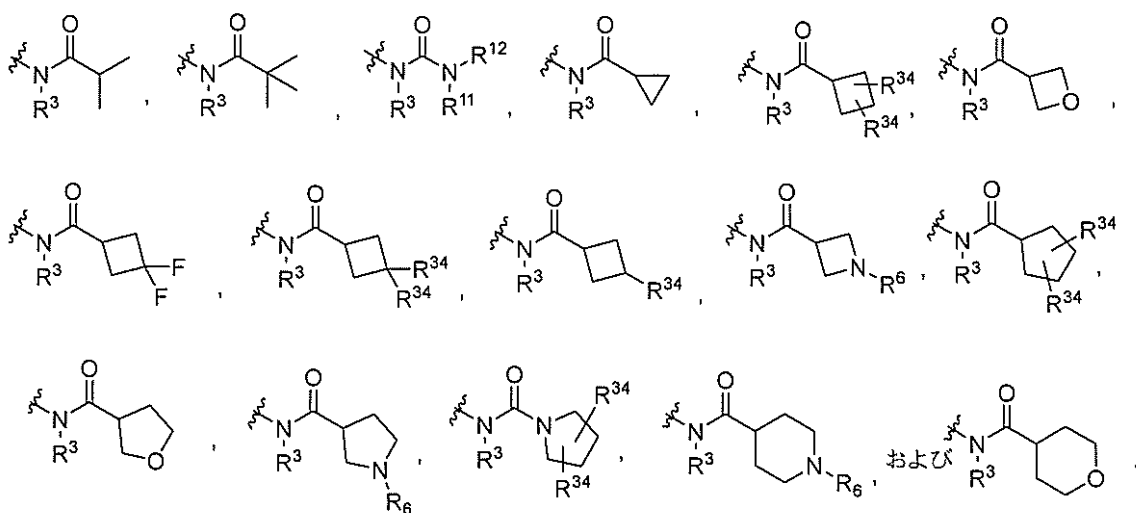
3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、NまたはC R¹³であり、Vは、酸素、C(R³⁴)₂、およびNR⁶からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、R¹³は、HおよびC₁–C₃アルキルから選択され、R³⁴の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルから選択され、C₁–C₃アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR³⁴が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃–C₆シクロアルキルを形成し、ただし、rが0でありかつqが1である場合、UはC R¹³ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたはNR⁶ではない。

【0144】

【00098】 いくつかの実施形態では、–N(R³)–C(O)–R^Lは、以下からなる群から選択される。

【0145】

【化35】

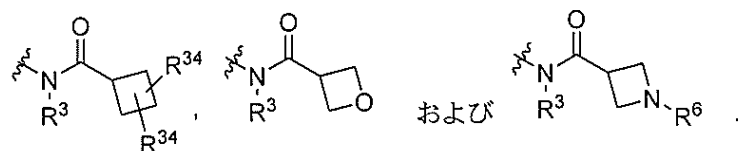


【0146】

【00099】 いくつかの実施形態では、–N(R³)–C(O)–R^Lは、以下からなる群から選択される。

【0147】

【化36】



【0148】

【000100】 いくつかの実施形態では、nは、3である。

【000101】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0149】

10

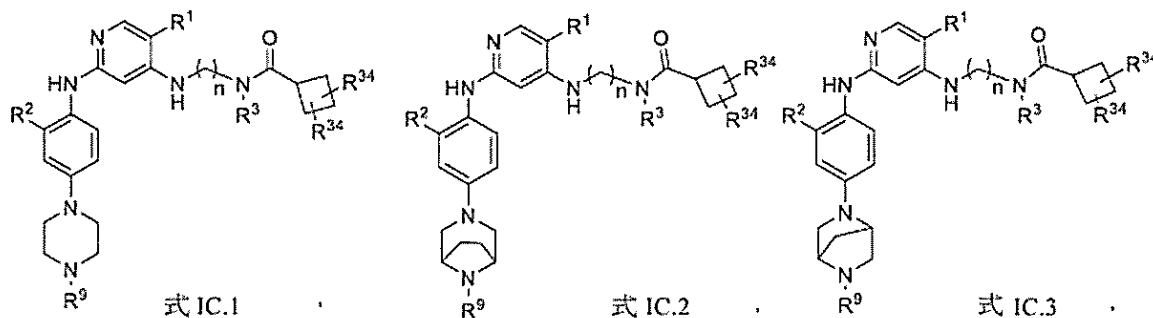
20

30

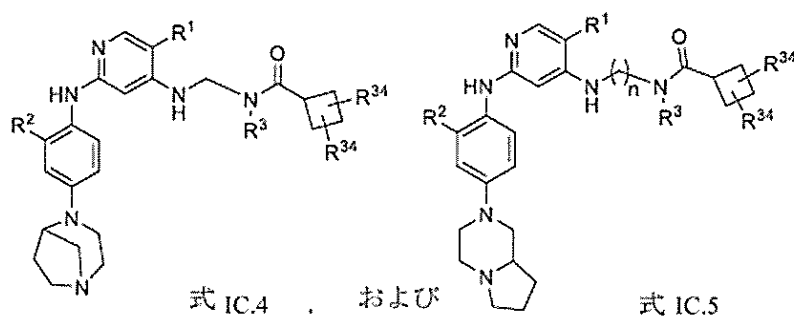
40

50

【化 3 7】



10



20

【0150】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

30

【0151】

【000102】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0152】

【000103】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

40

【0153】

【000104】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから

50

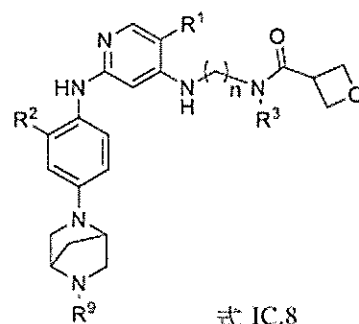
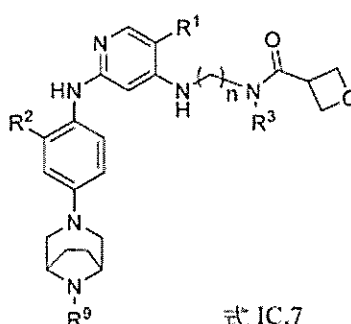
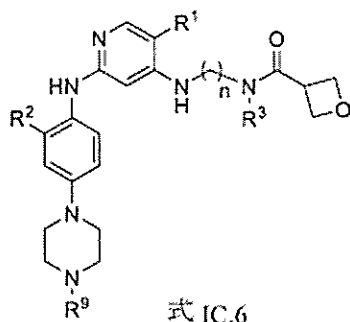
なる群から選択され、 n は、3である。

【0154】

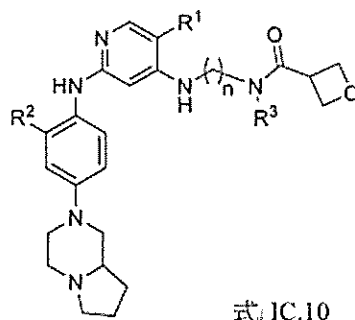
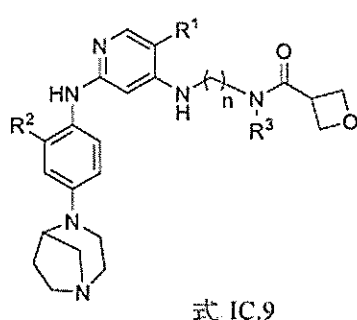
【000105】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0155】

【化38】



10



20

【0156】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

30

【0157】

【000106】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

40

【0158】

【000107】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0159】

【000108】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H 、および C_1-C_2 アルキルからなる群から

50

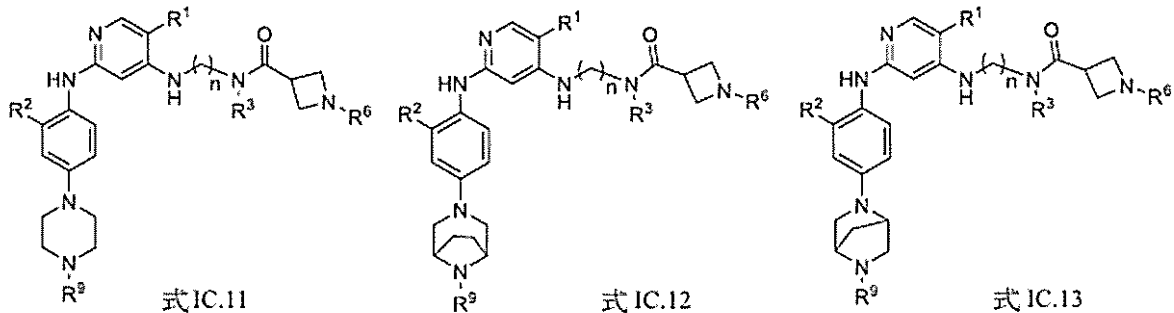
ら選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0160】

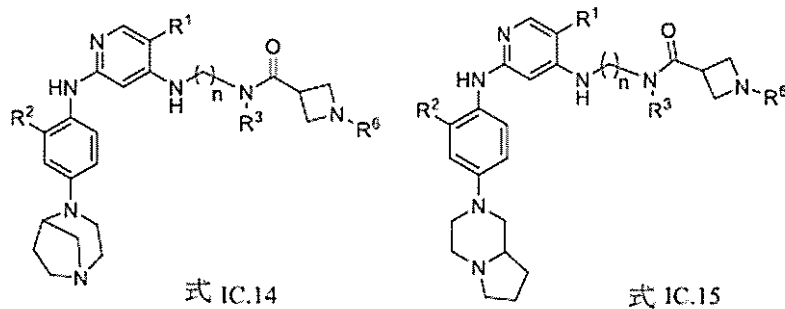
【000109】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0161】

【化39】



10



20

【0162】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0163】

【000110】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0164】

【000111】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0165】

【000112】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロ

30

40

50

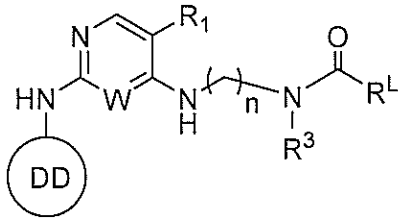
口から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、H、および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0166】

【000113】 本明細書で記載されるのはまた、式IDの化合物、

【0167】

【化40】



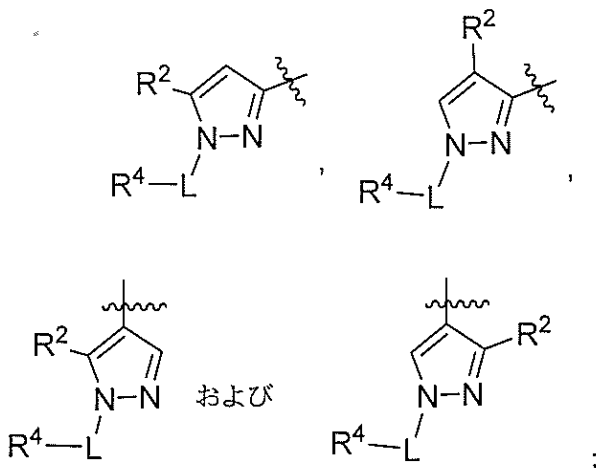
式ID

【0168】

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であって、式中、環DDは、以下からなる群から選択され、

【0169】

【化41】



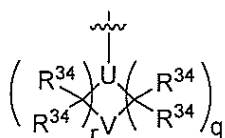
【0170】

Wは、CHまたはNであり、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^2 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_1-C_5 アルコキシ、および C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、および C_1-C_5 アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^4 は、B、D、 NR^6R^9 、 $NR^6-(C(R^{10})_2)_p-NR^6R^9$ 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 、およびCNからなる群から選択され、Bは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素およびを有するN-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリー

ルから選択され、Bは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意で置換されてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意で置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意で置換されてもよく、また任意で R^9 によって利用可能な窒素上で任意で置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0171】

【化42】



【0172】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 r は、0、1、または2であり、 q は、1、2、または3であり、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、Lは、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、 h は、1、2、または3であり、 m は、0、1、2、または3であり、 n は、2、3、または4であり、 p は、2または3で

あり、ただし、 m が0である場合、 R^4 は、ピラゾリル環にC-結合し、 m が1である場合、 R^4 は、LにC-結合し、 m が2または3である場合、 R^4 は、LにN-結合またはC-結合し、さらに、 r が0でありかつ q が1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、 r または q が1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

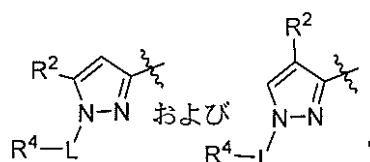
【0173】

【000114】 いくつかの実施形態では、Wは、Nである。いくつかの実施形態では、Wは、CHである。

【000115】 いくつかの実施形態では、環DDは、以下からなる群から選択される。

【0174】

【化43】

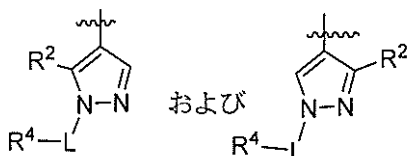


【0175】

【000116】 いくつかの実施形態では、環DDは、以下からなる群から選択される。

【0176】

【化44】

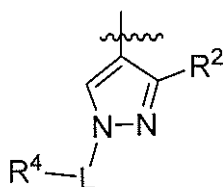


【0177】

【000117】 いくつかの実施形態では、環DDは、以下のものである。

【0178】

【化45】



【0179】

【000118】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、Dである。

【000119】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0180】

10

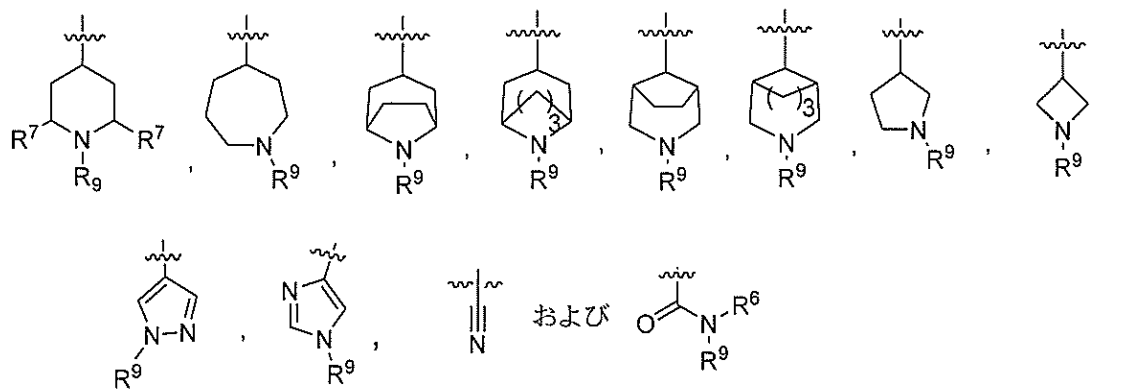
20

30

40

50

【化 4 6】



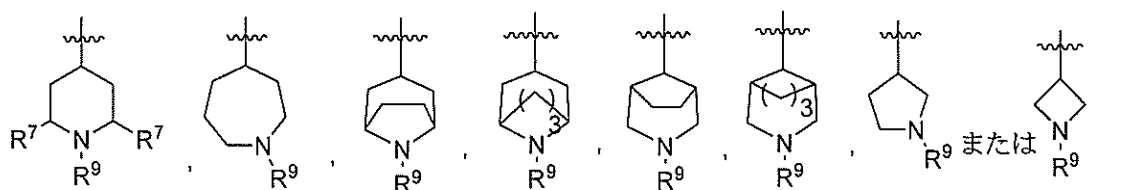
10

【 0 1 8 1 】

[0 0 0 1 2 0] いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【 0 1 8 2 】

【化 4 7】



20

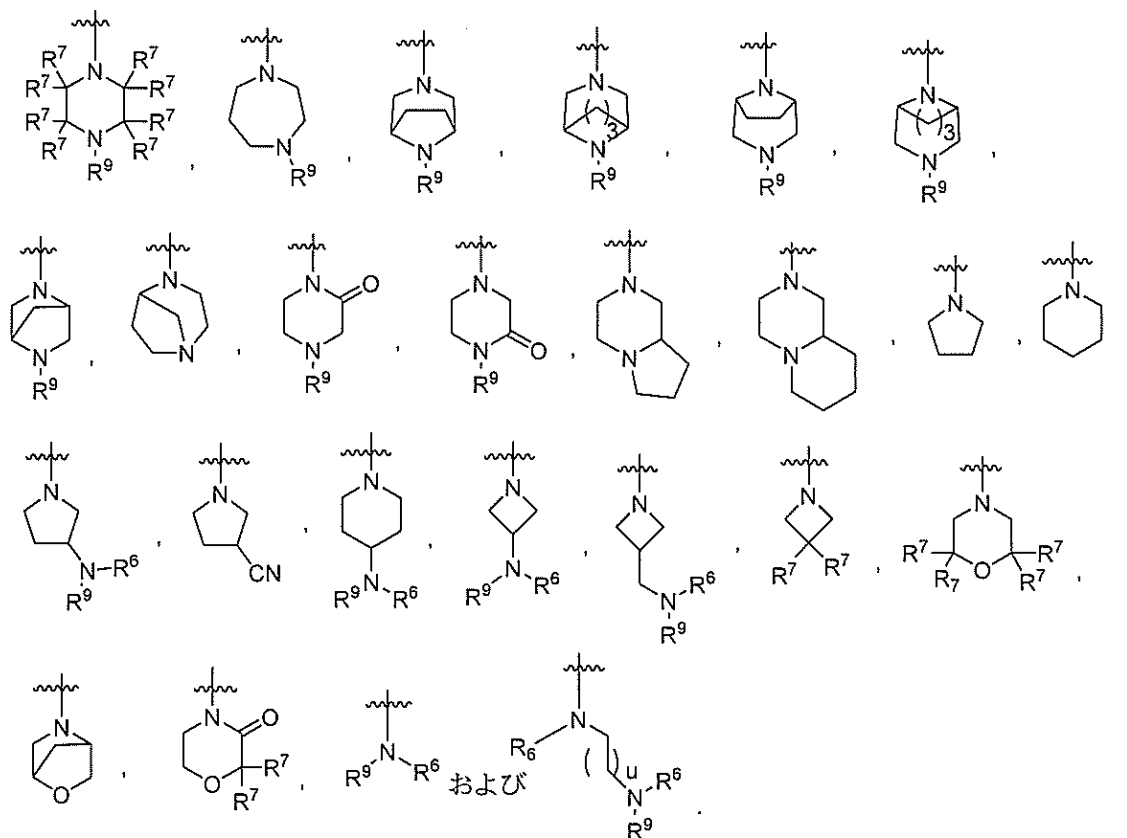
【 0 1 8 3 】

[0 0 0 1 2 1] いくつかの実施形態では、 R^4 は、Bである。

[0 0 0 1 2 2] いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

【 0 1 8 4 】

【化 4 8】



10

20

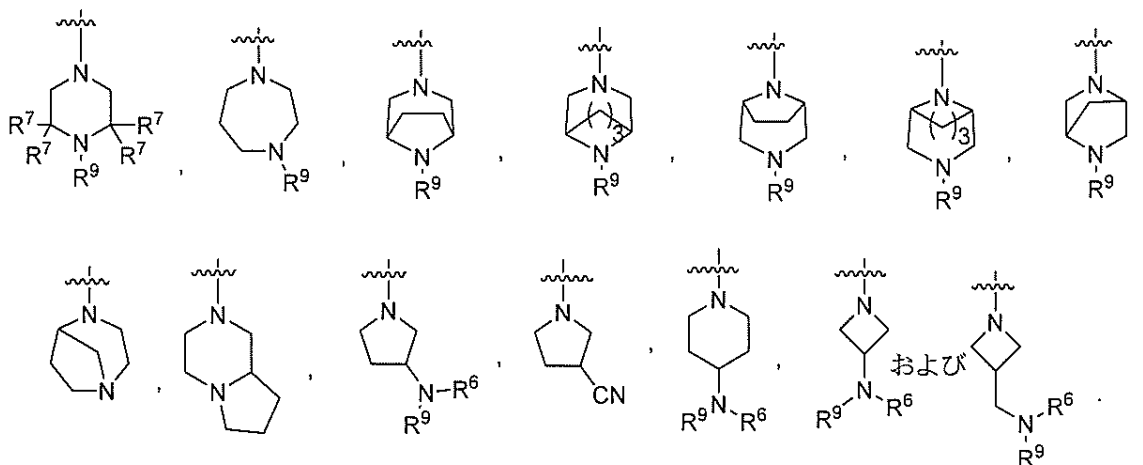
【0185】

式中、u は、1 または 2 である。

【000123】 いくつかの実施形態では、R⁴ は、以下からなる群から選択される。

【0186】

【化 4 9】



30

40

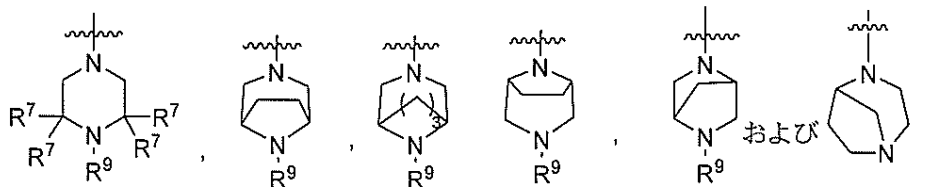
【0187】

【000124】 いくつかの実施形態では、R⁴ は、以下からなる群から選択される。

【0188】

50

【化50】



【0189】

【000125】 いくつかの実施形態では、Lは、 $-(CH_2)_m$ である。いくつかの実施形態では、mは、0である。いくつかの実施形態では、mは、1である。いくつかの実施形態では、mは、2である。いくつかの実施形態では、mは、3である。

10

【0190】

【000126】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、Dであり、mは、0である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、Dであり、mは、1である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、DおよびBから選択され、mは、2である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、DおよびBから選択され、mは、3である。

【0191】

【000127】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ、ブロモ、およびフルオロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

20

【0192】

【000128】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、シアノ、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルからなる群から選択され、 C_1-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-2 アルキルおよび C_3-4 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

30

【0193】

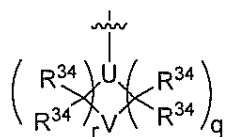
【000129】 いくつかの実施形態では、 R^L は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^L は、 $NR^{11}R^{12}$ である。

【000130】 いくつかの実施形態では、 R^L は、

【0194】

40

【化51】



【0195】

であり、式中、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13}

50

であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、ただし、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

【0196】

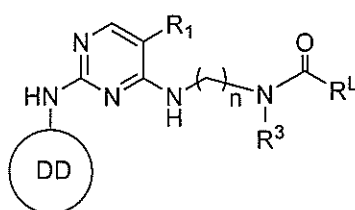
【000131】 いくつかの実施形態では、nは、3である。

10

【000132】 いくつかの実施形態において、化合物は、以下の式IEによって表される化合物、

【0197】

【化52】



20

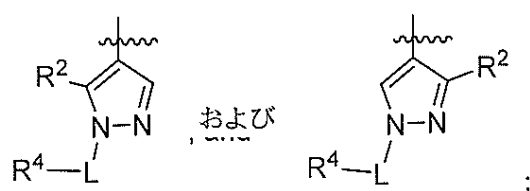
式IE

【0198】

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、環DDは、以下からなる群から選択され、

【0199】

【化53】



30

【0200】

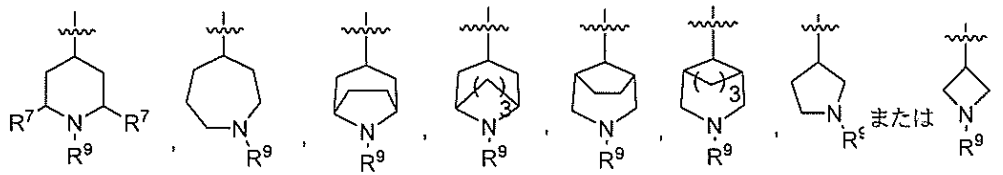
nは、2、3、または4であり、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

40

【0201】

50

【化54】

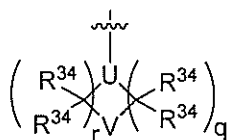


【0202】

R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【0203】

【化55】



【0204】

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 r は、0、1、または2であり、 q は、1、2、または3であり、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、Lは、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、 m は、0、1、2、または3であり、ただし、 m が0である場合、 R^4 は、ピラゾリル環にC-結合し、 m が1である場合、 R^4 は、LにC-結合し、 m が2または3である場合、 R^4 は、LにN-結合またはC-結合し、さらに、 r が0でありかつ q が1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、 r または q が1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6

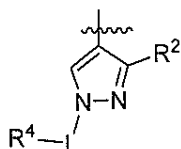
ではない。

【0205】

【000133】 いくつかの実施形態では、環DDは、以下からなる群から選出される。

【0206】

【化56】



10

【0207】

【000134】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ、ブromo、およびフルオロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブromoである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

20

【0208】

【000135】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_3-C_4 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびブromoからなる群から選択される。

【0209】

【000136】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hおよび C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

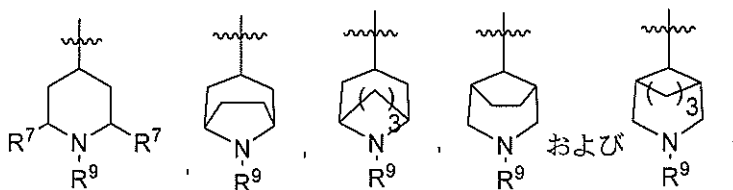
【0210】

【000137】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、Dである。

【000138】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0211】

【化57】



40

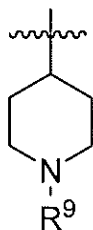
【0212】

【000139】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0213】

50

【化58】



【0214】

【000140】 いくつかの実施形態では、各 R^6 および R^9 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている。

【0215】

【000141】 いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H である。

【000142】 いくつかの実施形態では、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

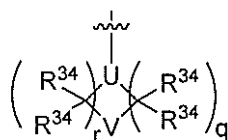
【0216】

【000143】 いくつかの実施形態では、 R^L は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^L は、 $NR^{11}R^{12}$ である。

【000144】 いくつかの実施形態では、 R^L は、

【0217】

【化59】



【0218】

であり、式中、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 U は、 N または CR^{13} であり、 V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 r は、0、1、または2であり、 q は、1、2、または3であり、 R^{13} は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、ただし、 r が0でありかつ q が1である場合、 U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、 r または q が1である場合、 U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない。

【0219】

【000145】 いくつかの実施形態では、 m は、0 である。いくつかの実施形態では、 m は、1 である。いくつかの実施形態では、 m は、2 である。いくつかの実施形態では、 m は、3 である。

【0220】

【000146】 いくつかの実施形態では、 $-N(R^3)-C(O)-R^L$ は、以下からなる群から選択される。

10

20

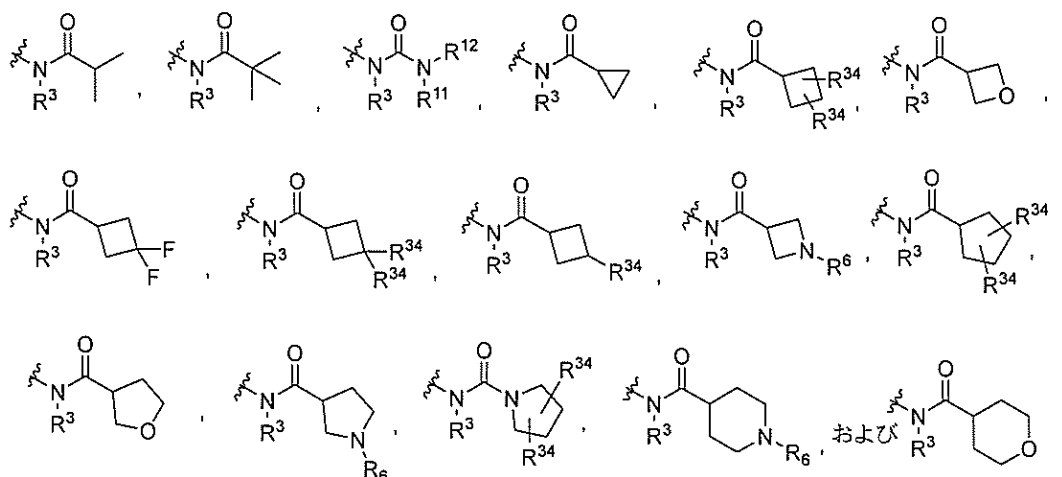
30

40

50

【0221】

【化60】



10

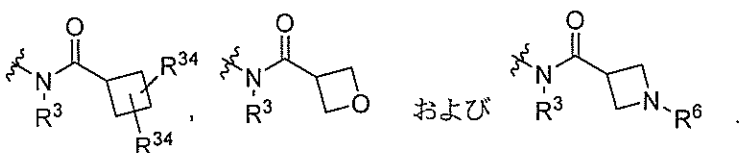
【0222】

【000147】 いくつかの実施形態では、 $-N(R^3)-C(O)-R^L$ は、以下からなる群から選択される。

20

【0223】

【化61】



【0224】

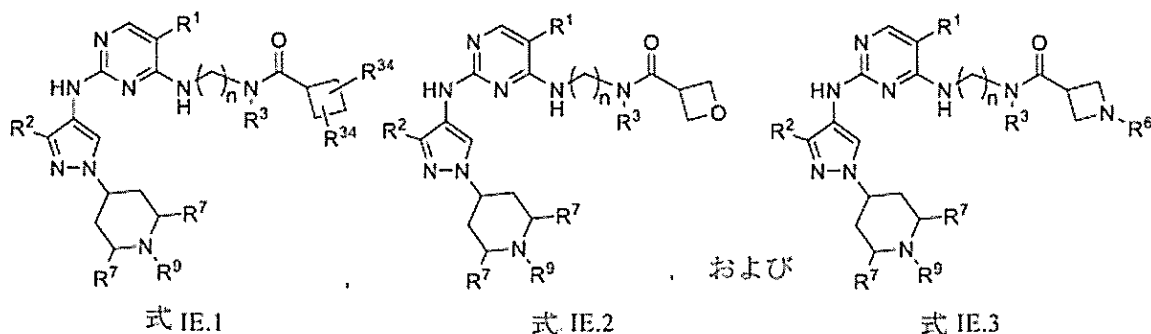
【000148】 いくつかの実施形態では、 n は、3である。

30

【000149】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0225】

【化62】



40

【0226】

式中、R¹の各発生は、独立して、CF₃、CF₂H、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、R²の各発生は、独立して、C₁-C₂アルキル、C₃-C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁-C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、

50

C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁹の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、C₃–C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

【0227】

【000150】 いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、プロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁–C₂アルキルおよびC₃–C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁–C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁–C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、C₃–C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

【0228】

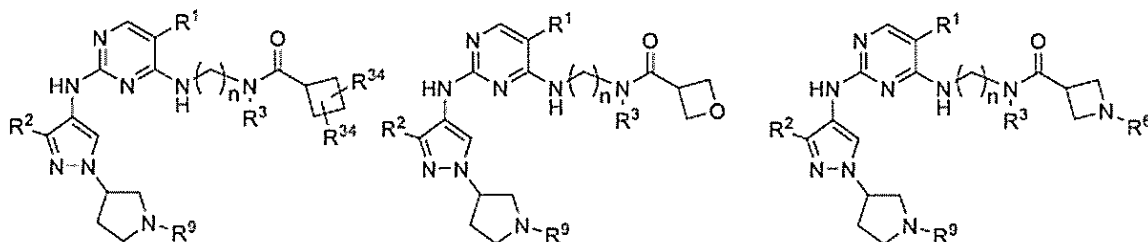
【000151】 いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁–C₂アルキルおよびC₃–C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁–C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁–C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、C₃–C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁–C₂アルキルおよびC₃–C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁–C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁–C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁–C₃アルキル、C₃–C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IE. 1によって表される。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IE. 2および式IE. 3からなる群から選択される式で表される。

【0229】

【000152】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0230】

【化63】



式 IE.4

式 IE.5

、および

式 IE.6

10

20

30

40

50

【0231】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

10

【0232】

【000153】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

20

【0233】

【000154】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IE.4によって表される。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IE.5および式IE.6からなる群から選択される式で表される。

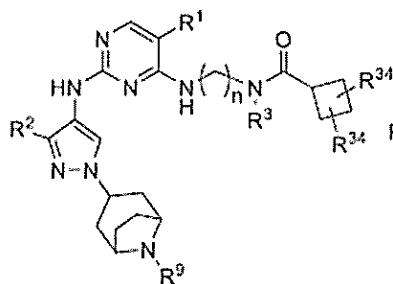
30

【0234】

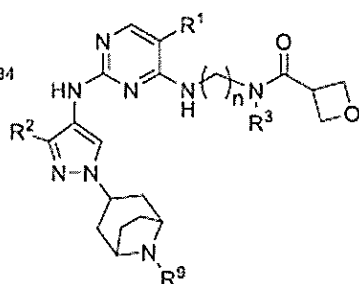
【000155】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0235】

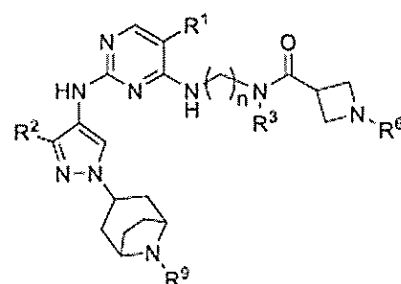
【化64】



式 IE.7



式 IE.8



式 IE.9

40

50

【0236】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

10

【0237】

【000156】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

【0238】

【000157】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

20

【0239】

【000158】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IE. 7によって表される。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IE. 8および式IE. 9からなる群から選択される式で表される。

30

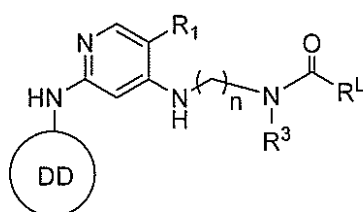
【0240】

【000159】 いくつかの実施形態では、化合物は、式IF、

【0241】

【化65】

40



式IF

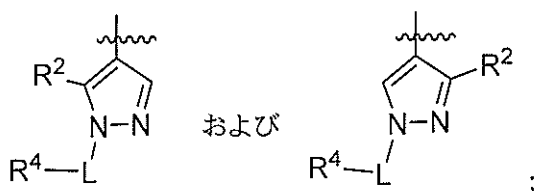
50

【0242】

またはその薬学的に許容可能な塩から選出され、式中、環Dは、以下からなる群から選択され、

【0243】

【化66】



10

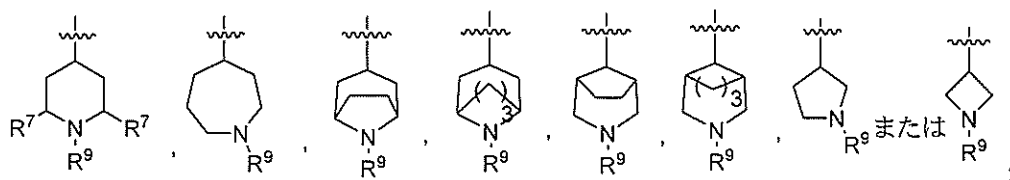
【0244】

nは、2、3、または4であり、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

20

【0245】

【化67】



30

【0246】

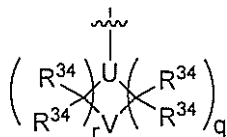
R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

40

【0247】

50

【化 6 8】



【 0 2 4 8】

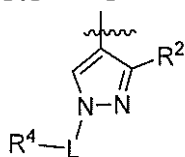
からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、Lは、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、mは、0、1、2、または3であり、ただし、mが0である場合、 R^4 は、ピラゾリル環にC-結合し、mが1である場合、 R^4 は、LにC-結合し、mが2または3である場合、 R^4 は、LにN-結合またはC-結合され、さらに、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

【 0 2 4 9】

【 0 0 0 1 6 0】 いくつかの実施形態では、環DDは、以下からなる群から選出される。

【 0 2 5 0】

【化 6 9】



【 0 2 5 1】

【 0 0 0 1 6 1】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ、ブromo、およびフルオロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブromoである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

【0252】

【000162】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_3-C_4 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびブromoからなる群から選択される。

【0253】

【000163】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hおよび C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

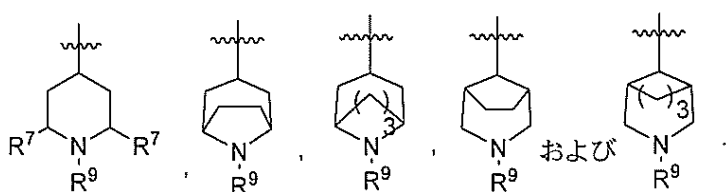
【0254】

【000164】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、Dである。

【000165】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0255】

【化70】

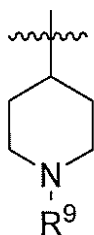


【0256】

【000166】 いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【0257】

【化71】



【0258】

【000167】 いくつかの実施形態では、各 R^6 および R^9 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている。

【0259】

【000168】 いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hである。

【000169】 いくつかの実施形態では、 R^L は、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。

【0260】

【000170】 いくつかの実施形態では、 R^L は、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^L は、 $NR^{11}R^{12}$ である。いくつかの実施形態では、 R^L が、

【0261】

10

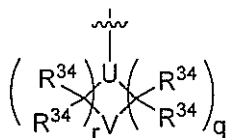
20

30

40

50

【化 7 2】



【0 2 6 2】

であり、式中、各 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、Uは、Nまたは CR^{13} であり、Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、rは、0、1、または2であり、qは、1、2、または3であり、 R^{13} は、Hおよび $C_1 - C_3$ アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルから選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、ただし、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない。

10

【0 2 6 3】

【0 0 0 1 7 1】 いくつかの実施形態では、mは、0である。いくつかの実施形態では、mは、1である。いくつかの実施形態では、mは、2である。いくつかの実施形態では、mは、3である。

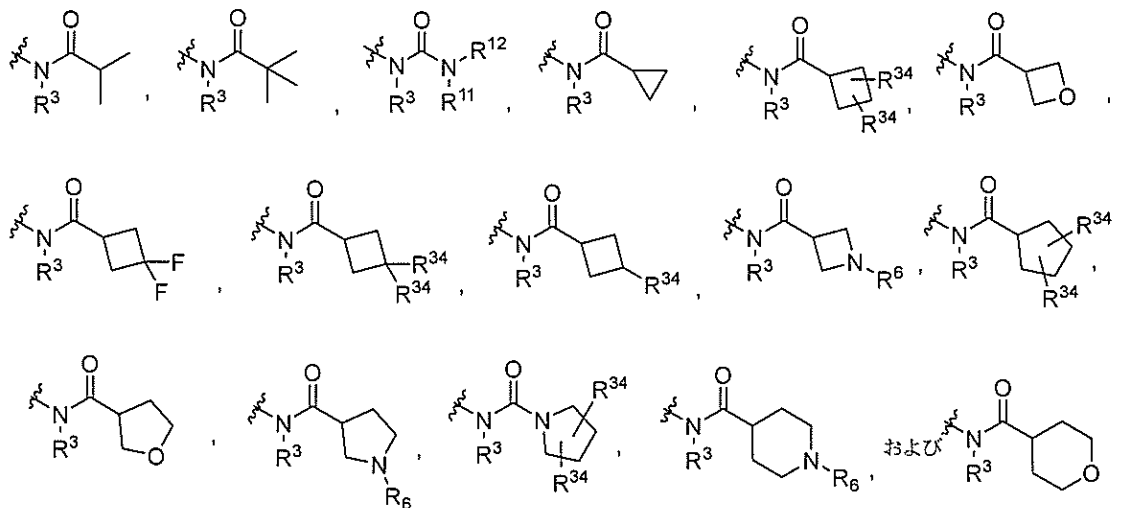
20

【0 2 6 4】

【0 0 0 1 7 2】 いくつかの実施形態では、 $-N(R^3) - C(O) - R^L$ は、以下からなる群から選択される。

【0 2 6 5】

【化 7 3】



30

40

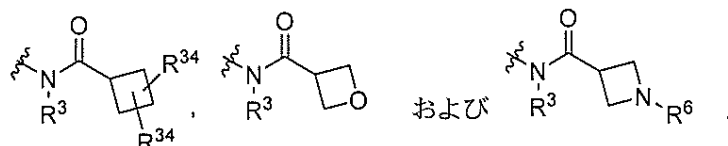
【0 2 6 6】

【0 0 0 1 7 3】 いくつかの実施形態では、 $-N(R^3) - C(O) - R^L$ は、以下からなる群から選択される。

【0 2 6 7】

50

【化 7 4】



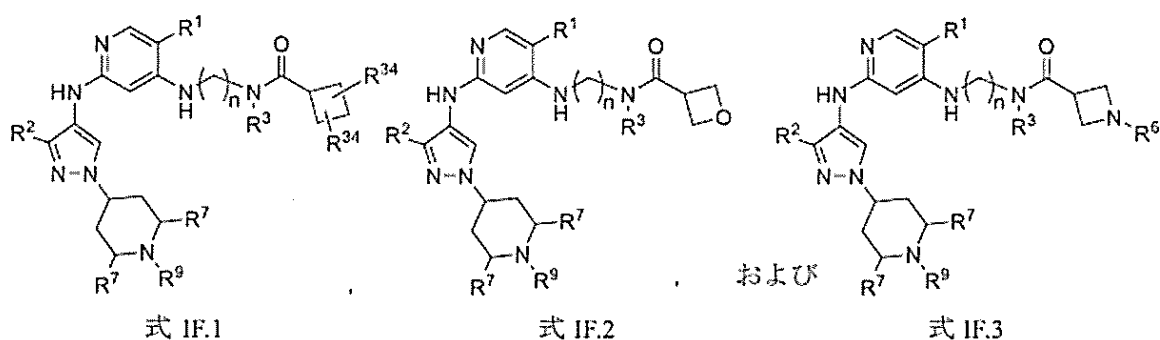
【0 2 6 8】

【0 0 0 1 7 4】 いくつかの実施形態では、 n は、3 である。

【0 0 0 1 7 5】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0 2 6 9】

【化 7 5】



【0 2 7 0】

式中、 R^1 の各発生は、独立して、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3 である。

【0 2 7 1】

【0 0 0 1 7 6】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^7 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3 である。

【0 2 7 2】

【0 0 0 1 7 7】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R

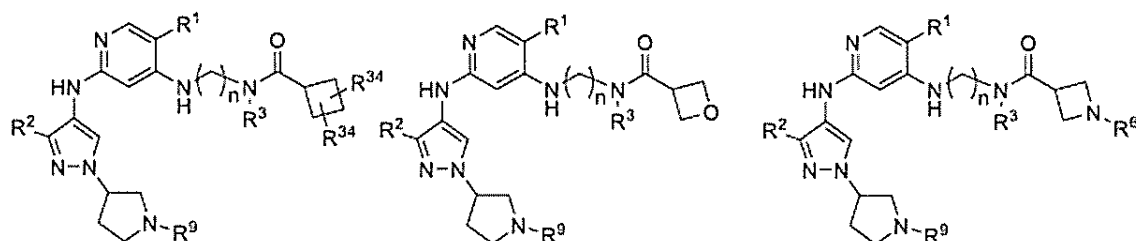
³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキル、C₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキル、C₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IF. 1によって表される。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IF. 2および式IF. 3からなる群から選択される式で表される。

【0273】

【000178】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0274】

【化76】



式IF.4

式IF.5

、および

式 IF.6

【0275】

式中、R¹の各発生は、独立して、CF₃、CF₂H、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキル、C₃－C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁹の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルからなる群から選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

【0276】

【000179】 いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立し

て、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

【0277】

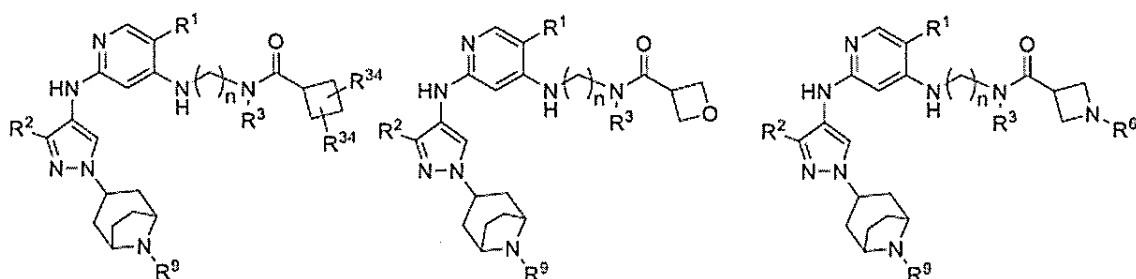
【000180】 いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IF. 4によって表される。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IF. 5および式IF. 6からなる群から選択される式で表される。

【0278】

【000181】 いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

【0279】

【化77】



式 IF.7

式 IF.8

式 IF.9

【0280】

式中、R¹の各発生は、独立して、CF₃、CF₂H、ブロモ、クロロ、またはシクロプロピルからなる群から選択され、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキル、C₃－C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁹の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、およびC₃－C₅シクロアルキルからなる群から選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

【0281】

【000182】 いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H、C₁－C₆アルキルおよびC₃－C₆シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、H、C₁－C₃アルキル、C₃－C₅シクロアルキルから選択され、nは、3である。

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルから選択され、R³の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₂アルキルからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、H

、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

【0282】

【000183】 いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^3 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IF. 7によって表される。いくつかの実施形態では、化合物は、上記で定義された式IF. 8および式IF. 9からなる群から選択される式で表される。

【0283】

【000184】 本明細書に記載されるのはまた、 $N-(3-((5-シクロプロピル-2-((3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-シクロプロピル-2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-シクロプロピル-2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((2-((2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド$ 、 $N-(3-((5-ブromo-2-((2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-シクロプロピル-2-((2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((2-((1-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((2-((4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-クロロ-2-((2-イソプロポキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-クロロ-2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド$ 、 $N-(3-((5-クロロ-2-((2-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタン$

カルボキサミド、N-メチル-N-(3-((2-((2-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-メチル-N-(3-((2-((2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-((2-((1-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((3-メチル-1-(1-d3-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-d3-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-((2-((2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((4-メチル-6-モルホリノピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-シクロプロピル-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-((2-((2-エチル-4-((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(ヘキサヒド

10

20

30

40

50

ロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((5- (ジフルオロメチル) -2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) イソブチルアミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロプロパンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N- (3- ((5-ブロモ-2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((5-ブロモ-2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、

N- (3- ((5-ブロモ-2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N- (3- ((5-ブロモ-2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- ((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、

N- (3- ((2- ((4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((5- (ジフルオロメチル) -2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェ

10

20

30

40

50

ニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3, 3-ジフルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルイソブチルアミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルピバルアミド、

N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2

10

20

30

40

50

- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-ブromo-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-ブromo-4- ((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-ブromo-4- (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

10

N- (3- ((2- ((4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-ブromoフェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-ブromo-4- (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-ブromo-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-クロロ-4- ((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

20

N- (3- ((2- ((4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-クロロフェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-シアノ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-シアノ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2- (ジフルオロメチル) -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

30

40

N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペラ

50

ジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)
) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-クロ
 ロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ
) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(
 (5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
) アミノ) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-
 (3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタ
 ンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) ア
 ミノ) プロピル) アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメ
 チル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルアゼチジン-1-カルボ
 キキサミド、3-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(
 トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 1-ジメチル尿
 素、

10

1-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジア
 ザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオ
 ロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3, 3-トリメチル尿素、
 N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-1-カル
 ボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペ
 ラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロ
 リジン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4
 -イル) アミノ) プロピル) -3, 3-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、3-
 (3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) ア
 ミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1,
 1-ジメチル尿素、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) ア
 ミノ) プロピル) -2, 2-ジメチルアゼチジン-1-カルボキサミド、3-(3-(2-
 (2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-
 (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 1-ジメチル
 尿素、

20

30

1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1
 , 3, 3-トリメチル尿素、N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペ
 リジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) -5-(トリフルオロメチ
 ル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-
 (2-(1-(2-(ジメチルアミノ) エチル) -3-メチル-1H-ピラゾール
 -4-イル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-
 メチルピロリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) -5-(トリフ
 ルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド
 、N-(3-(5-ブromo-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-
 イル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピ
 ル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-
 (1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミ
 ジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-

40

50

N-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)オキセタン-3-カルボキサミド。

N- (3- ((2- ((1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピロリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N-メチル-N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、N-メチル-N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピロリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((5-ブromo-2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、1-メチル-N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

1-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、N, 1-ジメチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N, 1-ジメチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジ

50

10

20

30

40

50

— ((3-メチル-1- (8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-

イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

10

N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) イソブチルアミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、N-(3-(5-ブromo-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、N-(3-(5-ブromo-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピバルアミド、3,3-ジフルオロ-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタン-1-カルボキサミド、3,3-ジフルオロ-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタン-1-カルボキサミド、

20

30

3,3-ジフルオロ-N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタン-1-カルボキサミド、3,3-ジフルオロ-N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(5-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1 H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

N-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)オキセタン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)オキセタン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、

N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-1-カルボキサミド、1,1-ジメチル-3-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)尿素、N-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-1-カルボキサミド、1,1,3-トリメチル-3-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)尿素、からなる群から選択される化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、および互変異性体である。

【0284】

治療方法

【000185】 本明細書に記載される化合物は、治療を必要とする患者における障害の治療に有用なオートファジーの阻害剤として作用し得る。障害は、例えば、腫瘍、例えば固形腫瘍であってもよい。障害はまた、がんであってもよい。

【0285】

【000186】 例示的な障害としてはまた、消化管間質腫瘍、食道癌、胃癌、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移するがん(cancers that are metastatic to bone)、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌が挙げられる。本明細書に記載される方法によって治療されるがんは、転移性がんであってもよい。

【0286】

【000187】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、RAS変異によって引き起こされるがんの治療に有用である。いくつかの実施形態では、がんは、KRAS変異によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、がんは、TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16、またはSTAG2の変異を含む、腫瘍抑制タンパク質における追加の変異を有する。いくつかの実施形態において、これらの追加の変異は、TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16、またはSTAG2のうちの1つ以上で発生する。いくつかの実施形態では、がんは、膵管腺癌(PDAC)である。

いくつかの実施形態では、がんは、肺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸のものである。

【0287】

【000188】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞障害の決定は、オートファジックフラックスのモニタリング、例えば、mCherry／GFP-LC3融合タンパク質のオートファジー介在性クリアランスの障害のモニタリングによって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞障害の決定は、p62またはLC-3などのオートファジックタンパク質の蓄積のモニタリングによって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞障害の決定は、ルシフェラーゼタグ付きLC3タンパク質のクリアランスの減少によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞障害の決定は、細胞オートファゴソームの減少をモニタリングすることによって、例えば、オートファゴソームマーカーCyto-IDを用いた蛍光斑点(fluorescent puncta)の測定によって決定される。

10

【0288】

【000189】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるULKキナーゼの細胞障害は、腫瘍細胞または非腫瘍宿主組織のいずれかにおけるATG13、ATG14、ベクリン1、またはSTINGを含む細胞性ULK基質のリン酸化の障害によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるULKキナーゼの細胞障害は、免疫細胞を含む宿主組織において決定される。

20

【0289】

【000190】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーのインビボ障害は、腫瘍細胞または非腫瘍宿主組織のいずれかにおけるATG13、ATG14、ベクリン1、またはSTINGを含む細胞性ULK基質のリン酸化の障害によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるULKキナーゼのインビボ障害は、免疫細胞を含む宿主組織において決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジックフラックスのインビボ障害は、そのようなULK障害のキネティクスおよび程度をモニタリングするための薬力学モデルとして使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物によるULKキナーゼのインビボ障害は、担臓器癌動物において決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるULKキナーゼのインビボ障害は、担肺癌動物において決定される。いくつかの実施形態では、ULKキナーゼのインビボ障害は、担結腸直腸癌動物において決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーのインビボ障害は、オートファゴソーム形成の障害をモニタリングすることによる腫瘍細胞、または非腫瘍宿主組織におけるオートファジックフラックスの障害によって、またはp62もしくはLC-IIIなどのオートファジックタンパク質の蓄積によって決定される。いくつかの実施形態では、オートファジーのインビボ障害は、免疫細胞を含む宿主組織で決定される。いくつかの実施形態では、オートファジックフラックスのインビボ障害は、このようなULK障害のキネティクスおよび程度をモニタリングするための薬力学モデルとして使用され得る。

30

40

【0290】

【000191】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の障害は、例えばSCIDまたはヌードマウスなどの、免疫不全マウスにおけるヒトRAS変異細胞株を利用する異種移植片研究で評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の障害は、例えばSCIDまたはヌードマウスなどの免疫不全マウスにおけるヒトRAS変異患者由来腫瘍異種移植片(PDX)を利用する異種移植片研究で評価される。いくつかの実施形態では、異種移植片研究は、腫瘍モデルにおける本明細書に記載の化合物の評価を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジ

50

一および抗腫瘍活性の阻害は、変異 R A S 癌の同系マウス遺伝子操作モデル (G E M) で評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、K P Cモデル (L S L - K r a s ^{G12D}/+, L S L - T r p 5 3 ^{R172H}/+, P d x - 1 - C r e) または K P Cモデルのバリエーションとして知られるマウス G E M同系同所性膀胱癌モデルで評価される。

【0291】

【000192】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、M E K阻害剤と組み合わせた異種移植片または G E Mがんモデルで評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、R A F阻害剤と組み合わせた異種移植片または G E Mがんモデルで評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、E R K阻害剤と組み合わせた異種移植片または G E Mがんモデルで評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、R A S G 1 2 C直接阻害剤と組み合わせた異種移植片または G E Mがんモデルで評価される。

【0292】

【000193】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、免疫正常マウスがんモデルで評価され、U L K阻害剤の作用機序に対する免疫調節成分が評価される。いくつかの実施形態では、免疫正常マウスモデルは、K P Cモデル (L S L - K r a s ^{G12D}/+, L S L - T r p 5 3 ^{R172H}/+, P d x - 1 - C r e) または K P Cモデルのバリエーションとして知られているマウス G E M同系同所性膀胱がんモデルである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、M E K阻害剤と組み合わせて評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、R A F阻害剤と組み合わせて評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、E R K阻害剤と組み合わせて評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、R A S G 1 2 C直接阻害剤と組み合わせて評価される。

【0293】

【000194】 いくつかの実施形態では、U L K阻害の免疫調節成分は、強化された自然免疫応答である。いくつかの実施形態では、U L K阻害の免疫調節成分は、強化された適応免疫応答である。いくつかの実施形態では、U L K阻害の免疫調節成分は、抗原提示細胞の強化された活性である。いくつかの実施形態では、U L K阻害の免疫調節成分は、マクロファージを含む骨髄細胞の強化された抗腫瘍活性である。いくつかの実施形態では、U L K阻害の免疫調節成分は、ナチュラルキラー細胞の強化された抗腫瘍活性である。いくつかの実施形態では、U L K阻害の免疫調節成分は、細胞傷害性 T細胞を含むエフェクター T細胞の強化された活性である。

【0294】

【000195】 一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に (例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の 1 週間、2 週間後、または投与後の翌月に)、化合物と U L Kキナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中のホスホー A T G 1 3のレベルに基づいて、U L Kキナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料 (腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない) を、ホスホー A T G 1 3抗体 E L I S Aアッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に、患者から取得された試料 (腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない) をホスホー A T G 1 3抗体 E L I S Aアッセイと任意に接触させることと、投与前に取得された試料中のホスホー A T G 1 3のレベルと、投与過程中または後に取得された試料中のホスホー A T G 1 3のレベルとを比較することと、を含む。いくつかの実施形態では、ホスホー A T G 1 3は、p - S 3 1 8 A T G 1 3である。

【0295】

【000196】 一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に（例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の1週間、2週間後、または投与後の翌月に）、化合物とULKキナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中のホスホーATG14のレベルに基づいて、ULKキナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない）を、ホスホーATG14抗体ELISAアッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に患者から取得された試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない）をホスホーATG14抗体ELISAアッセイと任意に接触させることと、投与前に取得された試料中のホスホーATG14のレベルと、投与過程中または後に取得された試料中のホスホーATG14のレベルとを比較することと、を含む。いくつかの実施形態では、ホスホーATG14は、p-ATG14 Ser29である。

【0296】

【000197】 一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に（例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の1週間、2週間後、または投与後の翌月に）、化合物とULKキナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中のp62のレベルに基づいて、ULKキナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない）を、p62抗体ELISAアッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に患者から取得された試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない）をp62抗体ELISAアッセイと任意に接触させることと、投与前に取得された試料中のp62のレベルと、投与過程中または後に取得された試料中のp62のレベルとを比較することと、を含む。

【0297】

【000198】 一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に（例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の投与の1週間後、2週間後、または投与後の翌月に）、化合物とULKキナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中のpベクリンのレベルに基づいて、ULKキナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない）を、pベクリン抗体ELISAアッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に患者から取得された試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない）をpベクリン抗体ELISAアッセイと任意に接触させることと、投与前に得られた試料中のpベクリンのレベルと、投与過程中または後に得られた試料中のpベクリンのレベルとを比較することと、を含む。

【0298】

【000199】 本明細書に提供される化合物は、そのような治療を必要とする患者（動物およびヒト）に、最適な医薬有効性を提供するであろう用量で投与することができる。任意の特定の用途での使用に必要な用量は、選択される特定の化合物または組成物だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、患者の年齢と状態、その後患者が従う併用投薬または特別食、および当業者が認識するであろう他の要因によっても、患者ごとに異なり、適切な用量は、最終的に担当医師の裁量に委ねられることが理解されよう。上述の臨床状態および疾患を治療するために、本明細書に提供される化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する投与単位製剤で、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーによって、または直腸に投与され

得る。非経口投与には、皮下注射、静脈内もしくは筋肉内注射、または注入技術が含まれる。

【0299】

【000200】 治療は、望ましい限り長時間、または短期間継続することができる。組成物は、例えば、1日1～4回以上のレジメンで投与されてもよい。好適な治療期間は、例えば、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約1年、または無期限とすることができる。治療期間は、所望の結果が達成された時に終了することができる。

【0300】

併用療法

【000201】 本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に定義される式Iの化合物は、がんなどの本明細書に記載される障害を治療するために、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。例えば、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に定義される式Iの化合物、1つ以上の追加の治療剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が、本開示に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に定義される式Iの化合物および1つの追加の治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に定義される式Iの化合物および2つの追加の治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に定義される式Iの化合物および3つの追加の治療剤が投与される。併用療法は、2つ以上の治療剤を投与することにより達成することができ、その各々は、別々に製剤化され、投与される。例えば、本明細書に定義される式Iの化合物および追加の治療剤は、別々に製剤化および投与することができる。併用療法はまた、単一の製剤、例えば、1つの治療剤としての式Iの化合物およびMAPKAP経路阻害剤または化学療法剤などの1つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物で、二つ以上の治療剤を投与することにより、達成することができる。例えば、本明細書に定義される式Iの化合物および追加の治療剤は、単一の製剤で投与することができる。他の併用もまた、併用療法に包含される。併用療法における2つ以上の薬剤は同時に投与されることができ、必須ではない。例えば、第1の薬剤（または薬剤の併用）の投与は、数分、数時間、数日、または数週間だけ、第2の薬剤（または薬剤の併用）の投与に先行することができる。ゆえに二つ以上の薬剤は、互いに数分以内に投与されるか、または互いに1、2、3、6、9、12、15、18、または24時間以内に投与されるか、または互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日以内に投与されるか、または互いに2、3、4、5、6、7、8、9週間以内もしくはそれ以上の週以内に投与することができる。一部の場合においては、さらに長い間隔も可能である。多くの場合において、併用療法で使用される2つ以上の薬剤は、同時に患者の身体内に存在することが望ましいが、必須ではない。

【0301】

【000202】 併用療法は、異なる順序での構成薬剤を使用した併用で使用される1つ以上の薬剤の2回以上の投与を含むこともできる。例えば薬剤Xと薬剤Yとを併用で使用する場合には、それらを任意の組合せで1回以上、連続的に投与することができ、例えばX-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順序である。

【0302】

【000203】 いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物と組み合わせて投与され得る1つ以上の追加の治療剤は、MAPKAP経路阻害剤であってもよい。このようなMAPKAP経路阻害剤としては、例えば、MEK阻害剤、ERK阻害剤、RAF阻害剤、およびRas阻害剤が挙げられる。

【0303】

【000204】 例示的なMEK阻害剤としては、限定されるものではないが、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なERK阻害剤としては、限定されるものではないが、ウリ

キセルチニブ、SCH772984、LY3214996、ラボキセルチニブ (ravoxertinib)、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なRAF阻害剤としては、限定されるものではないが、LY3009120、LXH254、RAF709、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なRas阻害剤としては、限定されるものではないが、AMG-510、MRTX849、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0304】

【000205】 本明細書に記載される化合物は、がんを治療することが知られている他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。このような他の治療剤には、放射線療法、抗チューブリン剤、DNAアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNA挿入剤、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン、ステロイド、抗EGFR薬、キナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子、CD4/CD6キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤、DNAメチル化阻害剤、抗HER2剤、抗血管新生薬、プロテアソーム阻害剤、サリドマイド、レナリドミド、抗体-薬物複合体 (ADC)、免疫調節剤を含む免疫療法剤、標的治療剤、がんワクチン、CAR-T細胞療法が挙げられる。

【0305】

【000206】 いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、限定されるものではないが、抗チューブリン剤 (例えば、パクリタキセル、nab-パクリタキセルを含む注射用懸濁液用のパクリタキセルタンパク質結合粒子、エリブリン、ドセタキセル、イキサベピロン、ビンクリスチン、アウリスタチン、またはメイタンシノイド)、ビノレルビン、DNAアルキル化剤 (シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミドを含む)、DNA挿入剤またはDNAトポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、ドキシソルピシン、ペグ化リポソームドキシソルピシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、またはエピルビシンなどのアントラサイクリン; トポテカン、イリノテカン、またはエキサテカンなどのカンプトテシンを含む)、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン (5-azacytidine)、ゲムシタビンおよびメトトレキサートを含む化学療法剤であってよい。

【0306】

【000207】 いくつかの他の実施形態では、追加の治療剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラパタニブ (lapatinib)、クリゾチニブ、ブリガチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、アベマシクリブ、LEE011、バルボシクリブ、カボザチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、イデラリシブ、イブルチニブ、BLU-667、ロキソ292、ラトロレクチニブ、およびキザルチニブを含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、アピラテロンアセテート、エンザルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロンを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン剤、プレドニゾンおよびデキサメタゾンを含むがこれらに限定されないステロイド剤、ネラパリブ (neraparib)、オラパリブ、タラゾパリブ、およびルカパリブを含むがこれらに限定されないPARP阻害剤、イリノテカン、カンプトテシン、エキサテカン、およびトポテカンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼI阻害剤、アントラサイクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびミトキサントロンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼII阻害剤、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、およびベリノスタットを含むがこれらに限定されないヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤、DZNePおよび5-アザ-2'-デオキシシチジンを含有するがこれらに限定されないDNAメチル化阻害剤、ボルテゾミブおよびカルフィルゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、

ポマリドミドを含むがこれらに限定されないプロテアソーム阻害剤、トラスツズマブ、アドトラスツズマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イピリムマブ、トレメリムマブを含むがこれらに限定されない生物学的薬剤、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、およびセミプリマブを含む抗PD-1、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよびBMS-936559を含む抗PD-L1、ベバシズマブおよびアフリベルセプトを含む抗血管新生薬、およびDM1、DM4、MMAE、MMAF、またはカンプトテシンのペイロード、ブレンツキシマブベドチンおよびトラスツズマブエムタンシンを含む抗体-薬剤-コンジュゲート(ADC)、放射線療法、シプリューセル-Tを含むがこれに限定されない治療用ワクチンであってもよい。

【0307】

【000208】 いくつかの実施形態では、前記追加の治療剤は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、またはアベルマブを含む抗PD-1または抗PDL-1治療剤、TSR-022またはMBG453を含むがこれらに限定されない抗TIM3(抗HAVcr2)治療剤、レマトリマブ、LAG525、またはTSR-033を含むがこれらに限定されない抗LAG3治療剤、抗4-1BB(抗CD37、抗TNFRSF9)、SGN-40、CP-870、893またはRO7009789を含むがこれらに限定されないCD40アゴニスト治療剤、Hu5F9-G4を含むがこれに限定されない抗CD47治療剤、抗CD20治療剤、抗CD38治療剤；ADU-S100、MK-1454、ASA404、またはアミドベンジミダゾールを含むがこれに限定されないSTINGアゴニスト、ドキシソルビシンまたはミトキサントロンを含むがこれらに限定されないアントラサイクリン、アザシチジンまたはデシタピンを含むがこれらに限定されない低メチル化剤を含むがこれに限定されない免疫調節治療剤；上皮成長因子阻害剤、スタチン、メトホルミン、アンジオテンシン受容体ブロッカー、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、プレドニゾン、またはデキサメタゾンを含むがこれらに限定されない他の免疫調節治療剤であってもよい。

【0308】

【000209】 いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ゴセリリンおよびロイプロリドを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)類似体から選択される。

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、

RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244(ARRY-142886)、

AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタ

ウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-7

39358、R-763、AT-9263、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ

(dasatanib)、ニロチニブ、デカタニブ(decatanib)、パニツムマ

ブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、

バタブリン(batabulin)、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テ

トランドリン、ルビテクカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリム

マブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO

140、CC 8490、シレンギチド、ジャイマテカン(gimatecan)、IL

13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁KRX-0402、ルカントン、

LY 317615、ニューラジアブ(neuradiab)、ビテスパン(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 31

1、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ポリノ

スタット、エトポシド、ゲムシタピン、ドキシソルビシン、イリノテカン、リポソームドキ

ソルビシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、Z

K-304709、セリシクリブ(seliciclib)；PD0325901、AZ

D-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4，

7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-エチル]ベンゾイル]-、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、PEG標識イリノテ

10

20

30

40

50

カン、タモキシフェン、トレミフェンクエン酸塩、アナストラゾール (anastrozole)、エキセメスタン、レトロゾール、DES (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、コンジュゲートエストロゲン、ベバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258) ; 3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、パタラニブ、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6, Azgly 10] の酢酸塩 (パイロ-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ アセテート [C₅₉H₈₄N₁₈O₄-(C₂H₄O₂)_x (式中、x=1~2.4)]、ゴセレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩、トリプトレリンパモ酸塩、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタニド (flutamide)、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714; TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ABX-EGF 抗体、アービタックス、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ、BMS-214662、ティピファニブ (tipifarnib) ; アミホスチン、NVP-LAQ824、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (suberoyl analog hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブチル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック (gleevec)、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、リュープロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13-シス-レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシ (razoxin)、マリマスタット (marimastat)、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンジオスタチン、バイタクシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン (cimitidine)、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、イリノテカン、トポテカン、ドキシソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ (モノクローナル抗体) およびアービタックス、クレモフォール非含有のパクリタキセル、エピチロンB (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ワートマニン、ZM336372、L-779, 450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、

10

20

30

40

50

顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート (z o l e n d r o n a t e)、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロナルファ-2 a、インターフェロナルファ-2 a、ペグ化インターフェロナルファ-2 b、インターフェロナルファ-2 b、アザシチジン、PEG- γ -L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-1 1、デクスラゾキサ、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロネート (e d i t r o n a t e)、ミトタン、サイクロスポリン、リポソームダウノルビシン、エドウィナーアスパラギナーゼ (E d w i n a - a s p a r a g i n a s e)、ストロンチウム 89、カソピタント (c a s o p i t a n t)、ネツピタント (n e t u p i t a n t)、NK-1 受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オندانセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、スpegフィルグラスチム (s p e g f i l g r a s t i m)、エリスロポエチン、エポエチンアルファおよびダルベポエチンアルファ、イピルマブ、ベムラフェニブ、ならびにこれらの混合物からなる群から選択されるものからなる群から選択される。

【0309】

医薬組成物およびキット

【000210】 本開示の別の態様は、薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤には、経口、直腸、局所的、バツカル、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）直腸、膣、またはエアロゾル投与に適した製剤が含まれるが、いずれの特定の場合においても、最も適切な投与形態は、治療される状態の程度および重症度、ならびに使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示された組成物は、単位用量として製剤化されてもよく、および／または経口投与または皮下投与のために製剤化されてもよい。

【0310】

【000211】 例示的な医薬組成物は、医薬調製物の形態、例えば、有効成分として本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を、外用、経腸または非経口適用に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤と混合して含有する固体、半固体、または液体形態で、使用され得る。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、座薬、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した任意の他の形態のための通常の非毒性の薬学的に許容可能な担体で、配合されてもよい。活性物体化合物は、疾患のプロセスまたは状態に対する所望の効果を生じさせるのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

【0311】

【000212】 錠剤などの固体組成物を調製するために、主要有効成分を、医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはゴムなどの従来の錠剤成分と他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本明細書に提供される化合物、またはそれらの非毒性の薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質物と呼ぶ場合、組成物が錠剤、ピル、およびカプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に細分され得るように、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。

【0312】

【000213】 経口投与のための固形剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖剤、粉末、顆粒等）では、対象組成物が、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、例えばクエン酸ナト

リウムまたはリン酸二カルシウムなど、および／または以下のうちのいずれかと混合される：（１）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸、（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなど、（３）湿潤剤、例えばグリセロール、（４）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、（５）溶液遅延剤（solution retarding agent）、例えばパラフィン、（６）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（７）湿潤剤、例えばアセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、（８）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、（９）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物、および（１０）着色剤。カプセル、錠剤、およびピルの場合、組成物は緩衝剤も含み得る。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

【０３１３】

【０００２１４】 錠剤は、任意に１つ以上の付属成分と共に圧縮または成形によって作製されてもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。錠剤、および例えば、糖剤、カプセル、ピル、および顆粒などの他の固体剤形は、任意に、例えば、腸溶性コーティングおよび医薬製剤技術で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて、スコアリング（scored）または調製されてもよい。

【０３１４】

【０００２１５】 吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容可能な、水性もしくは有機の溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、前記液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有してもよく、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤など、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、シクロデキストリンおよびその混合物である。

【０３１５】

【０００２１６】 懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアрилアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタヒドロキシドアルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁剤を含有してもよい。

【０３１６】

【０００２１７】 直腸投与または膣投与のための製剤は、座薬として提示することができ、これは、対象組成物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む１つ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは室温で固体であるが、体温で液体となり、したがって、体腔内で溶融し、活性剤を放出する。

【０３１７】

【０００２１８】 対象組成物の経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、

ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および必要とされる任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤と混合され得る。

【0318】

【000219】 軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、対象組成物に加えて、動物および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカンズ、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【0319】

【000220】 粉末およびスプレーは、対象組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有してもよい。スプレーはさらに、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、およびブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有してもよい。

【0320】

【000221】 本開示の組成物および化合物は、代替的にエアロゾルによって投与されてもよい。これは、水性エアロゾル、リポソーム調製物、または化合物を含有する固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液が使用され得る。超音波ネブライザーは、対象組成物中に含有される化合物の分解をもたらし得る、薬剤をせん断に曝露することを最小限にするため、使用されうる。通常、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容可能な担体および安定剤と共に、対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作製される。担体および安定剤は、特定の対象組成物の要件に応じて変化するが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Tween、Pluronic、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンなどの無害タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾルは概して、等張性溶液から調製される。

【0321】

【000222】 非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な滅菌等張性水溶液もしくは非水性溶液、分散体、懸濁液もしくはエマルジョンまたは、使用直前に滅菌された注射用溶液または分散液に再構成することができる滅菌粉末、と組み合わせた対象組成物を含み、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含むことができる。

【0322】

【000223】 本明細書に提供される医薬組成物に用いられ得る適切な水性担体および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルおよびシクロデキストリンが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散体の場合に必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。

【0323】

【000224】 別の態様では、開示された化合物および腸溶性材料、ならびにそれらの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む腸内医薬品製剤が提供される。腸溶性材料は、胃の酸性環境中で実質的に不溶性であり、特定のpHで腸液中で主に可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸の間の消化管（腸）の一部であり、十二指腸、空腸、および回腸を含む。十二指腸のpHは約5.5であり、空腸のpHは約6.5であり、遠位回腸のpHは約7.5である。

【0324】

【000225】 したがって、腸溶性材料は、例えば、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.

0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8、または約10.0のpHまで溶解しない。例示的な腸溶性材料としては、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリ酢酸フタル酸ビニル（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、酢酸トリメリット酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸およびメチルメタクリレートのコポリマー、アクリル酸メチルのコポリマー、メチルメタクリレートおよびメタクリル酸、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー（Gantrez ESシリーズ）、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、天然樹脂、例えばゼイン、シェラックおよびコーパルコロフォリウム（copal collophorium）、およびいくつかの市販の腸溶性分散系（例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric、およびAquateric）が挙げられる。上記の材料のそれぞれの溶解性は、既知であるか、またはインビトロで容易に決定可能である。前述は、可能性のある材料のリストであるが、本開示の利益を有する当業者であれば、それが包括的ではなく、本明細書に記載される目的を満たす他の腸溶性材料があることを認識するであろう。

【0325】

【000226】 有利なことに、本明細書では、例えば、がんの治療を必要とする購入者が使用するためのキットが提供される。そのようなキットには、上述のものなどの適切な剤形、および炎症を媒介、軽減、または防止するためにかかる剤形を使用する方法を説明する説明書が含まれる。説明書は、当業者に公知の投与様式に従って剤形を投与するように、購入者または医療従事者に指示するものである。こうしたキットは、有利には、単一または複数のキットユニットで包装され、販売され得る。こうしたキットの一例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装業界で周知であり、医薬品単位剤形（錠剤、カプセルなど）の包装に広く使用されている。プリスターパックは、一般に好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートからなる。包装プロセス中に、くぼみがプラスチックホイルに形成される。くぼみは、包装される錠剤またはカプセルのサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセルはくぼみに配置され、比較的硬い材料のシートが、くぼみが形成された方向とは反対のホイルの面でプラスチックホイルに対して密封される。その結果、錠剤またはカプセルは、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみに密封される。好ましくは、シートの強度は、くぼみに手で圧力をかけることによってプリスターパックから錠剤またはカプセルを取り出すことができ、それによってくぼみの場所でシート内に開口部が形成され得るような強度である。次いで、錠剤またはカプセルを、当該開口部を介して取り出すことができる。

【0326】

【000227】 例えば、錠剤またはカプセルの隣の番号の形態で、キット上に記憶補助（memory aid）を提供することが望ましい場合があり、その番号が、そのように指定された錠剤またはカプセルが摂取されるべきレジメンの日に対応する。こうした記憶補助の別の例は、例えば、カードに印刷されたカレンダーであり、例えば、「第1週、月曜日、火曜日、... など... 第2週、月曜日、火曜日、... 」などである。他の種類の記憶補助は、容易に明らかになるであろう。「1日用量」は、所与の日に摂取される単一の錠剤もしくはカプセル、または複数の錠剤もしくはカプセルであり得る。また、第1の化合物の1日用量は、1つの錠剤またはカプセルからなり得、第2の化合物の1日用量は、複数の錠剤またはカプセルからなり得、その逆も同様である。記憶補助はこれを反映する必要がある。

【実施例】

【0327】

【000228】 本明細書に記載される化合物は、本明細書に含まれる教示、および当該技術分野で公知の合成手順に基づいて、幾つかの方法で調製することができる。以下に記載される合成方法の説明において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の期間およびワークアップ手順を含む提案されたすべて反応条件が、特に明記しない限り、その反応のための標準的な条件となるように選択され得ることを理解されたい。有機合成の当業者は、分子の様々な部分に存在する官能性が、提案された試薬および反応と適合性であるべきであることを理解している。反応条件と適合しない置換基は当業者には明らかであり、従って、代替の方法が示される。実施例の出発材料は、市販されているか、または既知の材料から標準的な方法によって容易に調製されるかのいずれかである。

10

【0328】

【000229】 以下の略語は、本開示において使用され、以下の定義を有する：「ADP」はアデノシン二リン酸であり、「Boc」はt-ブチルカルボネートであり、「CDI」はカルボジイミダゾールであり、「conc」は、濃縮であり、「Cs₂CO₃」は炭酸セシウムであり、「CuI」はヨウ化銅（I）であり、「DBU」は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンであり、「DCC」はN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドであり、「DCE」はジクロロエタンであり、「DCM」はジクロロメタンであり、「DIEA」はN, N-ジイソプロピルエチルアミンであり、「DMA」はN, N-ジメチルアセトアミドであり、「DMAP」は4-（ジメチルアミノ）ピリジンであり、「DMF」はN, N-ジメチルホルムアミドであり、「dppf」は1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンであり、「DMEM」はダルベッコ変法イーグル培地であり、「DMSO」はジメチルスルホキシドであり、「DPPA」はジフェニルホスホリルアジドであり、「EDC」は、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドであり、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化であり、「Et₂O」はジエチルエーテルであり、「EtOAc」は酢酸エチルであり、「EtOH」はエタノールであり、「GST」はグルタチオンS-トランスフェラーゼであり、「h」は時間（複数可）であり、「HBTU」は（2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、「H₂」は水素ガスであり、「HCl」は塩酸であり、「Hex」はヘキサンであり、「H₂O」は水であり、「HOBt」はヒドロキシベンゾトリアゾールであり「IC₅₀」は50%阻害濃度であり、「K₂CO₃」は炭酸カリウムであり、「K₃PO₄」はリン酸カリウムであり、「LiMHDS」は、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドであり、「MeCN」はアセトニトリルであり、「MeOH」はメタノールであり、「Me₄tBuXPhos」はジ-tert-ブチル（2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 4, 5, 6-テトラメチル- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル）ホスフィンであり、「MgSO₄」は硫酸マグネシウムであり、「MHz」はメガヘルツであり、「min」は分（複数可）であり、「MS」は質量分析であり、「MTBE」はメチルtert-ブチルエーテルであり、「NADH」はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドであり、「NaH」は水素化ナトリウムであり、「NaHCO₃」は炭酸水素ナトリウムであり、「Na₂SO₄」は硫酸ナトリウムであり、「NH₄Cl」は塩化アンモニウムであり、「NaSMe」は、ナトリウムチオメトキシドであり、「NBS」はN-ブロモスクシンイミドであり、「NMR」は核磁気共鳴であり、「PBS」はリン酸緩衝生理食塩水であり、「Pd/C」はパラジウム炭素であり、「Pd₂（dba）₃」はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）であり、「Pd（OAc）₂」は酢酸パラジウム（II）であり、「Pd（PPh₃）₄」はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）であり、「prep-HPLC」は分取高速液体クロマトグラフィーであり、「PyBOP」はベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり、「RT」は「周囲温度」としても知られる室温であり、15~25℃の範囲の通常の実験室温度の範囲からなると理解され、「satd.」は飽和しているこ

20

30

40

50

とであり、「T₃P」はn-プロパンホスホン酸無水物であり、「TEA」はトリエチルアミンであり、「TFA」はトリフルオロ酢酸であり、「THF」はテトラヒドロフランであり、「TMS」はトリメチルシリルであり、「Tris」は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであり、「Xantphos」は4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンであり、「X-Phos」は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でありおよび「Zn」は塩化亜鉛である。

【0329】

一般化学

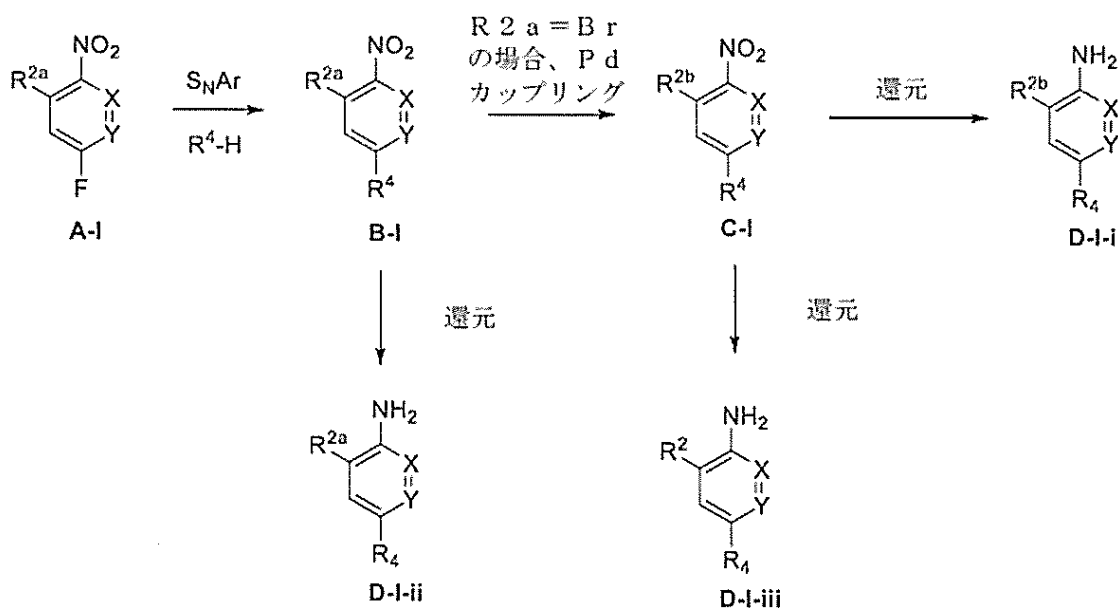
【000230】 本明細書に記載される例示的化合物は、中間体の調製、および付随する実施例の調製を含む以下のスキームに示される一般的な合成方法によって利用可能である。

合成スキーム

【0330】

【化78】

スキーム1



【0331】

【000231】 スキーム1は、アミンD-I-i、D-I-ii、およびD-I-iiiの例示的な調製を示す。塩基（例えば、Cs₂CO₃またはK₂CO₃）の存在下での脂肪族または複素環式であり得るアミンR⁴-HでA-Iを処理すると、化合物B-Iが得られる。パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下で、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートでR^{2a}がBrであるB-Iをさらに処理すると、化合物C-Iが得られる。中間体C-Iは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、R^{2b}がアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルであるアミンD-I-iに選択的に変換されてもよい。中間体C-Iは、パラジウム触媒による水素化によって、D-I-iiiに完全に還元することができる。R^{2a}がCl、Br、アルキル、CN、またはアルコキシである中間体B-Iは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によってD-I-iiに還元されてもよい。

【0332】

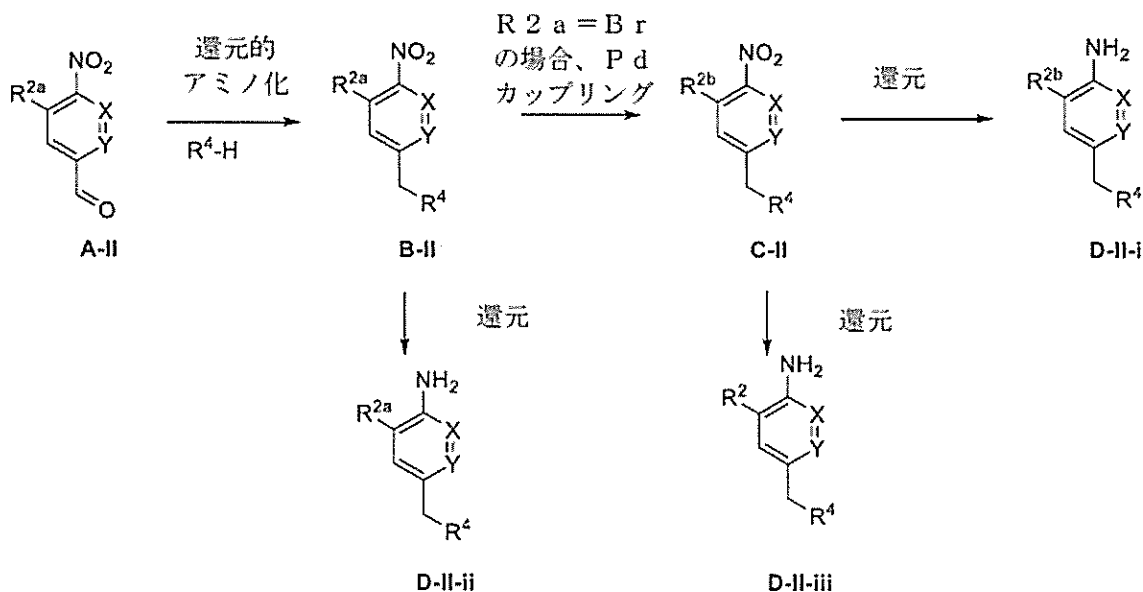
【000232】 スキーム1では、Xの例は、NおよびCHを含み、Yの例は、N、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方がNではなく、R²の例は、アルキルお

よびシクロアルキルを含み、 R^4 の例は、下記の中間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有するN-結合アルキルおよびN-結合ヘテロシクリルを含む。

【0333】

【化79】

スキーム2



【0334】

【000233】 スキーム2は、アミンD-II-i、D-II-ii、およびD-II-iiiの例示的調製を示す。還元的アミノ化条件下（例えば、MeOHなどの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下でのシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）でのA-II（市販の出発材料）とアミン R^4 -Hの反応により、化合物B-IIが得られる。パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下で、 R^{2a} がBrであるB-IIを市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートでさらに処理すると、化合物C-IIが得られる。中間体C-IIは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、 R^{2b} がアルケニル、アルキニル、シクロアルキルであるアミンD-II-iに選択的に変換されてもよい。中間体C-IIは、パラジウム触媒による水素化によってD-II-iiiに完全に還元することができる。 R^{2a} がCl、Br、アルキル、CN、またはアルコキシである中間体B-IIは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によってD-II-iiに還元されてもよい。

【0335】

【000234】 スキーム2では、Xの例はNおよびCHを含み、Yの例はN、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方がNではなく、 R^2 の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、 R^4 の例は下記の中間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有するN-結合アルキルおよびN-結合ヘテロシクリルを含む。

【0336】

10

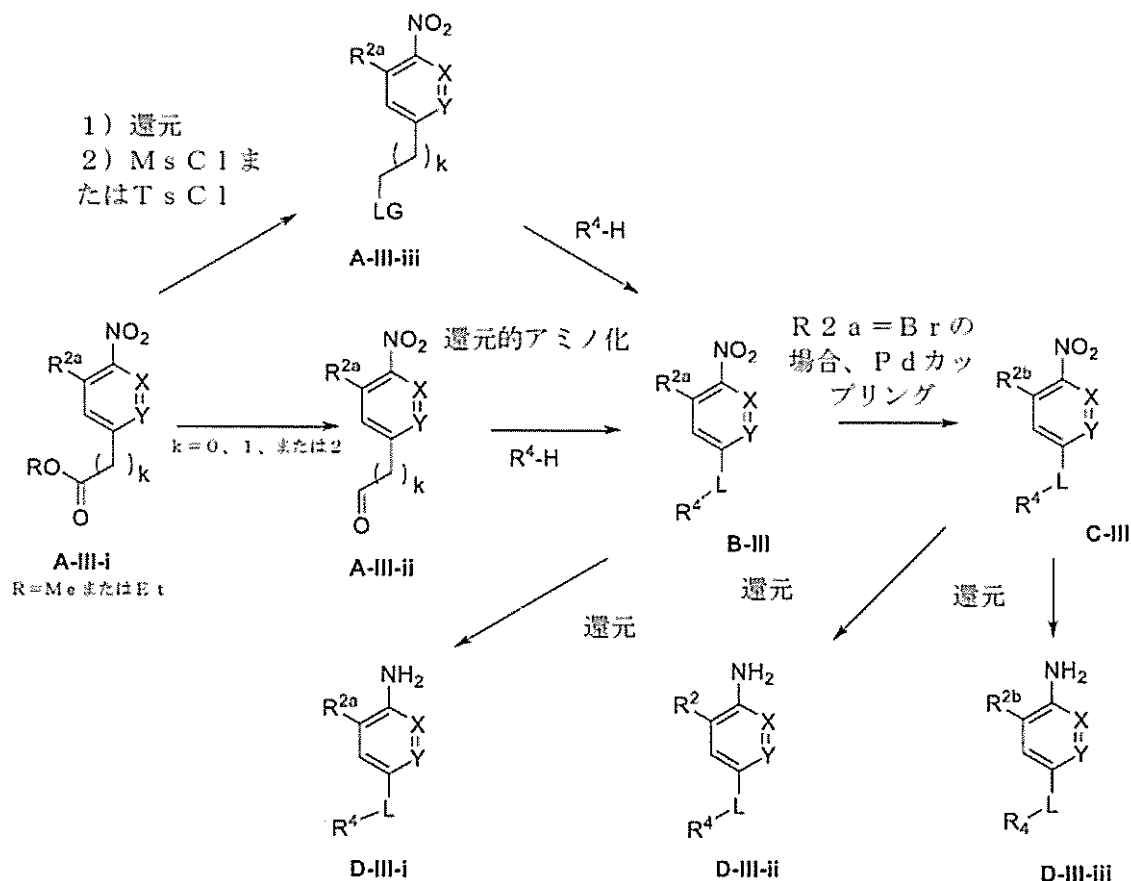
20

30

40

50

スキーム 3



[000235] スキーム3は、アミンD-III-E-i、D-III-E-ii、およびD-III-E-iiiの例示的調製を示し、Lは、 $-CH_2-CH_2-$ である。DIBALなどの還元剤でA-III-E-iを還元すると、アルデヒドA-III-E-iiが得られる。A-III-E-iiを調製する別の方法は、A-III-E-iを対応するアルコールに還元し、続いて MnO_2 を使用するなどの穏やかな酸化条件にすることである。還元的アミノ化条件下（例えば、MeOHなどの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下でのシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）でのA-III-E-iiとアミン R^4-H の反応により、化合物B-III-Eが得られる。B-III-Eを調製する別の方法は、A-III-E-Iをアルコールに還元し、続いてアルコールをスルホネートA-III-E-iiiに変換することである。トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、または炭酸セシウムなどの塩基の存在下でのA-III-E-iiiとアミン R^4-H との反応により、B-III-Eが得られる。パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートで、 R^{2a} がBrであるB-III-Eをさらに処理すると、化合物C-III-Eが得られる。中間体C-III-Eは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、 R^{2b} が、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルであるアミンD-III-E-iiに選択的に変換されてもよい。中間体C-III-Eは、パラジウム触媒による水素化によってD-III-E-iiに完全に還元することができる。 R^{2a} がCl、Br、アルキル、CNまたはアルコキシである中間体B-III-Eは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によってD-III-E-iに還元され得る。

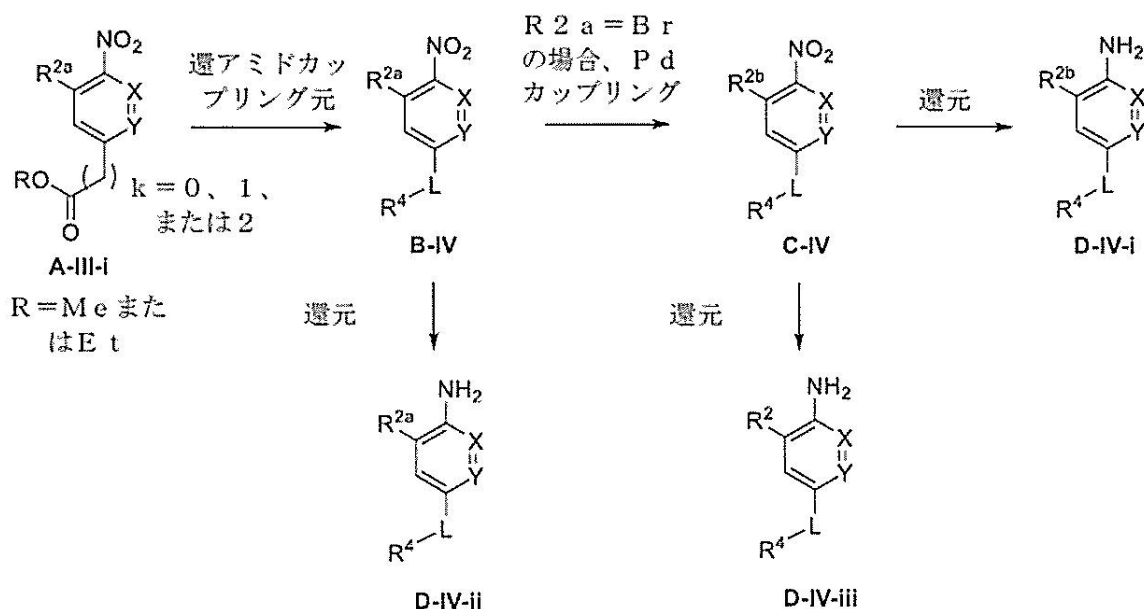
[000236] スキーム3では、Xの例はNおよびCHを含み、Yの例はN、CH

、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方がNではなく、Rの例はメチルおよびエチルを含み、R²の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴の例は下記の中間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有するN-結合アルキルおよびN-結合ヘテロシクリルを含み、LGの例はメシレートおよびトシレートを含む。

【0339】

【化81】

スキーム4



【0340】

【000237】 スキーム4は、アミンD-IVの例示的調製を示し、Lは、直接結合、-CH₂-、-CH₂-CH₂-である。必要に応じて、触媒量のDMAPの存在下、アミドカップリング試薬（例えば、CDI、DCC、EDC、HOBt、HBTU、PyBOP、またはT₃P）下でのA-III-iと様々なアミンとの反応により、アミドB-IVが得られる。

パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下で、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートでR^{2a}がBrであるB-IVをさらに処理すると、化合物C-IVが得られる。中間体C-IVは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、R^{2b}がアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルであるアミンD-IV-iに選択的に転換されてもよい。中間体C-IVは、パラジウム触媒による水素化によってD-IV-iiiに完全に還元することができる。R^{2a}がCl、Br、アルキル、CNまたはアルコキシである中間体B-IVは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、D-IV-iiに還元されてもよい。

【0341】

【000238】 スキーム4では、Xの例はNおよびCHを含み、Yの例はN、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方がNではなく、Rの例はメチルおよびエチルを含み、R²の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴の例は-(CH₂)_m-C(O)-Bおよび-(CH₂)_m-C(O)-N(R₅)R₆を含み、mは0、1、または2である。

【0342】

10

20

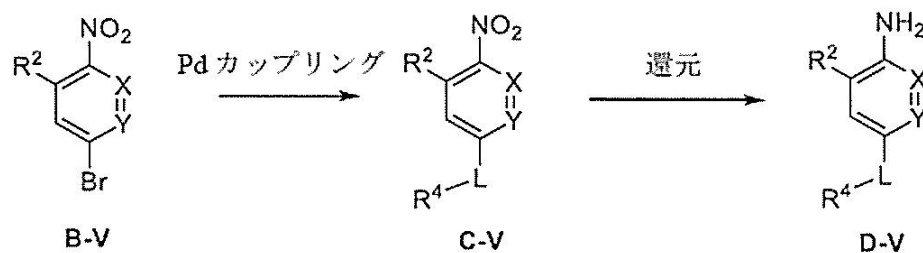
30

40

50

【化 8 2】

スキーム 5



10

【0343】

【000239】 スキーム 5 は、アミン D-V の例示的調製を示す。B-V を、パラジウム触媒（鈴木カップリング）の存在下でボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートと反応させて、化合物 C-V を得る。多くのボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートは市販されており、そうでないものは対応するカルボン酸から容易に調製することができる（スキーム 21 を参照）。中間体 C-V は、標準的な還元条件によって、例えばパラジウム触媒による水素化によって、または亜鉛金属および塩化アンモニウムを含む穏やかな還元条件によって、アミン D-V に変換され得る。

20

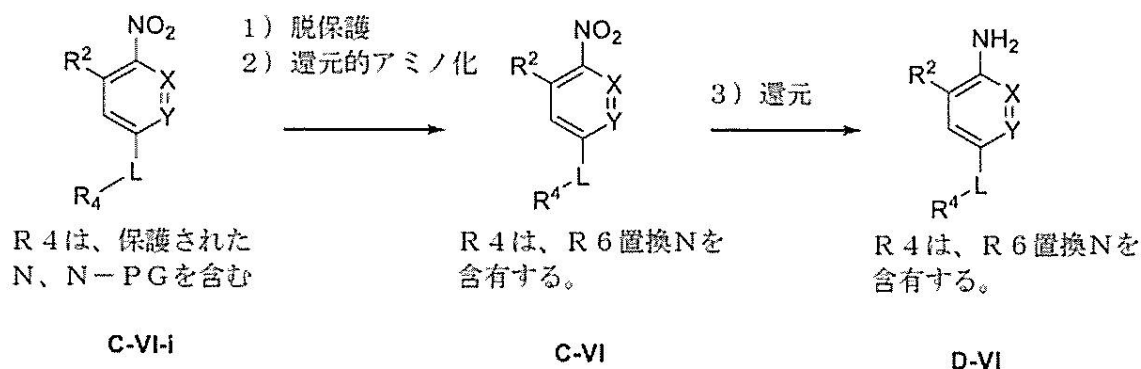
【0344】

【000240】 スキーム 5 では、X の例は N および CH を含み、Y の例は N、CH、および C-F を含み、R² の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴ の例は、下記の間体の表に例示される適切な任意の置換基を有する C-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールを含む。

【0345】

【化 8 3】

スキーム 6



30

40

【0346】

【000241】 スキーム 6 は、C-VI-i からの D-VI の例示的な調製を示しており、C-VI-i では、R⁴ は窒素保護基、例えば Boc 基を含有する。C-VI-i は、酸性条件下で脱保護されて、アミン塩をもたらすことができる。MeOH（還元的アミノ化条件）などの極性溶媒中、酢酸の触媒量の存在下で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびアルデヒドまたはケトンで塩をさらに処理すると、C-VI が得られる。中間体 C-VI は、標準的な還元条件によって、例えばパラジウム触媒による水素化によって、または亜鉛金属および塩化アンモニウムを含む穏やかな還元条件によって、アニリン D-VI に変換され得る。

50

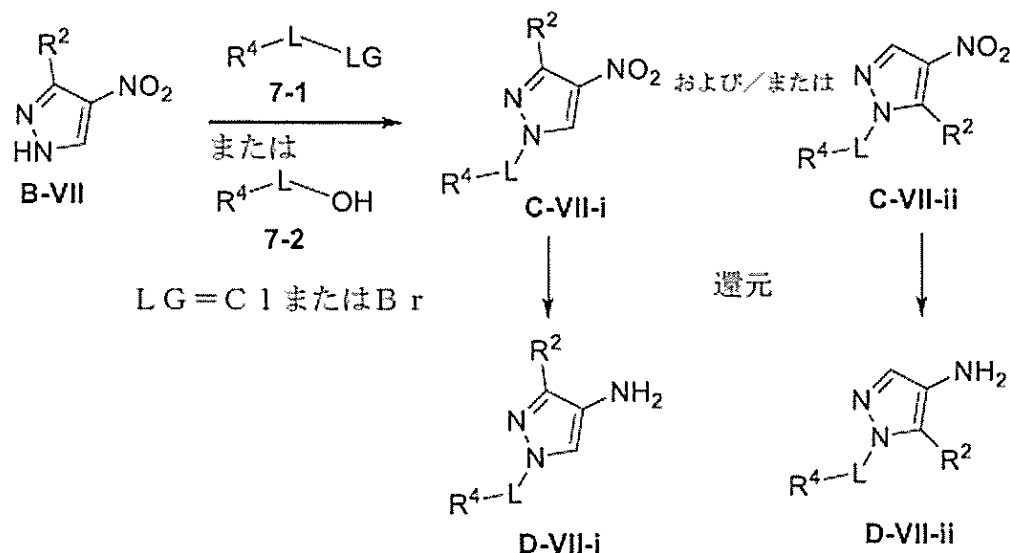
【0347】

【000242】 スキーム6では、Xの例は、NおよびCHを含み、Yの例は、N、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方がNではなく、PGの例は、Boc保護基を含み、R²の例は、アルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴の例は、ヘテロシクリルを含み、R⁶の例は、下記の間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有するアルキルおよびシクロアルキルを含む。

【0348】

【化84】

スキーム7



【0349】

【000243】 いくつかの実施形態では、一般的なピラゾールアミン D-VII-i または D-VII-ii は、スキーム7に示される2つの方法によって調製される。このスキームでは、R⁴-L-結合 7-1 または 7-2 の例が示される。一方法は、周囲温度〜150℃の温度において、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、または水素化ナトリウム）および極性非プロトン性溶媒（ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど）の存在下で、B-VII（当業者に容易に入手可能）を市販の7-1でアルキル化してニトロピラゾール C-VII-i および/または C-VII-ii をもたらすことを含む。D-VII-i または D-VII-ii の代替調製は、B-VII と市販の7-2との光延反応によりニトロピラゾール C-VII-i および C-VII-ii をもたらすことを含む。混合物として生成される場合、C-VII-i および C-VII-ii は、SFC精製、結晶化、またはクロマトグラフィーによって分離されることが、当業者によって理解される。最後に、パラジウムもしくはニッケルなどの水素化触媒の存在下、または亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの穏やかな還元条件でのニトロピラゾール C-VII-i および C-VII-ii の水素化は、ピラゾールアミン D-VII-i および D-VII-ii をもたらす。

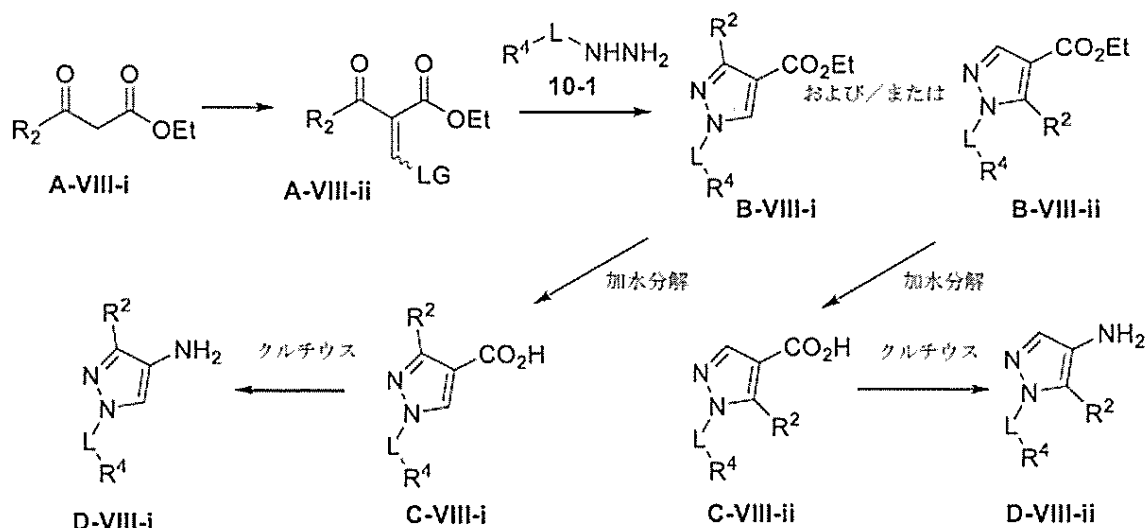
【0350】

【000244】 スキーム7では、LGの例は、ClおよびBrを含み、R²の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、およびCNを含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリル、C(O)NR⁶R⁹、およびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、Hまたはアルキル基であり得、Lの例は、-(CH₂)_m-を含み、mは、0、1、2、または3であり得、mが0である場合、R⁴は、ピラゾールにC-結合し、mが1である場合、R⁴は、LにC-結合し、mが2または3である場合、R⁴は、LにN-結合またはC-結合する。

【0351】

【化85】

スキーム8



10

20

【0352】

【000245】 単一のR²で置換された一般的なピラゾールアミンD-VIII-i およびD-VIII-ii (すなわち、R²は、水素ではない)の追加の例は、スキーム8に記載されるように調製される。ケトエステルA-VIII-iを、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、またはオルトギ酸トリエチル/無水酢酸のいずれかと反応させて、A-VIII-iiをもたらす(LGは、その後の環化/ピラゾール形成反応に必要とされる適切な脱離基である)。酸の存在下でのA-VIII-iiとヒドラジン10-1(当業者に容易に入手可能)との反応は、主に、B-VIII-iまたはその位置異性体B-VIII-iiのいずれかをもたらす。環化の位置化学は、当業者に周知の条件(温度および溶媒など)下で制御される。B-VIII-i(R²は水素ではない)の合成のための条件は、酸の存在下、低温(-10℃~RT)でのプロトン性溶媒(エタノールなど)中で、LGがOEtであることを含む。B-VIII-iiの合成のための条件は、酸の存在下の還流でのプロトン性溶媒(エタノールなど)中で、LGがNMe₂であることを含む。次いで、エステルB-VIII-iまたはB-VIII-iiのいずれかは、当業者に既知の標準条件を使用して、対応する酸C-VIII-iまたはC-VIII-iiに変換される。C-VIII-iまたはC-VIII-iiのいずれかは、クルチウス転位によって対応するアミンD-VIII-iまたはD-VIII-iiに変換される。

30

【0353】

【000246】 スキーム8では、LGの例は、OMe、OEt、およびN(CH₃)₂を含み、R²の例は、アルキルおよびシクロアルキルを含み、アルキルおよびシクロアルキルは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリル、およびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得、Lの例は、-(CH₂)_m-を含み、mは、0、1、2、または3であり得、mが0である場合、R⁴は、ピラゾールにC-結合し、mが1である場合、R⁴は、LにC-結合し、mが2または3である場合、R⁴は、LにN-結合またはC-結合する。

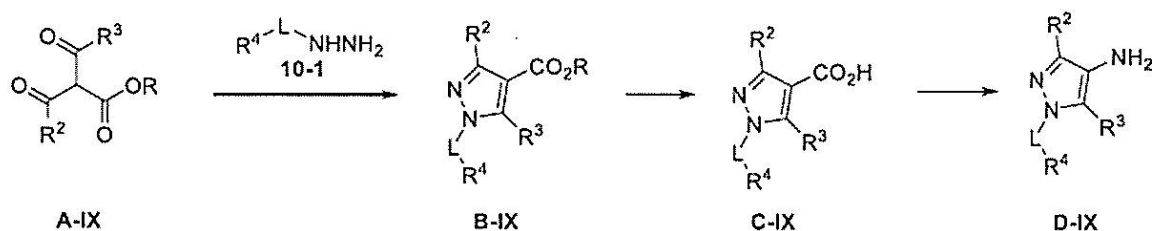
40

【0354】

50

【化 8 6】

スキーム 9



R²およびR³=アルキル、シクロアルキル、または分枝状アルキル。全て任意選択的にフッ素化されている。

10

【0355】

【000247】 スキーム8と同様に、スキーム9は、アミンD-I Xの一般的な調製を示す。ピラゾールエステルB-I Xは、ヒドラジン10-1と中間体A-I X（当業者に容易に入手可能）との反応によって調製される。いくつかの実施形態では、R²部分およびR³部分は、R³がR²と同一であるか、または異なるように、独立して変化する。エステルB-I Xは、当業者に既知の標準条件を使用して、対応する酸C-I Xに変換される。酸C-I Xは、当業者に公知の標準クルチウス転位条件下でアミンD-I Xに変換される。

20

【0356】

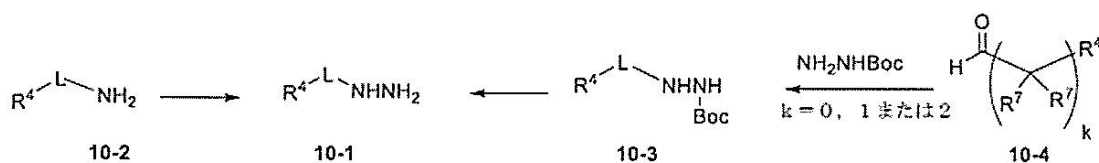
【000248】 スキーム9では、R²およびR³の例は、独立して、アルキルおよびシクロアルキルを含むことができ、アルキルおよびシクロアルキルは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリル、およびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得、Lの例は、-(CH₂)_m-を含み、mは、0、1、2、または3であり得、mが0である場合、R⁴は、ピラゾールにC-結合し、mが1である場合、R⁴は、LにC-結合し、mが2または3である場合、R⁴は、LにN-結合またはC-結合する。

【0357】

30

【化 8 7】

スキーム 10



【0358】

40

【000249】 いくつかの実施形態では、市販されていないヒドラジン10-1は、スキーム10に示される2つの方法によって容易に調製される。一方法は、アミン10-2のジアゾ化、続いて、例えば、プロトン源の存在下でのSn(II)Cl₂での処理による、当業者に周知の条件を使用した還元を含む。あるいはヒドラジン10-1は、酸触媒によりtert-ブトキシカルボニル基を除去することにより、対応するN-tert-ブトキシカルボニルヒドラジン10-3から入手可能である。当業者は、いくつかの実施形態では、カルバメート10-3のヒドラジン10-1への変換も、反応順序内でインサイチュで達成されることを認識するであろう。したがって、カルバメート10-3は、ヒドラジン10-1が酸の存在下で通常使用される全てのスキームにおいて、ヒドラジン10-1の代替物である。N-tert-ブトキシカルボニルヒドラジン10-3は、

50

市販のアルデヒドまたはケトン10-4およびtert-ブチルヒドラジンカルボキシレートを用いた還元的アミノ化によって調製することができる。

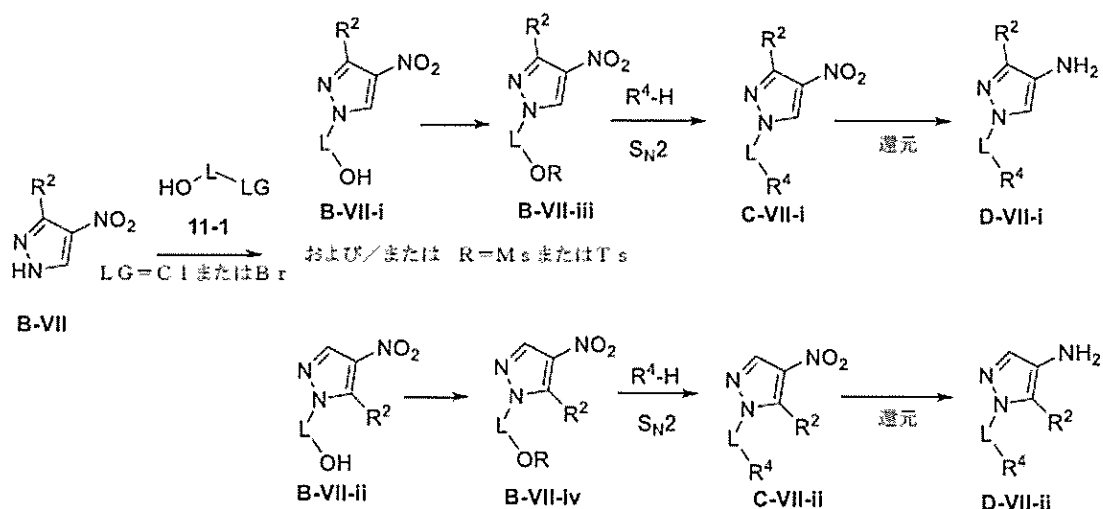
【0359】

【000250】 スキーム10では、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよび NR^6R^9 を含み、 R^6 および R^9 の各々は、独立して、アルキル基であり得、 L の例は、 $-(C(R^7)_2)_m-$ を含み、 R^7 の例は、 H であり、 m は、0、1、2、または3であり得、 m が0である場合、 R^4 は、窒素にC-結合し、 m が1である場合、 R^4 は、 L にC-結合し、 m が2または3である場合、 R^4 は、 L にN-結合またはC-結合する。

【0360】

【化88】

スキーム11



【0361】

【000251】 いくつかの実施形態では、一般的なピラゾールアミン D-VII-i および D-VII-ii は、スキーム11に示されるように調製される。このスキームでは、 R^4-L 結合 11-1 の例が示される。11-1 による B-VII (当業者に容易に利用可能) のアルキル化は、ニトロピラゾール B-VII-i および B-VII-ii の混合物をもたらす。これら2つの異性体 B-VII-i および B-VII-ii は、SFC精製、結晶化またはクロマトグラフィーによって分離される。各異性体 B-VII-i または B-VII-ii は、MsCl または TsCl を使用して活性化され、それぞれ B-VII-iii または B-VII-iv をもたらす。アミン R^4-H を用いた OM s または OT s の置換は、それぞれ C-VII-i または C-VII-ii を提供する。最後に、パラジウムもしくはニッケルなどの水素化触媒の存在下、亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの穏やかな還元条件でのニトロピラゾール C-VII-i または C-VII-ii の水素化は、ピラゾールアミン D-VII-i または D-VII-ii をもたらす。

【0362】

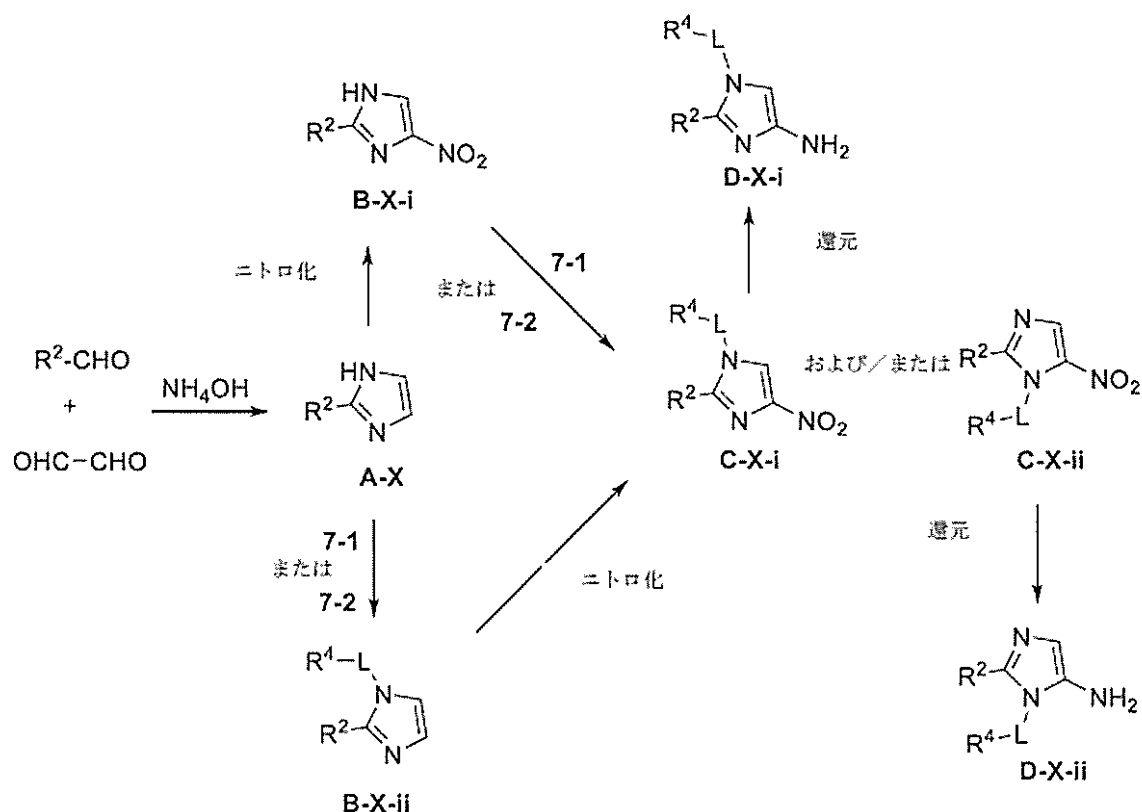
【000252】 スキーム11では、 LG の例は、 Cl および Br を含み、 R の例は、メシレートおよびトシレートを含み、 R^2 の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、および CN を含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよび NR^6R^9 を含み、 R^6 および R^9 の各々は、独立して、アルキル基であり得、 L の例は、 $-(CH_2)_m-$ を含み、 m は2または3で

あり、 R^4 は、 N -結合する。

【0363】

【化89】

スキーム12



【0364】

【000253】 スキーム12は、一般的なアミンD-X-iおよびD-X-iiの合成を示す。したがって、水酸化アンモニウム存在下で市販のアルデヒドをグリオキサールと縮合させると、 R^2 置換イミダゾールA-Xをもたらす。このスキームでは、 R^4 -L-結合した7-1または7-2の例が示されている。当業者に公知の条件（例えば、 0°C ～ 100°C の範囲の温度での硝酸／濃縮硫酸）によるイミダゾールA-Xのニトロ化は、ニトロイミダゾールB-X-iをもたらす。B-X-iは、アルキル化（7-1）または光延反応（7-2）により、C-X-iおよびC-X-iiの混合物に変換される。いくつかの実施形態では、置換ニトロイミダゾールC-X-iおよびC-X-iiは、A-Xからのアルキル化（7-1）または光延反応（7-2）のいずれかによって利用可能であり、B-X-iiを得る。次いで、B-X-iiのその後のニトロ化は、C-X-iおよびC-X-iiをもたらす。これら二つの位置異性体C-X-iおよびC-X-iiは、SFC精製、結晶化、またはクロマトグラフィーによって分離され得る。パラジウムまたはニッケルなどの水素化触媒存在下での、または亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの緩やかな還元条件でのニトロイミダゾールC-X-iおよびC-X-iiの各々の還元は、それぞれ対応するイミダゾールアミンD-X-iおよびD-X-iiをもたらす。

【0365】

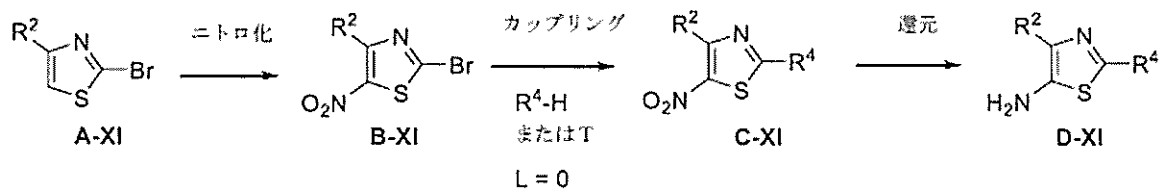
【000254】 スキーム12では、試薬7-1中のLGの例は、ClおよびBrを含み、 R^2 の例は、アルキルおよびシクロアルキルを含み、アルキルおよびシクロアルキルは任意でフッ素化することができ、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される

適切な任意の置換基を有するヘテロシクリルおよび NR^6R^9 を含み、 R^6 および R^9 の各々は独立してアルキル基であり得、 L の例は、 $-(\text{CH}_2)_m-$ を含み、 m は、2または3であり得、 L は、イミダゾール環に N -結合する。

【0366】

【化90】

スキーム13



10

【0367】

【000255】 スキーム13に示すように、いくつかの実施形態では、置換チアゾールアミン D-XI は、適切に置換されたチアゾール A-XI （当業者に容易に利用可能）から調製することができる。本方法は、 $\text{WO}2006/072436$ に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。発煙硝酸または硝酸と硫酸を使用したプロモチアゾール A-XI のニトロ化により、プロモニトロチアゾール B-XI が得られる。 B-XI 上のプロモ官能基は、 TEA または K_2CO_3 の存在下でのバックワルド、ウルマン、または求核芳香族置換反応などの当業者に周知の条件を使用して、様々なアミン $\text{R}^4\text{-H}$ で置換され、 R^4 が N -結合する C-XI を提供することができる。限定されるものではないが、他のホウ素塩（スキーム21を参照）を含む、市販のまたは合成されたボロネート T との B-XI の鈴木反応を使用して、 R^4 が C -結合する C-XI を提供する。最後に、パラジウムもしくはニッケルなどの水素化触媒の存在下での、または亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの穏やかな還元条件での C-XI の水素化は、対応するチアゾールアミン D-XI をもたらす。

20

【0368】

【000256】 スキーム13では、 R^2 の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、および CN を含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよび NR^6R^9 を含み、 R^6 および R^9 の各々は、独立して、アルキル基であり得る。

30

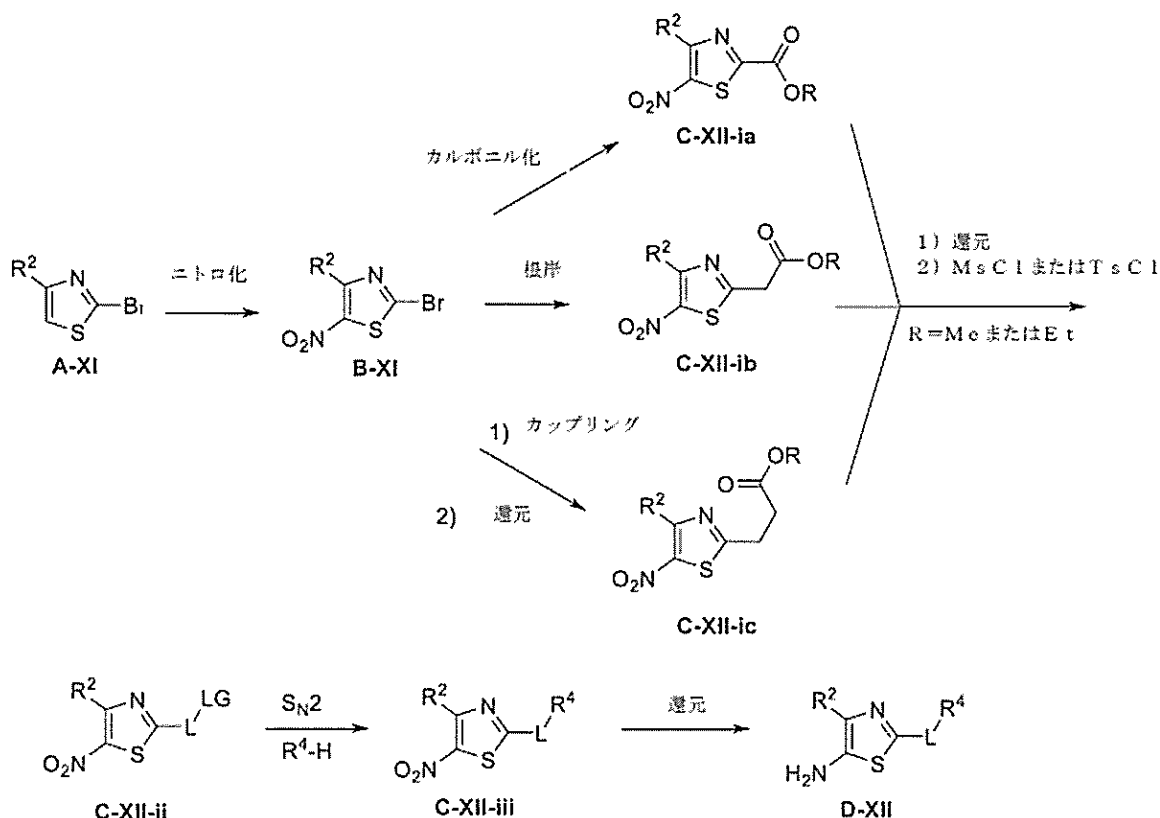
【0369】

40

50

【化 9 1】

スキーム 1 4



【0370】

【000257】 スキーム 1 4 に示すように、いくつかの実施形態では、置換チアゾールアミン **D-XII** は、適切に置換されたチアゾール **A-XI** (当業者に容易に利用可能) から調製することができる。本方法は、WO 2009/158373、WO 2016/135163、および WO 2011/075515 に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。発煙硝酸または硝酸と硫酸を使用したブロモチアゾール **A-XI** のニトロ化により、ブロモニトロチアゾール **B-XI** が得られる。**B-XI** 上のブロモ官能基は、カルボニル化 (**C-XII-ia**)、根岸 (亜鉛媒介カップリング条件 (**C-XII-ib**))、園頭またはヘックカップリング反応などの当業者に周知の条件を使用して、様々なリンカー (L) シントンのによって置換され、続いて適切な還元により、 $C-C$ 結合 **C-XII-ic** を提供することができる。**C-XII-ia**、**C-XII-ib**、および **C-XII-ic** は、第一級アルコールに還元され、続いてメシル化またはトシル化されて **C-XII-ii** を形成することができる。**C-XII-ii** と様々な求核試薬 R^4-H との求核置換は、**C-XII-iii** を提供する。最後に、パラジウムもしくはニッケルなどの水素化触媒の存在下での、または亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの穏やかな還元条件での **C-XII-iii** の還元は、対応するチアゾールアミン **D-XII** をもたらす。

【0371】

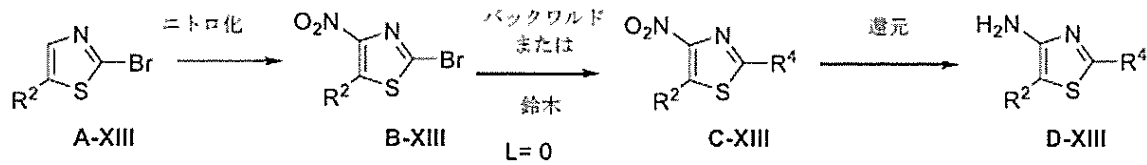
【000258】 スキーム 1 4 では、 LG の例は、 OTs および OMs を含み、 R の例は、メチルおよびエチルを含み、 R^2 の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、および CN を含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよび NR^6R^9 を含み、 R^6 および R^9 の各々は、独立

して、アルキル基であり得、Lの例は、 $-(CH_2)_m-$ を含み、mは1、2または3であり得る。

【0372】

【化92】

スキーム15



10

【0373】

【000259】 スキーム15に示されるような類似の反応順序において、ブromoチアゾールA-XIII (当業者に容易に入手可能) は、チアゾール-アミンD-XIII (Science of Synthesis, 627, 2002) をもたらす。

【0374】

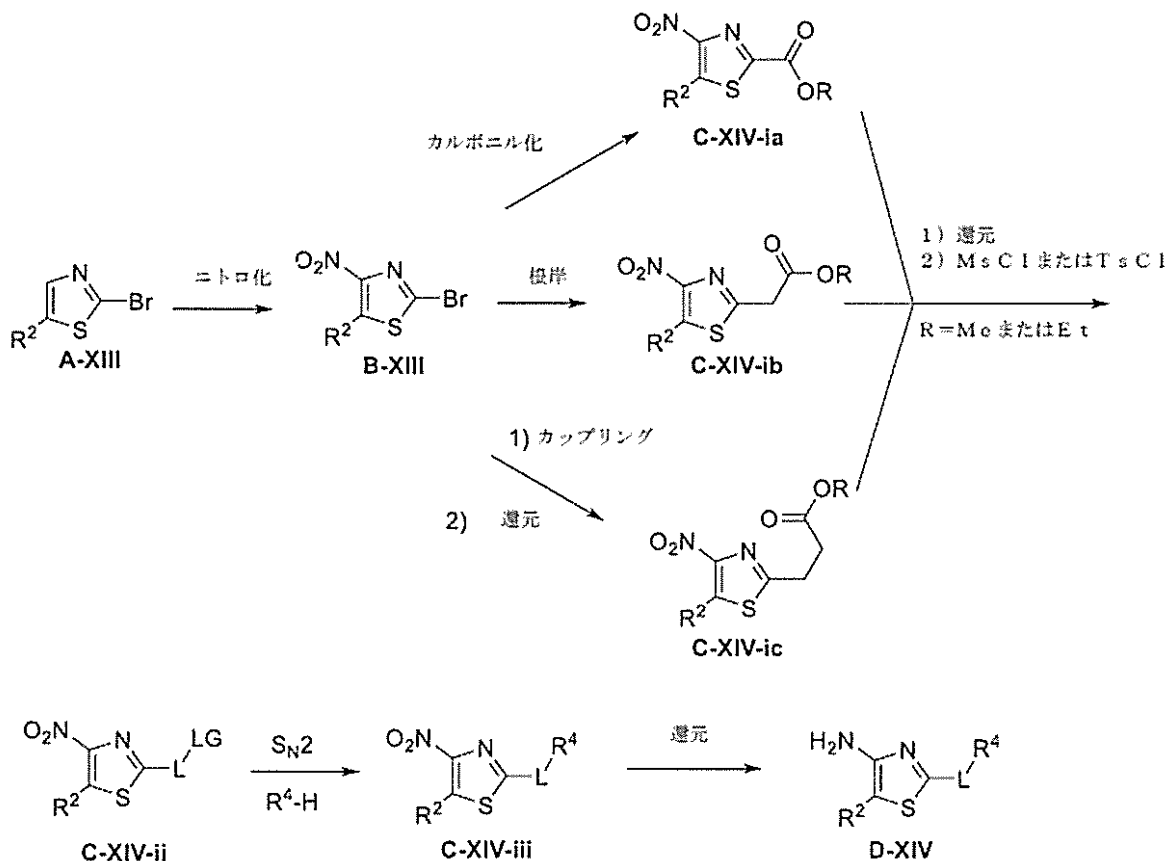
【000260】 スキーム15では、R²の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはCNであり得、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得る。

20

【0375】

【化93】

スキーム16



30

40

【0376】

【000261】 スキーム16に示すように、いくつかの実施形態では、置換チアゾ

50

ールアミンD-XIVは、適切に置換されたチアゾールA-XIII（当業者に容易に利用可能）から調製することができる。本方法は、WO2009/158373、WO2016/135163、およびWO2011/075515に記載されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。発煙硝酸または硝酸と硫酸を使用したブロモチアゾールA-XIIIのニトロ化により、ブロモノニトロチアゾールB-XIIIが得られる。B-XIII上のブロモ官能基は、カルボニル化（C-XIV-a）、根岸（亜鉛媒介カップリング条件（C-XIV-b））、園頭またはヘックカップリング反応などの当業者に周知の条件を使用して、様々なR⁴基によって置換され、続いて還元されてC-C結合C-XIV-cを提供することができる。C-XIV-a、C-XIV-b、およびC-XIV-cは、第一級アルコールに還元され、続いてメシル化またはトシル化されてC-XIV-iを形成することができる。C-XIV-iと様々な求核試薬R⁴-Hとの求核置換は、C-XIV-iiiを提供する。最後に、パラジウムもしくはニッケルなどの水素触媒の存在下での、または亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの穏やかな還元条件でのC-XIV-iiiの還元は、対応するチアゾールールアミンD-XIVをもたらす。

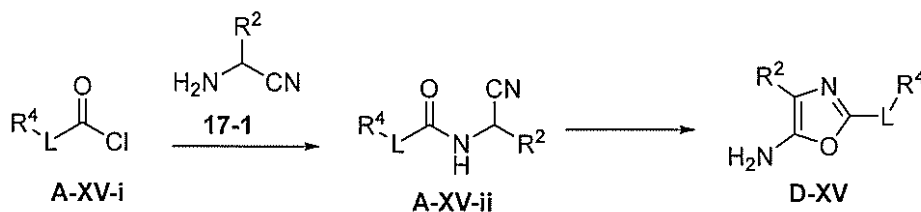
【0377】

【000262】 スキーム16では、LGの例は、OTsおよびOMsを含み、Rの例は、メチルおよびエチルを含み、R²の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、およびCNを含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得、Lの例は、-(CH₂)_m-を含み、mは1、2または3であり得る。

【0378】

【化94】

スキーム17



【0379】

【000263】 スキーム17は、WO2014/078378に報告される置換オキサゾールD-XVの合成を記述し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。様々な酸クロリドA-XV-iは、R²置換アミノアルキルニトリル17-1（当業者に容易に利用可能）と反応して、A-XV-iiを提供する。A-XV-iiは、酢酸、硫酸、または塩酸などの酸性条件下で、オキサゾールールアミンD-XVに変換される。

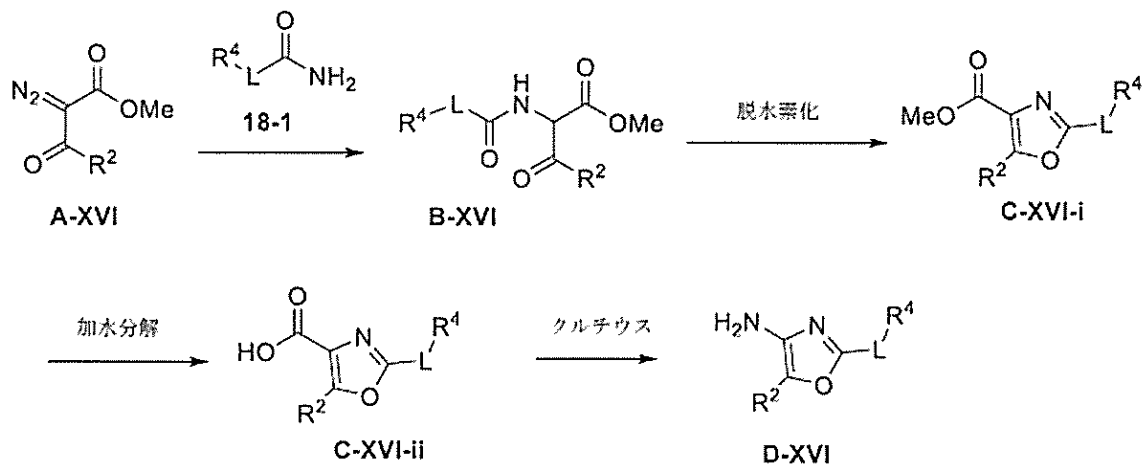
【0380】

【000264】 スキーム17では、R²の例は、アルキル、シクロアルキル、およびアルコキシを含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得、Lの例は、-(CH₂)_m-を含み、mは0、1、2または3であり得る。

【0381】

【化 9 5】

スキーム 1 8



10

【 0 3 8 2】

【 0 0 0 2 6 5】 スキーム 1 8 に示されるように、一部の置換オキサゾールは、Synlett, 1996, 1171 に報告されるように、2-ジアゾ-3-オキソ置換カルボン酸エステル A-XVI から調製することができ、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。Rh 触媒カップリング条件下で一級アミド 18-1 (当業者に容易に利用可能) をで処理するとジアゾエステル A-XVI は、アミド B-XVI をもたらす。中間体 B-XVI は、脱水試薬 (例えば、POCl₃、T₃P、またはバージェス試薬) を使用した脱水環化条件下で、オキサゾールエステル C-XVI-i を与える。オキサゾールエステル C-XVI-i の加水分解は、カルボン酸 C-XVI-ii を提供し、これは、アジ化ナトリウムまたは DPPA を使用するクルチウス転位下でオキサゾールアミン D-XVI に変換される。

20

【 0 3 8 3】

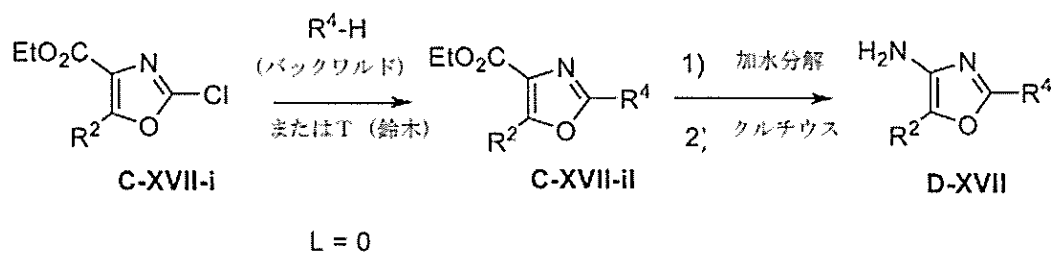
【 0 0 0 2 6 6】 スキーム 1 8 では、R² の例は、アルキル、シクロアルキル、およびアルコキシを含み、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、R⁴ の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよび NR⁶R⁹ を含み、R⁶ および R⁹ の各々は、独立して、アルキル基であり得、L の例は、-(CH₂)_m- を含み、m は 0、1、2 または 3 であり得る。

30

【 0 3 8 4】

【化 9 6】

スキーム 1 9



40

【 0 3 8 5】

【 0 0 0 2 6 7】 スキーム 1 9 に示されるように、他の実施形態では、オキサゾール

50

ーアミンD-XVIIは、WO2012/033195に記載されるように、2-ハロオキサゾールC-XVII-iから調製することができ、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。バックワルドカップリング条件下でのC-XVII-iと様々なアミンR⁴-Hとの反応は、R⁴がN-結合する、2-アミノアルキル置換オキサゾールC-XVII-iiをもたらす。限定されるものではないが、他のホウ素塩（スキーム21を参照）を含む、市販のまたは合成されたボロネートTとのC-XVII-iの鈴木反応を使用して、R⁴がC-結合するC-I-21を提供する。オキサゾールエステルC-XVII-iiの加水分解はカルボン酸を提供し、これはアジ化ナトリウムまたはDPPAを使用したクルチウス転位下でオキサゾールーアミンD-XVIIに変換することができる。

10

【0386】

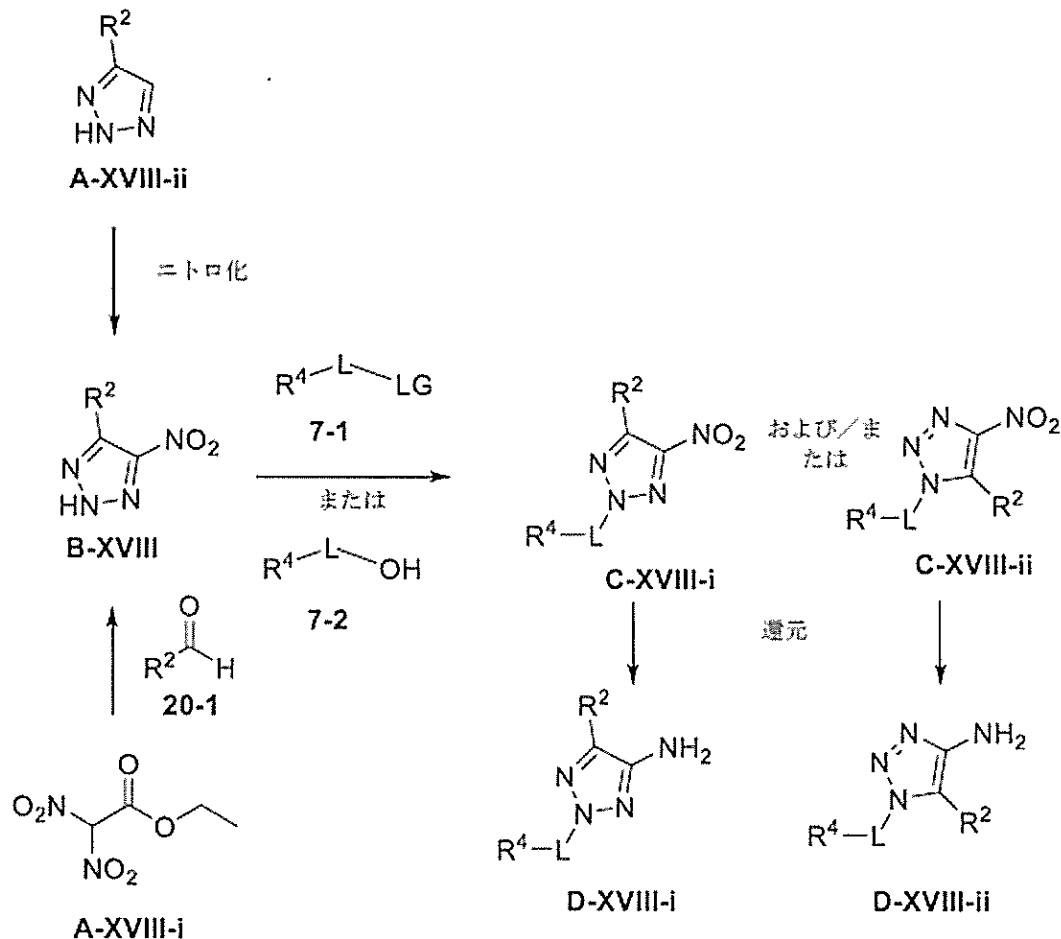
【000268】 スキーム19では、R²の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはCNであり得、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよびNR⁶R⁹を含み、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得、R⁶およびR⁹の各々は、独立して、アルキル基であり得る。

【0387】

【化97】

スキーム20

20



30

40

【0388】

【000269】 いくつかの実施形態では、一般的なトリアゾールーアミンD-XV

50

III-iおよびD-XVII-iは、スキーム20に示されるように調製される。このスキームでは、 R^4 -L-結合7-1または7-2の例が示される。トリアゾールB-XVIIは、Asian J. of Chem, 2014, 26, 4744およびHanneng Cailiao, 2008, 16, 49に記載される手順を使用して、アルデヒド20-1（当業者に容易に入手可能）との反応によってジニトロエステルA-XVII-iから調製され、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。あるいは、B-XVIIは、A-XVII-iのニトロ化によって調製されてもよい。B-XVIIは、アルキル化（7-1）または光延反応（7-2）により、C-XVII-iおよびC-XVII-iの混合物に変換される。これら2つの位置異性体C-XVII-iおよびC-XVII-iは、SFC精製、結晶化またはクロマトグラフィーによって分離することができる。パラジウムまたはニッケルなどの水素化触媒の存在下での、または亜鉛もしくは鉄および塩化アンモニウムなどの緩やかな還元条件でのニトロトリアゾールC-I-22およびC-I-23の還元は、それぞれ、対応するトリアゾールアミンD-XVII-iおよびD-XVII-iをもたらす。

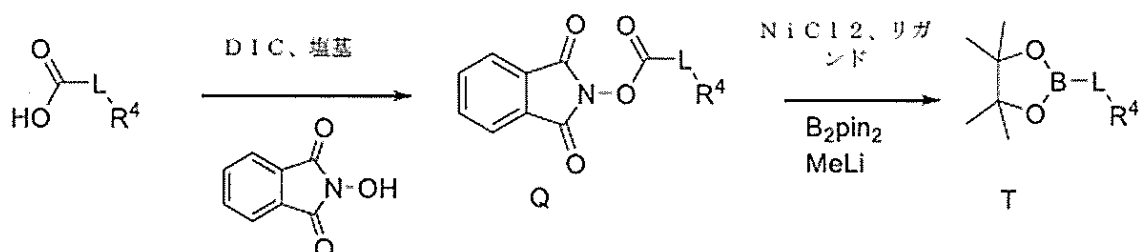
【0389】

【000270】 スキーム20では、 R^2 の例は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはCNであり得、アルキル、シクロアルキル、またはアルコキシは、任意にフッ素化され得、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するヘテロシクリルおよび NR^6R^9 を含み、 R^6 および R^9 の各々は、独立して、アルキル基であり得、Lの例は、 $-(CH_2)_m-$ を含み、mは2または3であり得る。

【0390】

【化98】

スキーム21



【0391】

【000271】 スキーム21は、市販されていないボロン酸／ボロン酸エステルTの一般的な調製を示す。これらの化合物は、置換カルボン酸から容易に調製することができる。カルボン酸は、カップリング試薬（例えば、DCIまたは $Et_3N/HATU$ ）の存在下で、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオンによって活性化されて、Qを得ることができる。中間体Qは、メチルリチウムおよび B_2pin_2 と事前に混合される $[B_2pin_2Me]Li$ 錯体とのニッケル触媒による脱炭酸ホウ素化によりボロン酸エステルTに変換され得（Science, 2107, 356, 1045 (2017) およびJACS, 138, 2174 (2016)）、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

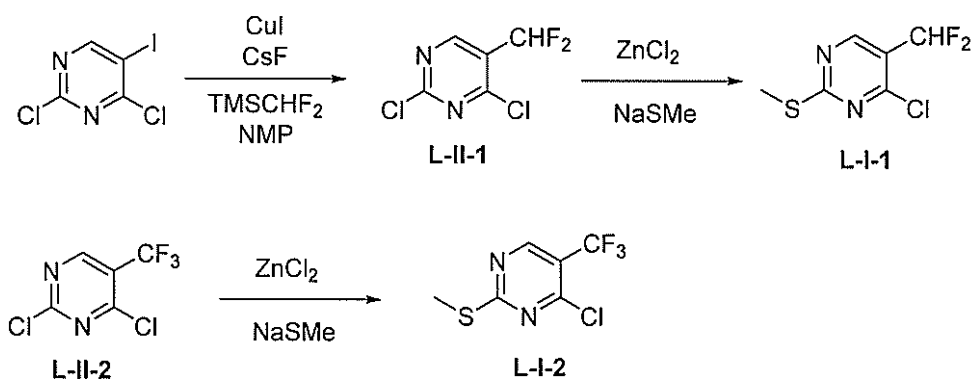
【0392】

【000272】 スキーム21では、 R^4 の例は、以下の中間体の表によって例示される好適な任意選択的な置換基を有するアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルを含み、Lの例は、 $-(CH_2)_m$ を含み、mは、0、1、2、または3であり得、mが0である場合、 R^4 は、ボロン酸エステルにC-結合し、mが1である場合、 R^4 は、LにC-結合し、mが2または3である場合、 R^4 は、LにN-結合またはC-結合する。

【0393】

【化 9 9】

スキーム 2 2



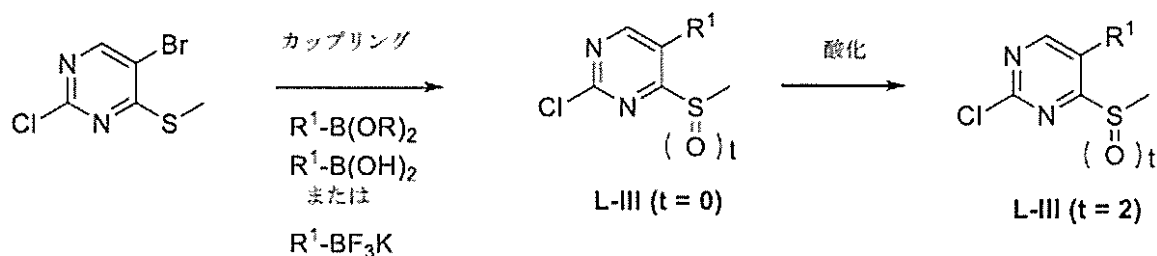
【0 3 9 4】

【0 0 0 2 7 3】 スキーム 1 9 は、L-I-1 および L-I-2 の一般的な調製を示す。市販の 2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジンは、CuI および CsF の存在下で NMP または DMF などの溶媒中で TMSCHF₂ と反応して、ジフルオロメチルピリミジン L-I-1 を生成する (US 2 0 1 5 / 0 2 8 4 3 4 1、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。ジフルオロメチルピリミジン L-I-1 は、10℃未満の温度でジエチルエーテル中のナトリウムチオメトキシドおよび塩化亜鉛で処理することにより、メチルチオピリミジン L-I-1 に変換することができる (WO 2 0 1 2 / 1 1 0 7 7 3、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。L-I-1 と同様の方法で、トリフルオロメチルピリミジン L-I-2 は、市販の 2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン、L-I-2 から調製することができる。

【0 3 9 5】

【化 1 0 0】

スキーム 2 3



【0 3 9 6】

【0 0 0 2 7 4】 スキーム 2 3 は、R¹ がシクロアルキルであり得るスルホニルピリミジン L-III (t = 2) の一般的な調製を示す。パラジウム触媒 (鈴木カップリング) の存在下で市販の 5-ブロモ-2-クロロ-6-(メチルチオ)ピリミジンを、ボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートで処理すると、R¹-置換チオピリミジン L-III (t = 0) が得られる。本スキームにおける R¹ の例としては、シクロプロピルなどのシクロアルキルが挙げられる。中間体チオピリミジン L-III (t = 0) は、酸化によって、例えば mCPBA によってスルホニルピリミジン L-III (t = 2) に変換される。

【0 3 9 7】

10

20

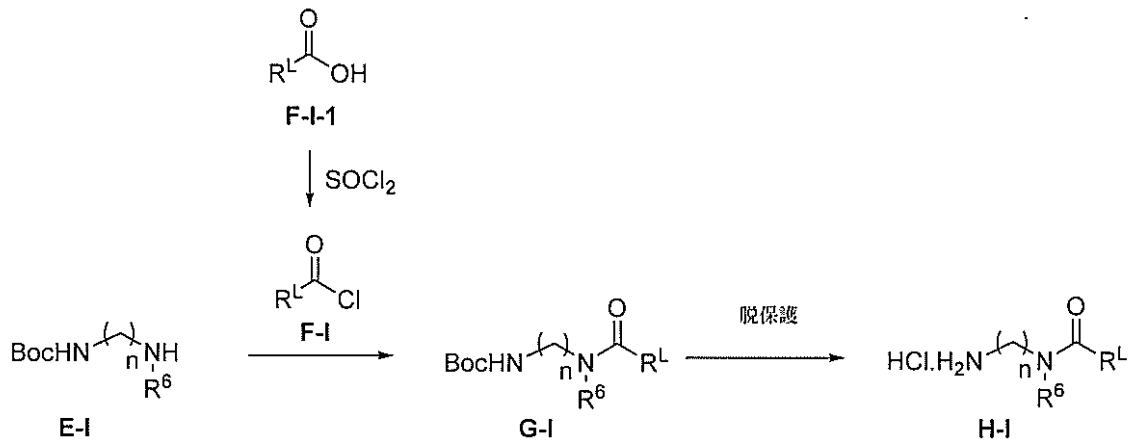
30

40

50

【化101】

スキーム24



10

【0398】

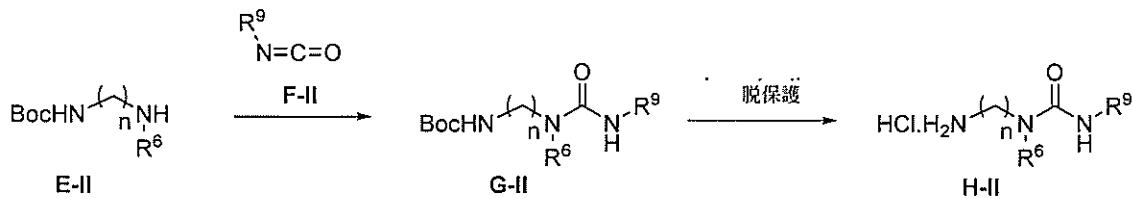
【000275】 スキーム24は、H-Iの一般的調製を示す。DCM中の塩基（Et3NまたはDIEA）の存在下で市販の塩化アシル（F-I）での市販のE-Iの処理は、アミドG-Iをもたらす。多くの塩化アシル（F-I）が市販されており、そうでないものは、塩基（Et3NまたはDIEA）の存在下で対応するカルボン酸F-I-1およびSOCl₂から容易に調製することができる。G-IのBoc保護基は、酸、例えば、HClまたはTFAへの曝露時に除去され得る。スキーム24では、R^Lの例は、アルキルおよびシクロアルキル（例えば、シクロブチル）を含み得る。

20

【0399】

【化102】

スキーム25



30

【0400】

【000276】 スキーム25は、H-IIの一般的な調製を示す。化合物G-IIは、アミンE-IIと市販のイソシアネートF-IIとの反応によって調製することができる。イソシアネートの多くは市販されており、そうでないものは、対応するカルボン酸またはアミンから容易に調製できる（スキーム27を参照）。G-IIのBoc保護基は、酸、例えば、HClまたはTFAへの曝露時に除去され得る。スキーム25では、R⁹の例は、アルキルおよびシクロアルキル（例えば、シクロブチル）を含み得、R⁶の例は、Hおよびアルキルを含み得る。

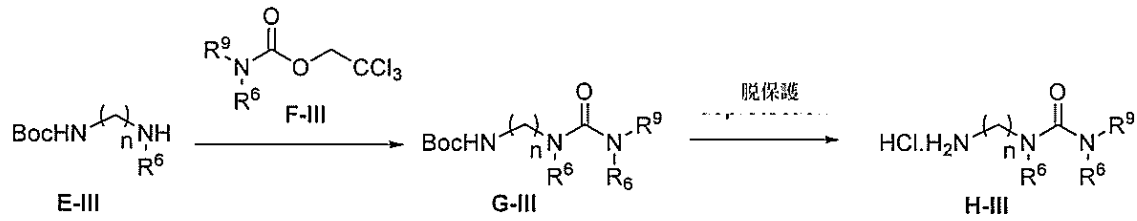
40

【0401】

50

【化 1 0 3】

スキーム 2 6



10

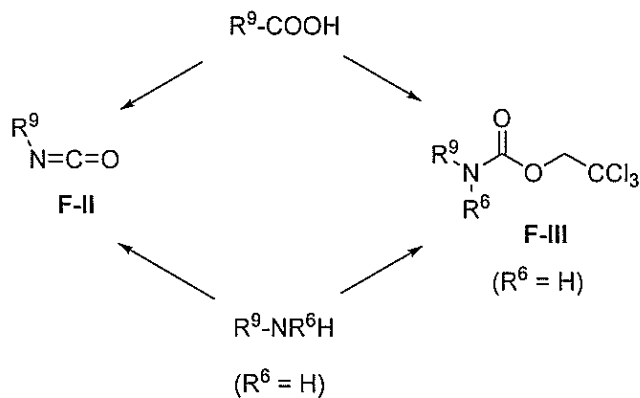
【0 4 0 2】

【0 0 0 2 7 7】 スキーム 2 6 は、H-III の一般的な調製を示す。化合物 G-III は、アミン E-III と、アミンおよび酸から調製することができる、2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート F-III との反応によって調製することができる（スキーム 2 7 を参照）。G-III の Boc 保護基は、酸、例えば、HCl または TFA への曝露時に除去され得る。スキーム 2 6 では、 R^9 の例は、アルキルおよびシクロアルキル（例えば、シクロブチル）を含み得、 R^6 の例は、H およびアルキルを含み得る。

【0 4 0 3】

【化 1 0 4】

スキーム 2 7



30

【0 4 0 4】

【0 0 0 2 7 8】 スキーム 2 7 は、イソシアネート F-II およびカルバメート F-III の一般的な調製を示す。非商業的なイソシアネート F-II は、アミンまたはカルボン酸から調製することができる。アミンと、ホスゲン、またはジホスゲン、トリホスゲン、もしくは N, N'-ジカルボニルイミダゾールなどのホスゲン等価物との反応は、イソシアネート F-II を提供する。あるいは、イソシアネート F-II は、クルチウス転位を介してカルボン酸から直接得ることができ、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、例えば、1, 4-ジオキサンまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、酸をジフェニルホスホリルアジドと混合し、反応温度を約 80 ~ 120 °C に上昇させる。特定のカルバメート F-III はまた、トリクロロエタノールなどの適切なアルコールの存在下で、クルチウス転位を介して調製されてもよい。トリクロロエチルカルバメート F-III はまた、標準条件によるトリクロロエチルクロロギ酸でのアシル化によってアミンから容易に調製される。

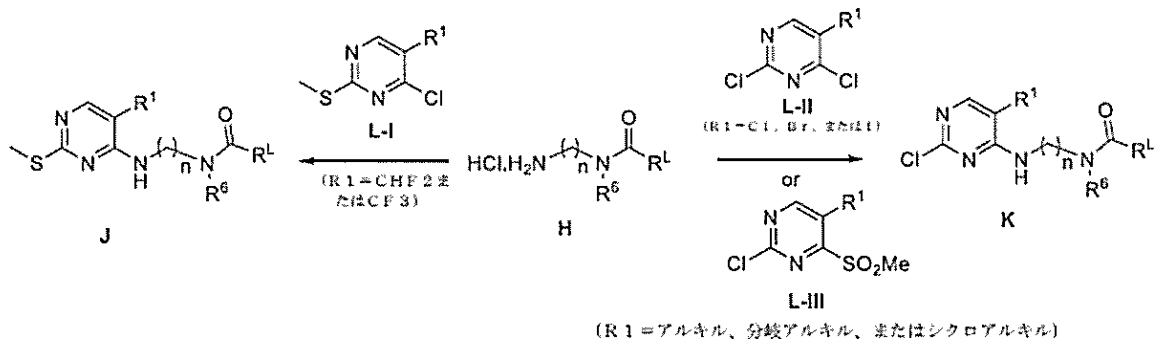
40

【0 4 0 5】

50

【化105】

スキーム28



10

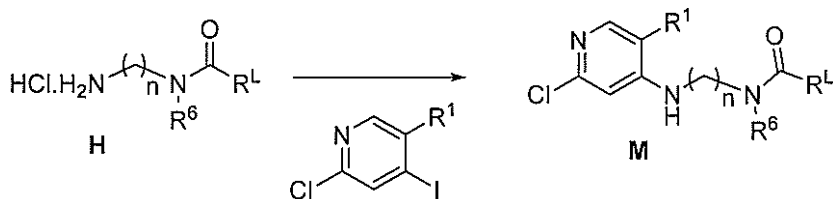
【0406】

【000279】 スキーム28は、重要な中間体JおよびKの一般的調製を示す。重要な中間体Jは、有機塩基（例えば、トリエチルアミンまたはDIEA）の存在下で、任意選択的に加熱して、H（遊離塩基または塩のいずれか）およびチオピリミジンL-Iから調製して重要な中間体Jを提供することができる。同様に、重要な中間体Kは、L-IまたはL-IIのいずれかとの反応によってHから調製することができる。

【0407】

【化106】

スキーム29



30

【0408】

【000280】 スキーム29は、重要な中間体Mの一般的な調製を示す。典型的には、周囲温度から140℃までの範囲の温度で非プロトン性溶媒（例えば、DME、DMF、DMSO、またはNMP）中で実行される、バックワルドーハートウィッグカップリング条件（Cs₂CO₃、XantphosおよびPd(OAc)₂）下での市販のクロロヨードピリジンによるHの処理によって、重要な中間体Mがもたらされる。

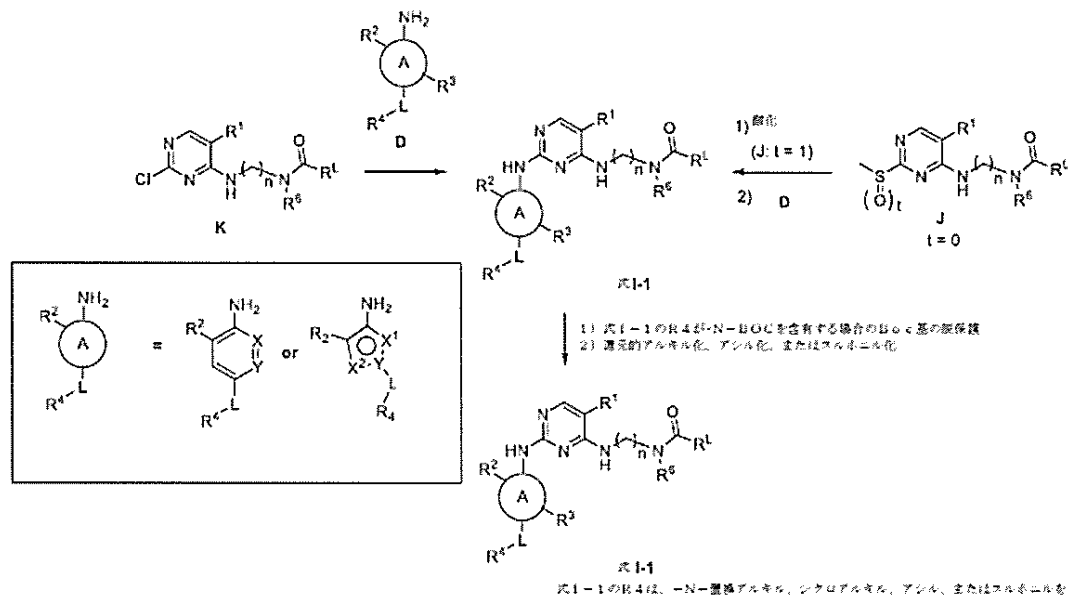
【0409】

40

50

【化107】

スキーム30



10

20

【0410】

【000281】スキーム30は、置換Dからの式I-1の化合物の一般的な調製を示す。式I-1の調製は、重要な中間体KおよびJから達成することができる。Kと式Dのアミンとの第1の求核置換反応は、典型的には、周囲温度〜150℃の範囲の温度で極性溶媒中で、いくつかの実施形態では、マイクロ波加熱で、任意選択的に、例えば1,4-ジオキサン中の4NのHClなどの酸の存在下で実行され、式I-1を提供する。市販されていない化合物Dは、容易に調製することができる（スキーム1〜20を参照）。式Iの代替的な一般的合成は、mCPBAなどの様々な酸化剤を使用した酸化によって、J（t=0）をスルホキシドJ（t=1）に最初に変換することによる、二段階プロセスを介して行われる。スルホキシドは、求核置換反応によってアミンDと反応し、典型的には、周囲温度〜150℃の範囲の温度で極性溶媒中で、いくつかの実施形態では、マイクロ波加熱で、任意選択的に、例えば1,4-ジオキサンまたはpTSA中の4NのHClなどの酸の存在下で行われる。R⁴上のBoc基などの窒素保護基を含む式I-1は、酸性条件下で脱保護され、式I-1（R⁴が遊離アミンまたは塩を含む）をもたらすことができる。MeOHなどの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下で（還元的アミノ化条件）、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムとアルデヒドまたはケトンでI-A（遊離塩基または塩）をさらに処理すると、R⁴が、アルキルまたはシクロアルキルで置換された窒素を含む、式I-1が得られる。アシル化およびスルホニル化については、遊離アミン（または塩）を市販の塩化アシルまたはスルホニルクロリドで処理して、R⁴が、アシルまたはスルホニルで置換された窒素を含む式I-1を得ることができる。スキーム30では、環Aは、フェニルもしくはピリジル（例えば、X=Y含有環）または5員ヘテロアリール（例えば、X₁-Y-X₂含有環）であり得る。

30

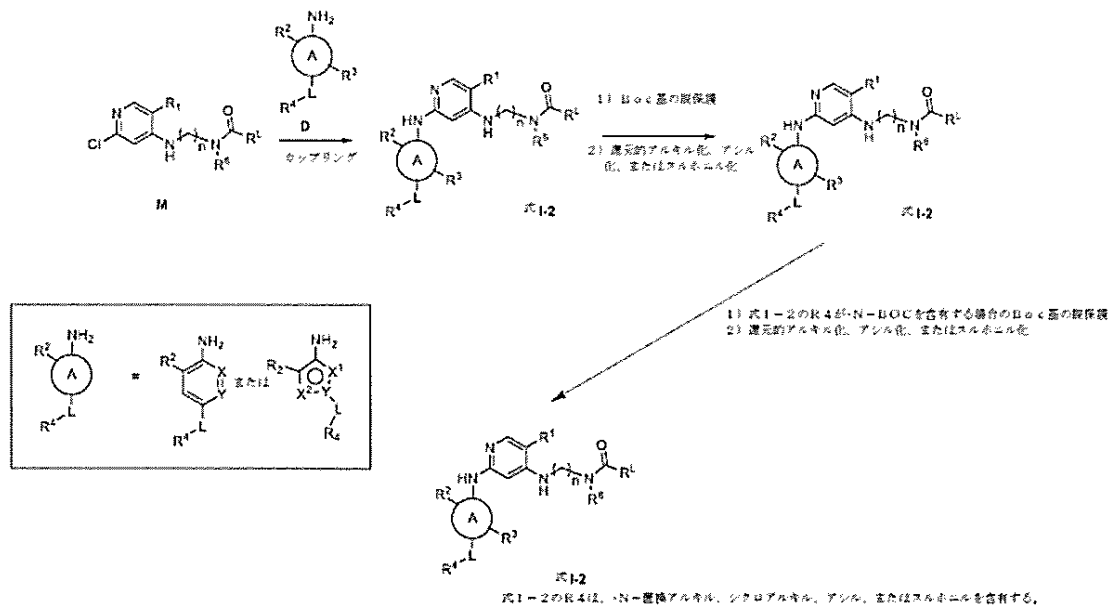
40

【0411】

50

【化108】

スキーム31



【0412】

【000282】 スキーム31は、式I-2の化合物の一般的な調製を示す。式I-2の調製は、DおよびM間のバックワルドーハートウィッグカップリング反応によって達成され得る。市販されていない多くのアミンDは、容易に調製され得る（スキーム1～12を参照されたい）。スキーム30に示されるものと同様に、還元的アルキル化、アシル化、およびスルホニル化は、Boc基などの窒素保護基を含有する式I-2の脱保護の後、式I-2をもたらすために実行され得る。スキーム31では、環Aは、フェニルもしくはピリジル（例えば、X=Y含有環）または5員ヘテロアリール（例えば、X₁-Y-X₂含有環）であり得る。

【0413】

【000283】 本明細書に記載される合成手順および方法、ならびに当業者に公知の方法を使用して、以下の化合物を作製した：

中間体の調製

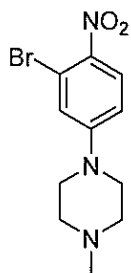
【000284】 本明細書に記載される合成手順および方法、ならびに当業者に公知の方法を使用して、以下の化合物を作製した：

一般的方法A：芳香族求核置換：

中間体A1：1-（3-ブロモ-4-ニトロフェニル）-4-メチルピペラジン

【0414】

【化109】



【0415】

【000285】 DMF (400 mL) 中の2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (50 g、227 mmol) および1-メチルピペラジン (24 g、250 mmol) の混合物を、室温で K_2CO_3 (63 g、455 mmol) で処理し、反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を、氷水 (500 mL) で希釈し、沈殿した固体を濾過した。固体を、 Et_2O およびn-ペンタンでさらに粉碎し、黄色固体として1-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (58 g、収率85%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.98 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=2.2$ および9.4 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 299.0 ($M+H^+$)。

10

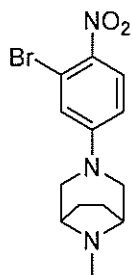
【0416】

一般的方法B：脱保護および還元的アミノ化：

中間体A2：3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

【0417】

【化110】



20

【0418】

【000286】 MeOH (30 mL) 中のtert-ブチル3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (A13, 2.57 g、6.2 mmol) の溶液を、1,4-ジオキサン (16 mL、62 mmol) 中の4N HClで処理し、反応混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を、真空中で乾燥して濃縮し、白色固体として3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (2.17 g、収率100%) を得た。材料を、さらに精製することなく持ち越した。DCE (25 mL) 中の3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (1.92 g、5.5 mmol) の懸濁液を、DIEA (2.9 mL、17 mmol) およびホルムアルデヒド (1.2 mL、17 mmol) で処理した。黄色懸濁液は、透明なオレンジ色の溶液となった。反応混合物を、室温で10分間攪拌し、次いで酢酸 (0.63 mL、11 mmol) を添加した。オレンジ色の溶液は黄色懸濁液となり、20分間攪拌された。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.33 g、11 mmol) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を、水性 $NaHCO_3$ (50 mL) で希釈し、溶液をDCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色固体を得た。褐色固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~15%のMeOH/DCM) を使用して精製し、黄色固体として3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン (1.71 g、収率95%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.98 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=9.5$ および2.7 Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.22 (brs, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 326.0 ($M+H^+$)。

30

40

50

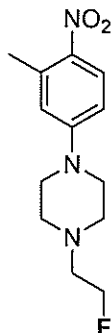
【0419】

一般的方法C：アルキル化：

中間体A3：1-（2-フルオロエチル）-4-（3-メチル-4-ニトロフェニル）ピペラジン

【0420】

【化111】



10

【0421】

【000287】 1,4-ジオキサン（20 mL）中の1-（3-メチル-4-ニトロフェニル）ピペラジン塩酸塩（Boc脱保護生成物のA4 1.5 g、0.58 mmol）および K_2CO_3 （4.0 g、2.9 mmol）の混合物を、1-フルオロ-2-ヨードエタン（2.0 mL、2.6 mmol）〔注：記載される物質は不安定になりやすいオレンジ色の液体中にいくつかの固体が存在する〕で処理し、強固にキャップし、24時間にわたって100℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、固体（ K_2CO_3 ）を濾過を介して除去し、DCMで濯ぎ、濾液を濃縮乾固して、黄色油として1-（2-フルオロエチル）-4-（3-メチル-4-ニトロフェニル）ピペラジン（1.52 g、収率98%）を得、これは静置すると琥珀色の固体に固化した。 ^1H NMR（400 MHz, $DM SO-d_6$ ）： δ 7.97（d, $J=9.6$ Hz, 1H）, 6.87-6.89（m, 2H）, 4.61（t, $J=4.9$ Hz, 1H）, 4.52（t, $J=4.9$ Hz, 1H）, 3.41（m, 4H）, 2.69（t, $J=4.9$ Hz, 1H）, 2.63（t, $J=4.9$ Hz, 1H）, 2.54-2.56（m, 7H）, LC-MS（ESI） m/z ：268.2（ $M+H^+$ ）。

20

30

【0422】

【000288】 上記の一般方法A～Cを使用して、下記の表Aの中間体を調製した。

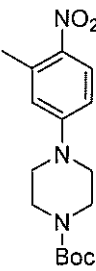
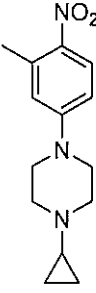
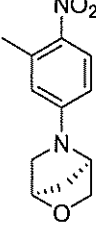
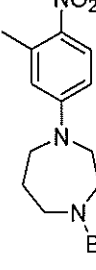
【0423】

40

50

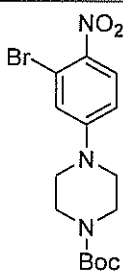
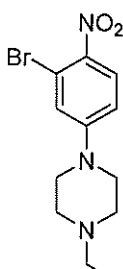
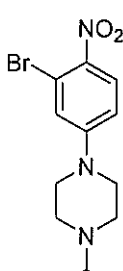
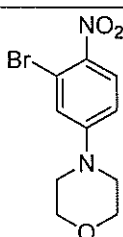
【表 A - 1】

表A.

実施例	構造	方法	収率(%)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆):	LC-MS (m/z:M+H ⁺)
A4		A	96	7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 3.43 (s, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。	322.2
A5		A	90	7.97 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.37 (brs, 4H), 2.62 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)。	262.3
A6		A	87	7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.16 (d, J=10 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.91 (m, 2H)。	235.1
A7		A	54	7.95-7.98 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 3.73 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.54 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.26 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.19 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.54 (d, J=3.3 Hz, 3H), 1.80 (t, J=6.3Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.28 (s, 4H), 1.14 (s, 5H)。	358.2 (M+Na+H ⁺)

【 0 4 2 4 】

【表 A - 2】

A8		A	100	8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.44 (brs, 8H), 1.41 (s, 9H)。	408.0 410.0 (M+Na+H ⁺) (M+Na+3H ⁺)
A9		B	92	7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.4 および 2.7 Hz, 1H), 3.42 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H)。	
A10		B	95	NMR データなし	328.0 330.0
A11		A	58	8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.0 および 2.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 2H)	287.0 289.0

【 0 4 2 5 】

10

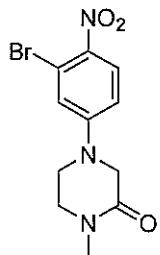
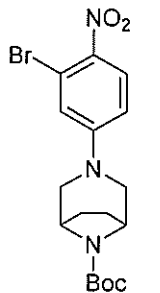
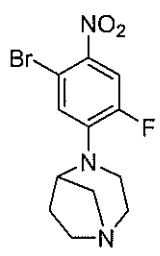
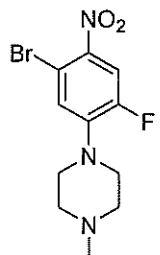
20

30

40

50

【表 A - 3】

A12		A	53	8.0 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.45 (d, $J=4.0$, 2H), 2.90 (s, 3H)。 313.0	
A13		A	76	7.99 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.72 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.85 (brs, 2H), 1.67 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。	
A14		A	37	7.99 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=9.4$ および 2.8 Hz, 1H), 4.57 (t, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J=12.9$ および 5.6 Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=13.3$, 4.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H)	
A15		A	87	8.02 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.26 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H)	318.0 320.0

【 0 4 2 6 】

10

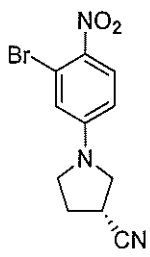
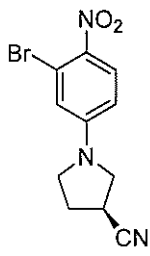
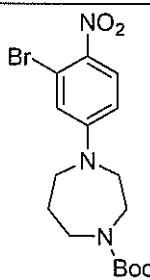
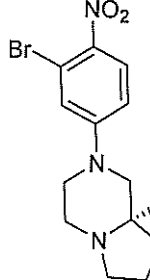
20

30

40

50

【表 A - 4】

A16		A	20	8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H)	
A17		A	76	8.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=9.3, 2.6 Hz, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.53 (dt, J=10.3 および 6.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H)。	
A18		A	77	7.97 (dd, J=9.4 および 4.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 6 H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.21 (d, J=52.0 Hz, 9H)。	422.2 424.2
A19		A	36	7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J=8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H)。	326.0 328.0

【 0 4 2 7 】

10

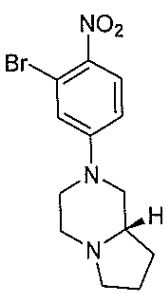
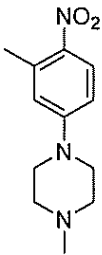
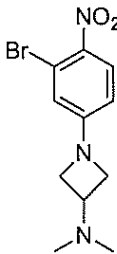
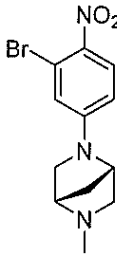
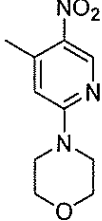
20

30

40

50

【表 A - 5】

A20		A	64	7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J=8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H)。	326.0 328.0
A21		A	86	7.97 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.40 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H)。	236.2
A22		A	41	8.00 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J=9.1, 5.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H)。	300.2 302.2
A23		B	44	7.99 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.6-6.9 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J=9.6 and 2.0 Hz, 1H), 2.42 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.75 (d, J=9.8 Hz, 1H)。	312.0 314.0
A24		A	90	8.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.68 (brs, 8H), 2.51 (s, 3H)。	224.33

【 0 4 2 8 】

10

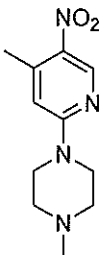
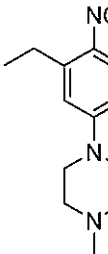
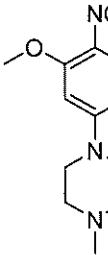
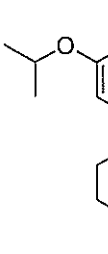
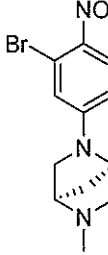
20

30

40

50

【表 A - 6】

A25		A	99	8.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H)。	237.2
A26		A	83	8.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.89 (q, 2H), 2.38 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.4 Hz, 3H)。	251.2
A27		A	74	7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.21 (s, 3H),	252.1
A28		A	71	7.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 6H)。	280.1
A29		B	87	7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J=9.6 および 2.0 Hz, 1H), 2.42 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。	312.0 314.0

【 0 4 2 9】

中間体 A 3 0 : 1 - (3 - ブロモ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - メチルピペラジン 2 - オン

【 0 4 3 0】

10

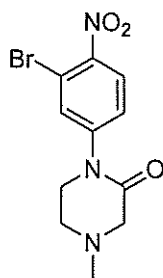
20

30

40

50

【化 1 1 2】



【0 4 3 1】

【0 0 0 2 8 9】 DMF (50 mL) 中の *tert*-ブチル (2-アミノエチル) (メチル) カルバメート (4.3 g、24 mmol) および炭酸カリウム (3.8 g、27 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で室温で、4-フルオロ-2-ブロモ-1-ニトロベンゼン (5 g、22 mmol) で処理し、混合物を 90°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、溶液を EtOAc で抽出し (2 × 100 mL)、合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM、10 CV) により精製して、黄色液体として *tert*-ブチル (2-((3-ブロモ-4-ニトロフェニル)アミノ)エチル) (メチル) カルバメート (5.6 g、収率 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺)。

【0 4 3 2】

【0 0 0 2 9 0】 DCM (100 mL) 中の *tert*-ブチル (2-((3-ブロモ-4-ニトロフェニル)アミノ)エチル) (メチル) カルバメート (5.6 g、15 mmol) および TEA (7.6 g、75 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 0°C で、クロロアセチルクロリド (5.1 g、45 mmol) で処理し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、溶液を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を減圧下で蒸発させ、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM、10 CV) により精製して、黄色液体として *tert*-ブチル (2-(N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロアセトアミド)エチル) (メチル) カルバメート (5.6 g、収率 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺)。

【0 4 3 3】

【0 0 0 2 9 1】 ジオキサン (100 mL) 中の N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(メチルアミノ)エチル)アセトアミド塩酸塩 (5.6 g、12 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下で 0°C で 1,4-ジオキサン (100 mL) 中の 4N HCl で処理し、反応混合物を、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗製物を Et₂O (100 mL) 中での結晶化により精製して、黄色固体として N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(メチルアミノ)エチル)アセトアミド塩酸塩 (4.79 g、収率 99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (br s, 2H), 8.16 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺)。

【0434】

【000292】 DMF (50 mL) 中の N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(メチルアミノ)エチル)アセトアミド塩酸塩 (5.0 g、12 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下で 0℃ で 60% の鉱油中の NaH (1.1 g、25 mmol) に加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、溶液を EtOAc (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機物を減圧下で蒸発させ、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH/DCM、10 CV) により精製して、黄色固体として 1-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン (3.1 g、収率 76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.0 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=2.3 および 9.3 Hz, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.72 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 314.2 (M+H⁺)。

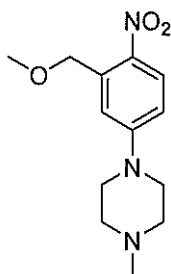
10

【0435】

中間体 A31: 1-(3-(メトキシメチル)-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン:

【0436】

【化113】



20

【0437】

【000293】 DMF (30 mL) 中の (5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)メタノール (1.0 g、4.0 mmol) の溶液を、0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (0.80 g、鉱物中 60%) を分割して加え、混合物を同じ条件下で撹拌した。ヨードメタン (1.7 g、12 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温に徐々に加温し、2 時間撹拌した。反応物を、EtOAc で希釈し、氷水で注意深くクエンチした。混合物を、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製し 1-(3-(メトキシメチル)-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (0.76 g、収率 72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.42 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 266.2 (M+H⁺)。

30

40

【0438】

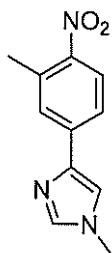
一般的方法 D: 鈴木カップリング反応:

中間体 C1: 1-メチル-4-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール:

【0439】

50

【化 1 1 4】



【0 4 4 0】

【0 0 0 2 9 4】 1, 4-ジオキサン (12 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.80 g、3.0 mmol) および 4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (0.49 g、3.0 mmol) の懸濁液を、炭酸カリウム (1.26 g、9.1 mmol) で処理し、懸濁液を撹拌させた。反応混合物を、バブリングアルゴンにより2分間脱気し、Pd(dppf)Cl₂・DCM付加体 (0.50 g、0.61 mmol) で処理した。得られた反応混合物を、100℃で16時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCM (4×25 mL) で抽出した。有機物を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾燥して黒色油を得た。黒色油を、シリカゲル (0~15%のMeOH/DCM、15 CV) を使用して精製して、1-メチル-4-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (0.31 g、収率47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 218.2 (M+H⁺)。

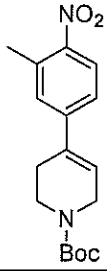
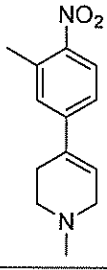
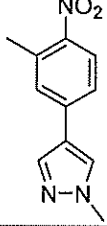
【0 4 4 1】

【0 0 0 2 9 5】 上記の一般方法Dを使用して、下記の表Bの中間体を調製した。

【0 4 4 2】

【表 B】

表B

中間体	構造	方法	収 率 (%)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS(m/z:(M+H ⁺))
B2		D	62	NMRデータなし	319.2
B3		D	64	NMRデータなし	233.2
B4		D	72	8.34(s,1H),8.02(s,1H),8.00(s,1H),7.72(s,1H),7.63(m,1H),3.88(s,3H),2.56(s,3H)。	218.2

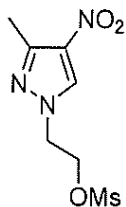
【0443】

一般的方法E：アルキル化およびメシル化：

中間体C1：2-（3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）エチルメタンスルホネート

【0444】

【化115】



【0445】

【000296】（A）アセトニトリル（200mL）中の3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール（15g、118mmol）の溶液を、2-ブロモエタン-1-オール（16g、130mmol）および炭酸カリウム（48.8g、354mmol）で処理した。反応混合物を、90℃で16時間加熱した。反応混合物を、水（100mL）で希釈し、酢酸エチル（3×200mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、SFC精製により精製し、2-（3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）エタン-1-オールを得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.72（s, 1H）, 4.96（t, J=5.2, Hz, 1H）, 4.12（t, J=5

. 2 Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 172.1 (M+1)。

【0446】

【000297】 (B) DCM (50 mL) 中の 2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-オール (5.0 g、29 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (5.8 g、58 mmol) で処理し、続いて N₂ 雰囲気下で 0℃ でメタンスルホニルクロリド (5.0 g、44 mmol) で処理した。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を、冷水 (20 mL) でクエンチした。溶液を DCM (2 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固体として、2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) エチルメタンスルホネート (6.0 g、収率 83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (s, 1H), 4.57 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.46 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 250.2 (M+H⁺)。

10

【0447】

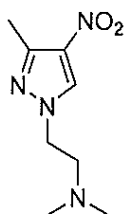
一般的方法 F: 求核置換反応

実施例 C2: N, N-ジメチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-アミン

【0448】

20

【化116】



【0449】

30

【000298】 乾燥 THF (70 mL) 中の 2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) エチルメタンスルホネート (C1, 5.0 g、20 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下、10℃ で炭酸カリウム (3.8 g、28 mmol) および THF 中の 2N ジメチルアミン (60 mL、12 mmol) で処理した。反応混合物を、冷水 (20 mL) でクエンチした。溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N, N-ジメチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) エタン-1-アミン (1.9 g、収率 48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: 199.2 (M+H⁺)。

40

【0450】

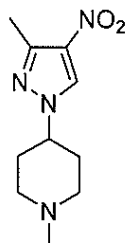
一般的方法 G: 光延反応:

中間体 C3: 1-メチル-4-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン

【0451】

50

【化 1 1 7】



【0 4 5 2】

【0 0 0 2 9 9】 無水THF（60 mL）中の3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール（5 g、39.4 mmol）および1-メチルピペリジン-4-オール（4.5 g、39.4 mmol）の溶液、トリフェニルホスフィン（154.7 g、59 mmol）を窒素雰囲気下で添加し、混合物を0℃に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（12 mL、59 mmol）を、30分間にわたって上記の混合物に滴下して添加し、攪拌を室温で30時間続けた。THFを減圧下で除去し、次いで3N HCl水溶液（30 mL）を添加した。得られた溶液をEtOAc（3×20 mL）で洗浄し、次いで水層を飽和炭酸カリウム水溶液（最大pH=9）で塩基性化した。溶液を、DCM中の10%メタノール（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによるフラッシュクロマトグラフィー（0～10%のMeOH／DCM 15 CV）により精製して、位置異性体の混合物を得た。これら2つの位置異性体をSFCにより分離し、所望の異性体である1-メチル-4-（3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン（2.0 g、収率23%）を白色固体として得た。またもう一方の位置異性体である1-メチル-4-（5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン（1.4 g、収率15%）も得られた。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.84（s，1H），4.16（m，1H），2.91（m，2H），2.42（s，3H），2.26（s，3H），2.13（m，2H），1.98（m，4H）；MS（ESI）m/z：225.4（M+H⁺）。

【0 4 5 3】

【0 0 0 3 0 0】 上記の一般的方法B、CおよびE～Gを使用して、下記の表Cの間体を調製した。

【0 4 5 4】

【表 C - 1】

表 C

実施例番号	構造	方法	収 率 (%)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆):	LC-MS m/z:(M+H ⁺) ₀
C4		G	16	8.85(s,1H),4.36(m,1H),4.02(m,2H),2.87(m,2H),2.42(s,3H),1.98(m,2H),1.78(m,2H),1.41(s,9H)	255.4 (M-56)
C5		G & B	97	8.83(s,1H),4.14(m,1H),2.85(m,4H),2.18(s,3H),1.97(m,6H),1.19(t,J=7.2 Hz,3H) ₀	253.5
C6		G & B	93	8.82(s,1H),4.11(m,1H),3.04(m,2H),2.42(s,3H),2.20(m,2H),1.98(m,6H),0.83(m,1H),0.46(m,2H),0.07(m,2H)	265.5
C7		G & B	97	8.83(s,1H),4.53(m,2H),4.42(m,2H),4.17(m,1H),3.42(t,J=6.2 Hz,1H),2.77(m,2H),2.42(s,3H),2.02(m,2H),1.93(m,4H)	267.2
C8		G & C	46	8.85(s,1H),4.25(m,1H),3.07(m,4H),2.43(s,3H),2.06(m,4H) ₀	228.4

【 0 4 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 C - 2】

C9		G & C	36	8.82(s,1H),4.58(m,2H),4.48(m,2H),4.01(m,1H),2.95(m,4H),2.67(m,2H),2.61(m,2H),2.45(s,3H),	257.2
C10		G	31	8.87(s,1H),4.76(m,1H),4.27(t,J=8.4,2H),4.14(m,2H),2.45(s,3H),1.40(s,9H)	283.4
C11		G & B	58	8.92(s,1H),4.97(m,1H),3.63(t,J=7.2 Hz,2H),3.35(t,J=6.8 Hz,2H),2.44(s,3H),2.28(d,J=6.8 Hz,2H),1.51(m,1H),0.85(d,J=6.4 Hz,6H)。	239.41
C12		G	36	8.86(s,1H),4.96(bris,1H),3.71(m,1H),3.57(m,1H),3.46(m,1H),3.40(m,1H),2.42(s,3H),2.29(m,2H),1.39(s,9H)。	241.2 (M-56)
C13		G	56	8.86(s,1H),4.96(bris,1H),3.70(m,1H),3.57(m,1H),3.47(m,1H),3.45(m,1H),2.42(s,3H),2.32(m,2H),1.39(s,9H)。	241.1 (M-56)
C14		G & B	84	8.78(s,1H),4.87(m,1H),2.80(m,2H),2.64(m,1H),2.42(m,1H),2.40(s,3H),2.35(m,2H),2.21(s,3H)	211.4

【 0 4 5 6 】

10

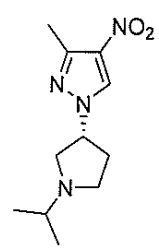
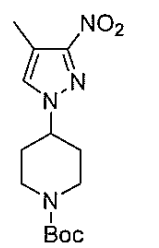
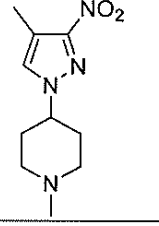
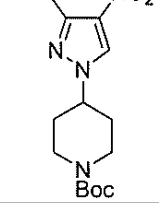
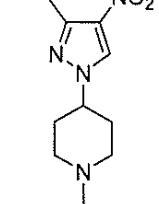
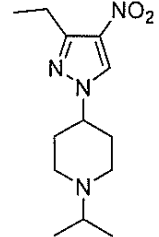
20

30

40

50

【表 C - 3】

C15		G & B	85	8.79(s,1H),4.85(m,1H),2.90(bris,1H), 2.81(bris,2H),2.56(bris,1H),2.42(s,3H) ,2.32(bris,1H),2.11(bris,1H),1.98(m,1 H),1.02(d,J=6.4 Hz,6H)	239.4
C16		G	36	7.31(s,1H),4.25-4.31(m,3H),2.86(t,J =12.9 Hz,2H),2.34(s,3H),2.13(d,J=12.7 Hz,2H),1.92(m,2H),1.47(s,9H)。	333.2 (M+Na+H ⁺)
C17		G & B	98	7.95(s,1H),4.18(m,1H),2.83(d,J=11.3 Hz,2H),2.24(s,3H),2.18(s,3H),2.00(m,4H),1.86-1.94(m,2H)。	225.2
C18		G	26	8.85(s,1H),4.37(m,1H),4.03(m,2H),2 .85(m,4H),2.00(m,2H),1.77(m,2H),1 .41(s,9H),1.18(t,J=7.4 Hz,3H)。	369.4 (M-56)
C19		G & B	95	8.83(s,1H),4.14(m,1H),2.85(m,4H),2 .18(s,3H),1.97(m,6H),1.19(t,J=7.2 Hz,3H)。	239.3
C20		G & B	87	8.81(s,1H),4.11(m,1H),2.84(m,4H),2 .73(m,1H),2.22(m,2H),2.01(m,2H),1 .89(m,2H),1.19(m,3H),0.97(d,J=6.2 Hz,6H)。	267.2

【 0 4 5 7 】

10

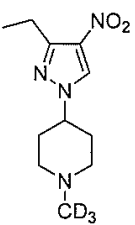
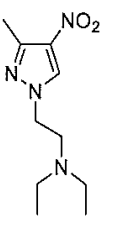
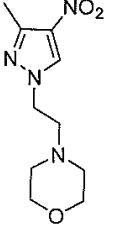
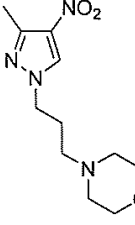
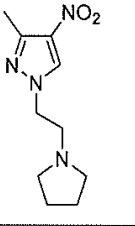
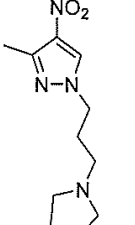
20

30

40

50

【表 C - 4】

C21		G & C	39	8.27(s,1H),4.14(m,1H),2.85(m,4H),1.98(m,6H),1.19(t,J=7.6 Hz,3H)。	242.4
C22		F	60	8.74(s,1H),4.11(t,J=6.4,Hz,2H),2.75(t,J=6.0 Hz,2H),2.50(m,4H),2.41(s,3H),0.86(t,J=6.8 Hz,6H)	227.2
C23		F	24	8.78(s,1H),4.20(t,J=6.32 Hz,2H),3.52(t,J=4.50 Hz,4H),2.70(t,J=6.28 Hz,2H),2.41(s,3H),2.40(m,4H)。	241.5
C24		F	26	8.79(s,1H),4.12(t,J=7.08 Hz,2H),3.54(t,J=4.48 Hz,4H),2.41(s,3H),2.29(m,4H),2.24(m,2H),1.93(t,J=6.88 Hz,2H)。	255.4
C25		F	73	8.79(s,1H),4.19(t,J=5.6 Hz,2H),2.81(t,J=6.8 Hz,2H),2.45(m,4H),2.41(s,3H),1.65(m,4H)。	225.2
C26		F	80	8.78(s,1H),4.15(t,J=6.8,Hz,2H),3.82(m,4H),2.52(m,2H),2.42(m,2H),1.95(s,3H),1.65(m,4H)。	239.2

【 0 4 5 8 】

10

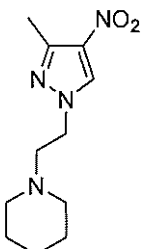
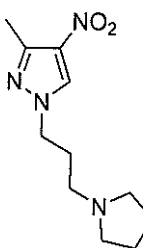
20

30

40

50

【表 C - 5】

C27		F	85	8.75(s,1H),4.18(t,J=6.4 Hz,2H),2.65(t,J=6.0 Hz,2H),2.41(s,3H),2.35(m,4H),1.44(m,4H),1.35(m,2H)。	239.4
C28		F	40	8.77(s,1H),4.10(t,J=6.8 Hz,2H),2.41(s,3H),2.25(brs,4H),2.19(t,J=6.8 Hz,2H),1.93(m,2H),1.46(m,4H),1.31(brs,2H)。	253.4

10

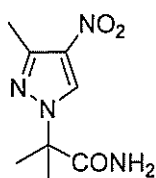
【0459】

実施例 C 29 の調製：

【0460】

20

【化118】



【0461】

【000301】 DMF (15 mL) 中の 5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (2.0 g、16 mmol) の溶液を、Ar 下で 0℃で 15 分間にわたり、部分にわけて (in portions) 水素化ナトリウム (0.94 g、24 mmol) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、2-プロモ-2-メチルプロパン酸メチル (4.3 g、24 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌し続けた。反応混合物を、NH₄Cl の飽和溶液 (100 mL) でクエンチし、次いで溶液を EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水 (80 mL)、10% 水性 LiCl 溶液 (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色固体としてメチル 2-メチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート (2.9 g、収率 81%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.98 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 4H), 1.78 (s, 6H) ; LC-MS m/z : 228.2 (M+H⁺) 。

30

40

【0462】

【000302】 THF (40 mL) 中のメチル 2-メチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート (2.9 g、13 mmol) の溶液を、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.54 g、13 mmol) の溶液で処理した。混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (60 mL) で希釈し、1 N HCl 水溶液で pH を約 4 に酸性化した。得られた懸濁液を濾過し、水 (2 × 10 mL) で洗浄し、空気乾燥させて、白色固体として 2-メチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸 (2.2 g、収率 81%)

50

を得た。LC-MS m/z : 214.2 ($M+H^+$)。

【0463】

【000303】 DCM (30 mL) 中の2-メチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸 (2.3 g、11 mmol) の懸濁液を、DMF 滴で処理し、続いて塩化オキサリル (2.8 mL、32 mmol) で処理した。懸濁液を室温で3時間攪拌し、次いで透明溶液を濃縮した。残渣をTHF (30 mL) 中に溶解し、溶液をNH₄OH (10 mL/水 (40 mL)) の溶液中にゆっくりと加えた。懸濁液を、室温で1時間攪拌した後、濃縮した。懸濁液 (約10 mL) を水 (50 mL) で希釈し、固体を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥して2-メチル-2-(3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド (2.1 g、収率92%) を得た。LC-MS m/z : 213.2 ($M+H^+$)。

10

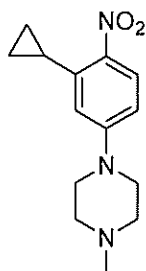
【0464】

一般的方法H：鈴木カップリング反応：

中間体D1：1-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン

【0465】

【化119】



20

【0466】

【000304】 トルエン：H₂O (9：1) (200 mL) 中の1-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (A21、20 g、67 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (8.6 g、100 mmol) の混合物をK₃PO₄ (43 g、200 mmol) で処理し、反応混合物を窒素で20分間パージした。トリシクロヘキシルホスフィン (3.7 g、13 mmol) およびPd(OAc)₂ (2.2 g、10 mmol) を反応混合物に加え、次いで反応混合物を100℃で5時間攪拌した。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、溶液をEtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～80%のEtOAc/ヘキサン、15 CV) により精製して、黄色固体として1-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (12 g、収率69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.4 9.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 261.3 ($M+H^+$)。

30

40

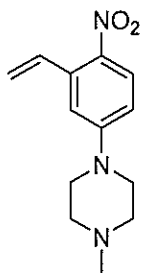
【0467】

中間体D12：1-メチル-4-(4-ニトロ-3-ビニルフェニル)ピペラジン

【0468】

50

【化 1 2 0】



【0 4 6 9】

【0 0 0 3 0 5】 DMSO (210 mL) 中の 1-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (A 2 1、30 g、100 mmol) およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム (20 g、150 mmol) の混合物を、室温で K_2CO_3 (42 g、301 mmol) で処理し、反応混合物を窒素で 15 分間パージした。PdCl₂(dppf) (3.7 g、5.0 mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を 80 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を、冷水 (300 mL) で希釈し、溶液を EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 80 % の EtOAc / ヘキサン、10 CV) により精製して、黄色固体として、1-メチル-4-(4-ニトロ-3-ビニルフェニル)ピペラジン (20 g、収率 81 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.77 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 247.3 (M+H⁺)。

【0 4 7 0】

【0 0 0 3 0 6】 上記の一般的方法 H を使用して、下記の表 D の中間体を調製した。

【0 4 7 1】

10

20

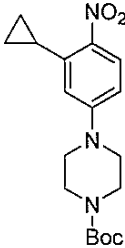
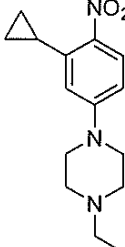
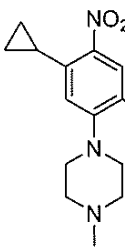
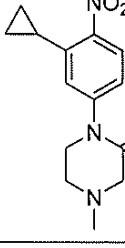
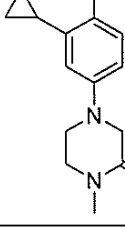
30

40

50

【表 D - 1】

表D

実施例	構造	収 率 (%)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS(m/z :(M+H ⁺))
D2		43	7.90(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.84(dd, J=9.3 および 2.7 Hz, 1H), 6.53(d, J=2.7 Hz, 1H), 3.36-3.45(m, 8H), 2.44-2.47(m, 1H), 1.41(s, 9H), 0.93-0.97(m, 2H), 0.73-0.76(m, 2H).	MS データ なし
D3		91	NMR データなし	276.2
D4		62	7.83(d, J=5.9 Hz, 1H), 6.63(d, J=5.9 Hz, 1H), 3.21(s, 4H), 2.43(s, 4H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.20(s, 3H), 0.96(m, 2H), 0.74(m, 2H).	280.2
D5		53	7.91(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.84(m, 1H), 6.49(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.68(m, 2H), 3.45(m, 2H), 2.9(s, 3H), 2.47(s, 1H), 0.94(m, 2H), 0.78(m, 2H).	276.1
D6		78	7.91(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.84(m, 1H), 6.49(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.68(m, 2H), 3.45(m, 2H), 2.8(s, 3H), 2.47(s, 1H), 0.94(m, 2H), 0.78(m, 2H)	276.1

【 0 4 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 D - 2】

D7		44	7.91(d,J=9.3 Hz,1H),6.66(dd,J=2.6 および 9.4 Hz,1H),6.32(d,J=2.4 Hz,1H),3.59(m,2H),3.53(m,2H),3.28(m,1H),2.58(m,2H),2.44(m,2H),2.24(s,3H),1.87(m,2H),0.95(d,d,J=1.6 および 8.4 Hz,2H),0.73(m,2H)。	276.1
D8		93	7.90(d,J=9.3 Hz,1H),6.86(dd,J=9.3 および 2.6 Hz,1H),6.55(d,J=2.6 Hz,1H),3.70(t,J=4.8 Hz,4H),3.30-3.33(m,4H),2.46-2.48(m,1H),0.93-0.96(m,2H),0.73-0.76(m,2H)。	LC-MS データなし
D9		58	7.89(d,J=8.5 Hz,1H),6.87(m,1H),6.55(d,J=2.6 Hz,1H),3.99(m,2H),2.97-3.04(m,2H),2.88(m,1H),2.55(m,1H),2.45-2.47(m,1H),2.15(m,1H),2.05(m,1H),1.95(m,1H),1.80-1.85(m,1H),1.63-1.74(m,2H),1.35(m,1H),0.92-0.96(m,2H),0.72-0.75(m,2H)。	288.2
D10		64	7.91(d,J=9.2 Hz,1H),6.50(s,1H),6.18(s,1H),4.55(s,1H),3.48(s,1H),2.80(d,J=9.5 Hz,1H),2.53(m,1H),2.41(d,J=9.8 Hz,1H),2.27(s,3H),1.89(d,J=9.3 Hz,1H),1.73(d,J=9.7 Hz,1H),0.94(m,2H),0.71(m,2H)。	274.2
D11		78	7.90(d,J=9.0 Hz,1H),6.28(dd,J=9.1 および 2.4 Hz,1H),6.01(s,1H),4.01(t,J=7.8 Hz,2H),3.75(dd,J=8.6 および 5.2 Hz,2H),3.12(m,1H),2.10(s,6H),0.95(m,2H),0.8(m,2H)。	262.2
D13		87	7.98(d,J=9.3 Hz,1H),7.21(dd,J=17.2 および 10.9 Hz,1H),6.95-6.97(m,2H),5.79(d,J=17.2 Hz,1H),5.42(d,J=11.0 Hz,1H),3.46(s,8H),1.41(s,9H)。	356.2(M+N a+H ⁺)。

【0473】

10

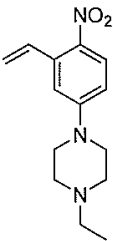
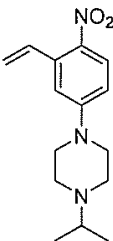
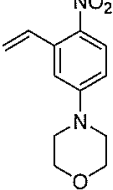
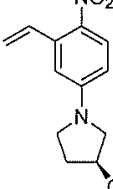
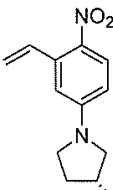
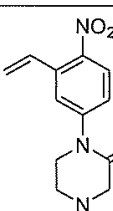
20

30

40

50

【表 D - 3】

D14		77	NMR データなし	262.2
D15		96	NMR データなし	276.2
D16		90	7.98(d,J=9.0 Hz,1H),7.21(dd,J=17.3,10.9 Hz,1H),7.00(m 1H),6.98(s,1H),5.80(d,J=17.2 Hz,1H),5.42(d,J=11.0 Hz,1H),3.72(t,J=4.8 Hz,4H),3.41(t,J=4.8 Hz,4H)。	235.2
D17		81	8.01(d,J=9.1 Hz,1H),7.25(dd,J=17.3 および 10.9 Hz,1H),6.62-6.65(m,2H),5.78(d,J=17.3 Hz,1H),5.41(d,J=11.0 Hz,1H),3.73-3.77(m,1H),3.46-3.70(m,4H),2.35-2.43(m,1H),2.24-2.31(m,1H)。	データなし
D18		72	8.01(d,J=9.1 Hz,1H),7.25(dd,J=17.3 および 10.9 Hz,1H),6.62-6.65(m,2H),5.78(d,J=17.3 Hz,1H),5.41(d,J=11.0 Hz,1H),3.73-3.77(m,1H),3.46-3.70(m,4H),2.35-2.43(m,1H),2.24-2.31(m,1H)。	データなし
D19		32	7.99(d,J=9.2 Hz,1H),7.24(m,1H),6.96(m,2H),5.86(d,J=18.12 Hz,1H),5.44(d,J=11.92 Hz,1H),4.05(s,2H),3.75(t,J=5.2 Hz,2H),3.47(t,J=5.4 Hz,2H),2.91(s,3H)。	262.2

【 0 4 7 4 】

10

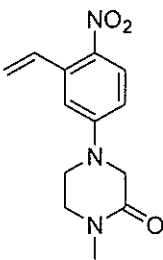
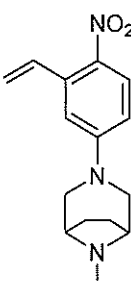
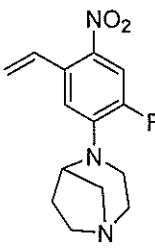
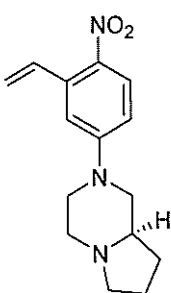
20

30

40

50

【表 D - 4】

D20		42	7.99(d,J=9.2 Hz,1H),7.22(m,1H),6.96(m,2H),5.85(m,1H),5.44(d,J=11.0 Hz,1H),4.04(s,2H),3.75(t,J=5.2 Hz,2H),3.47(t,J=5.6 Hz,2H),2.92(s,3H).	262.3
D21		87	7.96(d,J=9.3 Hz,1H),7.23(dd,J=17.2 および 10.9 Hz,1H),6.81-6.86(m,2H),5.76(d,J=17.2 Hz,1H),5.39(d,J=11.0 Hz,1H),3.60(d,J=11.4 Hz,2H),3.21-3.25(brs,2H),3.03(d,J=11.4 Hz,2H),2.23(s,3H),1.94-1.96(m,2H),1.54-1.58(m,2H).	274.2
D22		56	データなし	260.2
D23		95	7.96(d,J=9.3 Hz,1H),7.21(dd,J=17.2 および 10.9 Hz,1H),7.00(dd,J=9.4 および 2.9 Hz,1H),6.96(d,J=2.8 Hz,1H),5.79(dd,J=17.2 および 1.2 Hz,1H),5.41(d,J=11.0 Hz,1H),4.15(d,J=12.0 Hz,1H),3.99(d,J=12.6 Hz,1H),2.91-3.06(m,3H),2.62(t,J=11.2 Hz,1H),2.18(td,J=11.2 および 3.2 Hz,1H),2.06(q,J=8.6 Hz,1H),1.98(m,1H),1.84(m,1H),1.63-1.76(m,2H),1.34-1.42(m,1H).	274.2

【 0 4 7 5 】

10

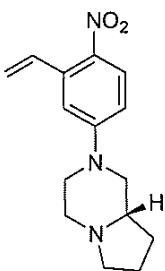
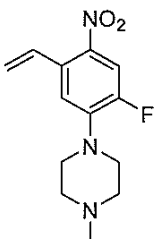
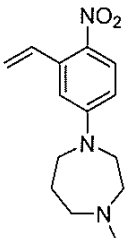
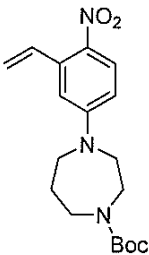
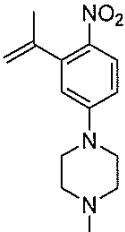
20

30

40

50

【表 D - 5】

D24		100	7.96(d,J=9.2 Hz,1H),7.21(dd,J=17.2 および 10.8 Hz,1H),7.00(dd,J=9.4 および 2.8 Hz,1H),6.96(d,J=2.8 Hz,1H),5.79(dd,J=17.2 および 1.2 Hz,1H),5.41(dd,J=11.0 および 1.2 Hz,1H),4.15(d,J=12.0 Hz,1H),3.99(d,J=12.6 Hz,1H),3.06(d,J=11.2 Hz,1H),2.92-3.03(m,2H),2.62(t,J=11.2 Hz,1H),2.17(td,J=11.2 および 3.2 Hz,1H),2.06(q,J=8.6 Hz,1H),1.95-2.01(m,1H),1.81-1.87(m,1H),1.63-1.74(m,2H),1.37(m,1H)。	274.2
D25		79	7.90(d,J=13.6 Hz,1H),7.06-7.15(m,2H),5.83(d,J=17.2 Hz,1H),5.47(d,J=11.0 Hz,1H),3.28(m,4H),2.45(m,4H),2.22(s,3H)。	266.2
D26		75	7.98(d,J=9.4 Hz,1H),7.27(m,1H),6.80(dd,J=2.8 および 9.2 Hz,1H),6.71(d,J=2.4 Hz,1H),5.70(d,J=18.4 Hz,1H),5.39(d,J=11.2 Hz,1H),3.66(m,2H),3.59(m,2H),2.63(m,2H),2.45(m,2H),2.25(s,3H),1.89(m,2H)。	262.2
D27		92	7.98(d,J=9.4 Hz,1H),7.26(dd,J=17.2 および 10.9 Hz,1H),6.84(d,J=9.6 Hz,1H),6.77(d,J=9.2 Hz,1H),5.75(d,J=17.2 Hz,1H),5.42(d,J=11.0 Hz,1H),3.52-3.81(m,6H),3.23-3.31(m,2H),1.72-1.90(m,2H),1.22(d,J=55.8 Hz,9H)。	MS データなし
D28		57	7.93(d,J=9.2 Hz,1H),6.95(dd,J=2.6, および 9.2 Hz,1H),6.69(d,J=2.8 Hz,1H),5.07(s,1H),4.83(s,1H),3.40(brs,4H),2.41(brs,4H),2.21(s,3H),1.82(s,3H)。	262.3

【 0 4 7 6 】

10

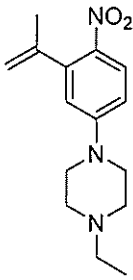
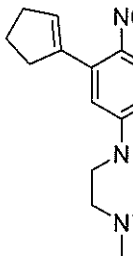
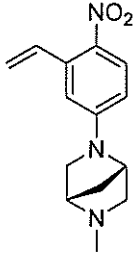
20

30

40

50

【表 D - 6】

D29		88	7.93(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94(m, 1H), 6.69(d, J=2.0 Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 4.83(s, 1H), 3.40(m, 4H), 2.45(m, 4H), 2.35(q, J=6.8 Hz, 2H), 1.98(s, 3H), 1.02(t, J=6.8 Hz, 3H).	276.3
D30		92	7.90(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.72(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.71(s, 1H), 3.37(m, 4H), 2.41(m, 8H), 2.20(s, 3H), 1.95(m, 2H)	289.2
D31		91	7.97(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.24(dd, J=17.2 および 10.8 Hz, 1H), 6.61(m, 2H), 5.73(d, J=17.2 Hz, 1H), 5.38(d, J=11.0 Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 3.49(s, 1H), 3.31(s, 2H), 2.82(dd, J=9.6 および 2.0 Hz, 1H), 2.43-2.45(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.71-1.90(m, 2H).	260.2

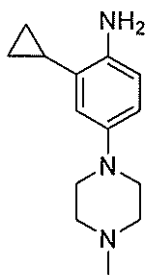
【0477】

一般的方法 I : 還元

(A) 中間体 E 1 : 2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン

【0478】

【化121】



【0479】

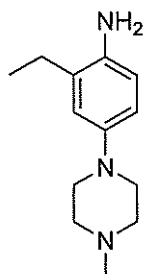
【000307】 0℃での MeOH (60 mL) 中の 1-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (D1、12 g、46 mmol) の溶液を、NH₄Cl (73 g、14 mmol) で処理し、反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。亜鉛末 (30 g、459 mmol) を、氷水浴中の反応混合物中にゆっくりと添加した (内温は 20℃に上昇した)。15 分間の攪拌の後、反応混合物を室温に加熱し、室温で 16 時間激しく攪拌させた。混合物を、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、THF (500 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、暗褐色の粘着性固体として 2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (10 g、95 %

を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.52 (m, 2H), 6.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.52 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.813 (m, 2H), 0.47 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 213.2 ($M+H^+$)。

(B) 中間体 E 11: 2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン

【0480】

【化122】



10

【0481】

【000308】 EtOAc (200 mL) 中の 1-メチル-4-(4-ニトロ-3-ビニルフェニル) ピペラジン (D12、20 g、81 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で Pd/C (20 g、10% w/w、50%の水分) で処理し、次いで、混合物を、水素バルーン圧下で室温で 3 時間攪拌した。全般的作業後、褐色の粘着性固体として 2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (16 g、収率 90%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.61 (s, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.25 (brs, 2H), 2.89 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.41 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.09 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 219.3 ($M+H^+$)。

20

【0482】

【000309】 上記の一般方法 I (A) および I (B) を使用して、下記の表 E の中間体を調製した。

30

【0483】

40

50

【表 E - 1】

表E

実施例	構造	方法	収 率 (%)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆):	MS m/z:(M+ H ⁺)。
E2		I(A)	76	6.56(d,J=8.6 Hz,1H),6.51(d,J=8.5 Hz,1H),6.45(s,1H),4.53(s,2H),3.39(s,4H),2.80(s,4H),1.63(s,1H),1.39(s,9H),0.80(d,J=8.0 Hz,2H),0.47(d,J=5.2 Hz,2H)。	MS データなし
E3		I(A)	100	6.51-6.56(m,2H),6.43(s,1H),4.49(s,2H),3.67(t,J=4.6 Hz,4H),2.85(t,J=4.5 Hz,4H),1.62-1.68(m,1H),0.79-0.82(m,2H),0.45-0.48(m,2H)	219.2
E4		I(A)	100	6.49(d,J=5.1 Hz,1H),6.38(d,J=5.1 Hz,1H),4.85(s,2H),2.80(s,4H),2.40(s,4H),2.18(s,3H),0.80(d,2H),0.44(d,2H)	250.2
E5		I(A)	96	6.56(m,2H),6.46(s,1H),4.56(s,2H),3.48(s,2H),3.32(s,2H),3.18(s,2H),2.85(s,3H),1.65(m,1H),0.83(m,2H),0.50(m,2H)。	246.1
E6		I(A)	70	6.55(m,2H),6.46(s,1H),4.55(bris,2H),3.48(s,2H),3.32(s,2H),3.17(s,2H),2.85(s,3H),1.65(s,1H),0.82(m,2H),0.50(m,2H)。	246.2

【 0 4 8 4 】

10

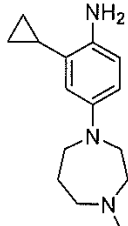
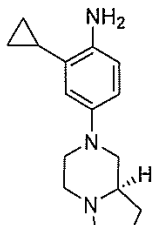
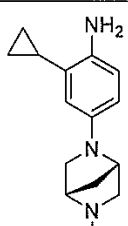
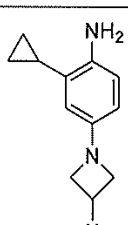
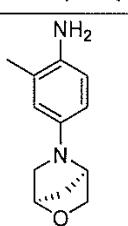
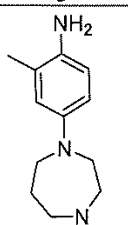
20

30

40

50

【表 E - 2】

E7		I(A)	74	6.63(m,1H),6.46(m,1H),6.27(s,1H),3.54(br m,2H),3.32(m,6H)3.16(m,2H),2.82(s,3H),2.11(brs,2H),1.70(s,1H),0.84(brs,2H),0.51(brs,2H)。	246.2
E8		I(A)	100	6.57(m,2H),6.44(m,1H),4.48(brs,2H),3.40(m,1H),3.26(m,1H),2.96(m,2H),2.56(m,1H),2.18-2.26(m,2H),2.04(m,2H),1.62-1.80(m,4H),1.32(m,1H),0.81(m,2H),0.45(m,2H)。	258.2
E9		I(A)	91	6.51(d,J=8.6 Hz,1H),6.24(s,1H),6.08(s,1H),4.19(s,1H),3.63(s,1H),3.31(s,2H),3.05-3.05(m,1H),2.80(brs,2H),2.39(s,3H),1.91(s,1H),1.81(s,1H),1.66(brs,1H),0.81(m,2H),0.46(m,2H)	244.2
E10		I(A)	100	NMRデータなし	232.2
E12		I(B)	92	6.50(d,J=8.0 Hz,1H),6.29(brs,1H),6.24(d,J=7.6 Hz,1H),4.50(s,1H),4.31(s,1H),4.11(brs,2H),3.64(brs,2H),3.39(m,1H),2.79(d,J=8.8 Hz,1H),2.01(s,3H),1.85(m,1H),1.74(m,1H)。	205.1
E13		I(B)	72	6.48(d,J=8.4Hz,1H),6.40(d,J=7.2 Hz,1H),6.35(m,1H),4.07(brs,2H),3.33-3.48(m,4H),3.00-3.31(m,2H),2.52-2.71(m,1H),2.00(s,3H),1.43-1.80(m,3H),1.26-1.39(m,9H)。	306.2

【 0 4 8 5 】

10

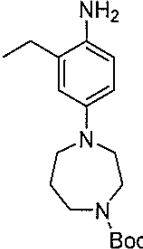
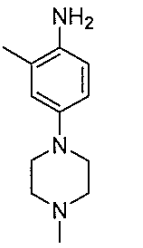
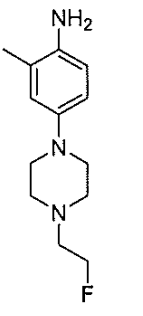
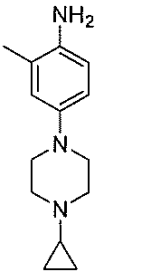
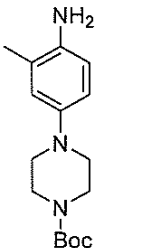
20

30

40

50

【表 E - 3】

E14		I(B)	82	6.48(d,J=8.4 Hz,1H),6.34-6.38(m,2H),4.06(bris,2H),2.51-2.72(m,4H),2.39(q,J=7.5 Hz,2H),1.77-1.83(m,3H),1.59(m,4H),1.37(s,2H),1.32-1.35(m,3H),1.23-1.25(m,2H),1.07-1.13(m,2H),0.82(dt,J=15.1 Hz,2H)。および 7.5Hz,2H)。 1H NMR は、2つの異性体に分かれる。7° はそれに依じて想定される	320.2
E15		I(B)	97	6.58(bris,1H),6.52(m,2H),4.34(bris,2H),2.88(m,4H),2.49(m,4H),2.19(s,3H),2.01(s,3H)。	206.1
E16		I(B)	100	6.58(s,1H),6.48-6.53(m,2H),4.59(t,J=4.9 Hz,1H),4.50(t,J=4.9 Hz,1H),4.35(bris,2H),2.89(t,J=4.7 Hz,4H),2.67(t,J=4.7 Hz,1H),2.61(t,J=4.8 Hz,1H),2.55(t,J=4.7 Hz,4H),2.01(s,3H) 。 238.2	
E17		I(B)	44	6.58(s,1H),6.49(m,2H),4.33(bris,2H),2.84(bris,4H),2.63(bris,4H),2.01(s,3H),1.62(m,1H),0.42(m,2H),0.31(m,2H)。	232.3
E18		I(B)	99	NMR データなし	292.2

【 0 4 8 6 】

10

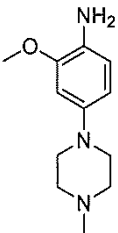
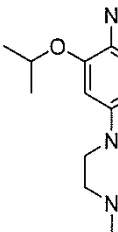
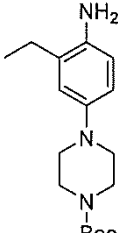
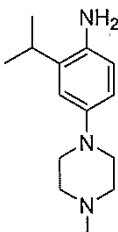
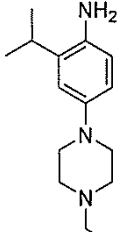
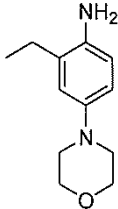
20

30

40

50

【表 E - 4】

E19		I(B)	92	6.49(m,2H),6.27(dd,J=2.0 および 8.0 Hz,1H),4.19(brs,2H),3.73(s,3H),2.93(m,4H),2.42(m,4H),2.20(s,3H)。	222.1
E20		I(B)	100	6.52(d,J=8.4 Hz,1H),6.46(m,1H),6.28(m,1H),4.46(m,1H),4.25(brs,2H),2.91(m,4H),2.41(m,4H),2.13(s,3H),1.17(d,J=8.4 Hz,6H)	250.3
E21		I(B)	100	6.63(m,1H),6.53(m,2H),4.39(brs,2H),3.41(brs,4H),2.83(brs,4H),2.30(q,2H),1.40(s,9H),1.09(t,J=7.44 Hz,3H)。	306.2
E22		I(B)	92	6.63(s,1H),6.52(s,2H),4.47(brs,2H),2.91(m,5H),2.42(brs,4H),2.19(s,3H),1.12(d,J=6.8 Hz,6H)。	234.2
E23		I(B)	93	6.63(s,1H),6.51(m,2H),4.37(brs,2H),2.92(m,5H),2.47(m,4H),2.33(q,J=7.2 Hz,2H),1.12(d,J=6.8 Hz,6H),1.01(t,J=7.2 Hz,3H)。	248.3
E24		I(B)	100	NMR データなし	207.2

【 0 4 8 7 】

10

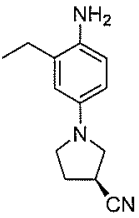
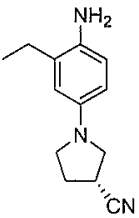
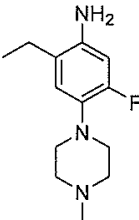
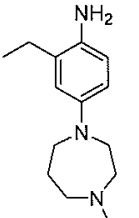
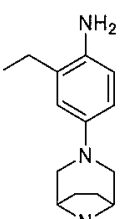
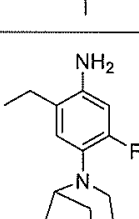
20

30

40

50

【表 E - 5】

E25		I(B)	98	6.52(d,J=8.5 Hz,1H),6.26-6.30(m,2 H),4.16(s,2 H),3.24-3.45(m,4 H),3.10-3.14(m,1H),2.41(q,J=7.8 Hz,2 H),2.28-2.32(m,1H),2.13-2.17(m,1H),1.10(t,J=7.6 Hz,3 H)。	216.2
E26		I(B)	95	6.52(d,J=8.5 Hz,1H),6.26-6.30(m,2 H),4.16(s,2 H),3.24-3.45(m,4 H),3.10-3.14(m,1H),2.41(q,J=7.8 Hz,2 H),2.28-2.32(m,1H),2.13-2.17(m,1H),1.10(t,J=7.6 Hz,3 H)。	216.2
E27		I(B)	91	NMR データなし	238.2
E28		I(B)	87	6.49(brs,1H),6.40(m,2H),3.48(m,6H),2.57(m,2H),2.45(m,4H)2.30(s,3H),1.85(m,2H),1.09(t,J=7.6 Hz,3H)。	233.2
E29		I(B)	100	NMR データなし	246.2
E30		I(B)	97	6.45-6.50(m,3 H),4.28(br s,2 H),3.94(s,1H),2.88-2.94(m,2 H),2.78-2.83(m,1H),2.75(t,J=7.5 Hz,3 H),2.60-2.64(m,1H),2.44-2.46(m,1H),2.39(q,J=7.5 Hz,2 H),1.55-1.59(m,2 H),1.09(t,J=7.5 Hz,3 H)。	232.2

【 0 4 8 8 】

10

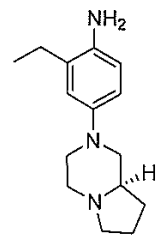
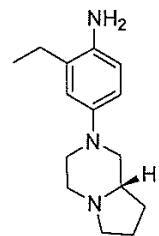
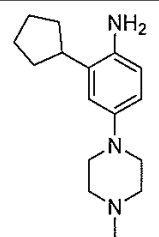
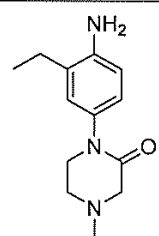
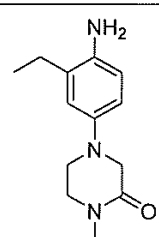
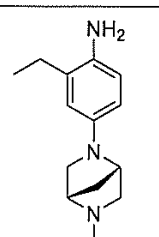
20

30

40

50

【表 E - 6】

E31		I(B)	85	NMRデータなし	246.2
E32		I(B)	100	NMRデータなし	246.2
E33		I(B)	76	6.66(m,2H),6.51(s,1H),4.57(bris,2H),2.96(m,4H),2.89(m,8H),2.43(s,3H),2.20(m,3H),1.90(m,2H),	260.3
E34		I(B)	88	6.90(s,1H),6.77(m,1H),6.50(s,1H),4.75(bris,2H),3.98(s,2H),2.82(s,4H),2.16(m,2H),1.95(m,1H),1.88(m,1H),1.81(m,1H),1.32(m,3H)	234.2
E35		I(B)	77	6.89(s,1H),6.78(m,1H),6.52(s,1H),4.93(bris,2H),3.39(s,2H),2.86(s,4H),2.16(m,2H),1.98(m,1H),1.89(m,1H),1.80(m,1H),1.35(m,3H)	234.2
E36		I(B)	77	データなし	232.2

【 0 4 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 E - 7】

E37		I(B)	90	7.56(s,1H),6.48(s,1H),4.33(bris,2H),3.21(bris,4H),2.41(q,2H),2.37(bris,4H),2.19(s,3H),1.11(t,J=7.4 Hz,3H).	221.1
E38		I(B)	92	7.57(s,1H),6.53(s,1H),4.37(bris,2H),3.67(bris,4H),3.16(bris,4H),2.05(s,3H).	194.2
E39		I(B)	96	7.55(s,1H),6.52(s,1H),4.33(bris,2H),3.33(bris,4H),2.31(bris,4H),2.19(s,3H),2.02(s,3H).	207.2
E40		I(B)	100	6.74(brm,1H),6.71(m,1H),6.49(d,J=7.4 Hz,1H),4.57(bris,2H),4.00(brm,2H),2.73(brm,2H),2.33(m,1H),1.99(s,3H),1.83(m,2H),1.38(s,9H),1.32(m,2H), 313.2(M+Na+H ⁺).	
E41		I(B)	100	6.99(brm,1H),6.95(m,1H),6.54(d,J=7.4 Hz,1H),5.85(brm,1H),4.82(bris,2H),3.92(brm,2H),3.16(s,3H),2.96(brm,2H),2.54(m,2H),2.38(m,2H),2.03(s,3H).	185.2
E42		I(B)	93	7.84(s,1H),7.62(s,1H),7.11(s,1H),7.06(d,J=8.0 Hz,1H),6.57(d,J=8.0 Hz,1H),4.76(bris,2H),3.80(s,3H),2.02(s,3H).	188.4

【 0 4 9 0 】

10

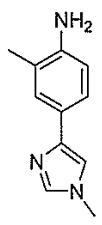
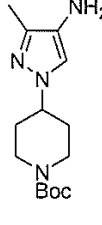
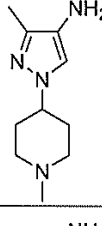
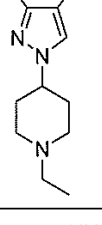
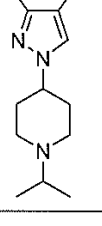
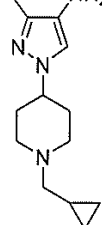
20

30

40

50

【表 E - 8】

E43		I(B)	93	7.51(s,1H),7.32(s,1H),7.26(m,2H),6.57(d,J=8.0 Hz,1H),4.78(bris,2H),3.64(s,3H),2.07(s,3H)	264.2
E44		I(B)	94	7.01(s,1H),4.03(m,1H),3.97(bris,2H),3.85(m,2H),2.83(bris,2H),1.99(s,3H),1.97(m,2H),1.64(m,2H),1.40(s,9H)	281.5
E45		I(B)	75	6.97(s,1H),4.02(bris,2H),3.85(m,1H),3.86(m,2H),2.88(m,2H),2.25(s,3H),2.12(m,2H),1.99(s,3H),1.85(m,2H)	195.1
E46		I(B)	94	6.96(s,1H),3.76-3.82(m,1H),3.55(bris,2H),2.89(m,2H),2.32(m,2H),1.93-1.97(m,5H),1.86(m,2H),1.74-1.77(m,2H),0.98(t,J=7.2 Hz,3H)	209.2
E47		I(B)	85	7.01(s,1H),3.79(m,1H),3.53(bris,2H),2.80(m,2H),2.71(m,1H),2.18(m,2H),1.97(s,3H),1.88(m,2H),1.74(m,2H),0.96(d,J=6.4 Hz,6H)	223.1
E48		I(B)	98	6.97(s,1H),4.02(bris,2H),3.77(m,1H),3.01(m,2H),2.19(m,2H),1.97(s,3H),1.80(m,2H),1.31(m,4H),0.83(m,1H),0.46(m,2H),0.06(m,2H)	235.5

【 0 4 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 E - 9】

E49		I(B)	95	6.98(s,1H),4.53(t,J=6.4 Hz,2H),4.42(t,J=6.0 Hz,2H),3.85(m,1H),3.74(brs,2H),3.40(m,1H),2.73(m,2H),1.98(s,3H),1.85(m,6H)	237.2
E50		I(B)	84	6.95(s,1H),3.81(m,1H),3.75(brs,2H),2.78(m,2H),2.39(m,2H),1.96(s,3H),1.75(m,4H).	198.4
E51		I(B)	72	6.97(s,1H),4.58(m,2H),4.48(m,2H),3.81(m,1H),3.55(brs,2H),2.96(m,4H),2.67(m,2H),2.60(m,2H),1.97(s,3H).	227.2
E52		I(B)	92	7.04(s,1H),4.88(m,1H),4.16(t,J=8.0 Hz,2H),4.00(brs,2H),3.71(brs,2H),2.02(s,3H),1.39(s,9H)	253.23
E53		I(B)	93	6.97(s,1H),4.65(m,1H),4.05(brs,2H),3.42(m,2H),2.16(m,2H),1.98(s,3H),1.39(s,9H),1.35(m,2H).	267.4
E54		I(B)	89	6.97(s,1H),4.64(m,1H),3.63(brs,2H),3.59(m,2H),3.39(m,2H),2.16(m,2H),1.98(s,3H),1.39(s,9H)	267.2

【 0 4 9 2 】

10

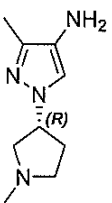
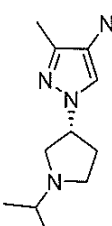
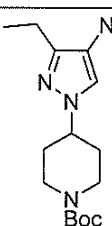
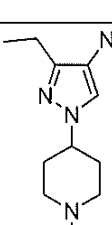
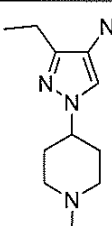
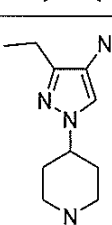
20

30

40

50

【表 E - 10】

E55		I(B)	88	6.99(s,1H),4.58(m,1H),3.62(brs,2H),2.67(m,2H),2.56(m,1H),2.41(m,1H),2.24(s,3H),1.97(s,3H),1.91(m,1H),1.20(m,1H),	181.1
E56		I(B)	85	7.01(s,1H),4.54(t,J=7.6 Hz,1H),3.74(brs,2H),2.84(m,1H),2.74(m,1H),2.69(m,1H),2.58(m,1H),2.37(m,1H),2.19(m,1H),1.98(s,3H),1.94(m,1H),1.01(t,J=5.6 Hz,6H),	209.5
E57		I(B)	92	7.35(s,1H),4.14(m,1H),4.01(brs,2H),2.75(brs,2H),2.45(m,2H),2.12(m,2H),1.99(m,2H),1.75(m,2H),1.40(s,9H),1.17(t,J=7.4 Hz,3H),	295.3
E58		I(B)	88	6.95(s,1H),4.25(m,1H),4.09(brs,2H),3.50(m,2H),3.38(m,2H),2.79(m,2H),2.16(s,3H),1.80(m,4H),1.06(t,J=7.8 Hz,3H)	209.2
E59		I(B)	94	6.96(s,1H),3.78(m,1H),3.52(brs,2H),2.82(m,2H),2.71(m,1H),2.20(m,2H),1.96(s,3H),1.92(m,2H),1.87(m,2H),1.72(m,2H),0.96(d,J=6.8 Hz,6H)	237.2
E60		I(B)	63	6.96(s,1H),3.78(m,1H),3.67(brs,2H),2.78(m,2H),2.39(m,2H),1.93(m,2H),1.84(m,4H),1.06(t,J=7.8 Hz,3H)	212.4

【0493】

10

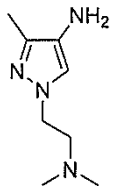
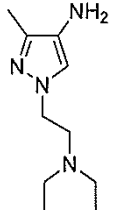
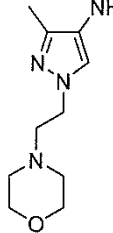
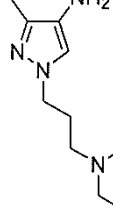
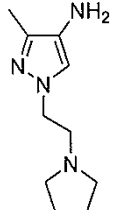
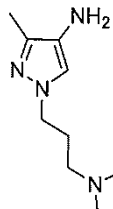
20

30

40

50

【表 E - 1 1】

E61		I(B)	94	6.95(s,1H),4.01(bris,2H),3.89(t,J=6.4 Hz,2H),4.01(bris,2H),3.56(m,2H),2.13(s,6H),1.96(s,3H), 169.2	
E62		I(B)	88	6.95(s,1H),4.11(m,2H),3.87(t,J=6.8 Hz,2H),3.51(bris,2H),2.44(m,4H),1.95(s,3H),0.91(t,J=6.8 Hz,6H),	197.3
E63		I(B)	91	6.96(s,1H),3.93(t,J=6.8 Hz,2H),3.54(m,6H),2.57(t,J=6.8 Hz,2H),2.36(bris,4H),1.96(s,3H)	211.1
E64		I(B)	83	6.92(s,1H),3.84(t,J=7.6 Hz,2H),3.55(m,6H),2.49(bris,1H),2.29(m,4H),2.17(t,J=6.8 Hz,2H),1.77(m,2H),1.35(s,2H)	225.2
E65		I(B)	99	6.95(s,1H),4.03(bris,2H),3.92(t,J=7.2,Hz,2H),2.68(t,J=6.8 Hz,2H),2.41(m,4H),1.96(s,3H),1.64(m,4H),	195.1
E66		I(B)	88	6.93(s,1H),4.01(t,J=6.8 Hz,2H),3.82(t,J=6.8 Hz,2H),2.37(m,4H),2.22(m,2H),1.97(s,3H),1.75(m,4H),	209.2

【 0 4 9 4 】

10

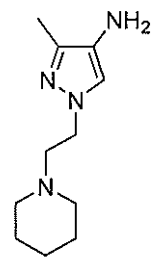
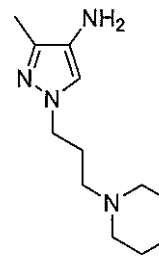
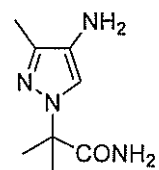
20

30

40

50

【表 E - 1 2】

E67		I(B)	79	6.95(s,1H),3.91(t,J=6.8 Hz,2H),3.64(brs,2H),2.52(t,J=6.4 Hz,2H),2.33(m,4H),1.96(s,3H),1.44(m,4H),1.35(m,2H),	209.5
E68		I(B)	90	6.91(s,1H),3.82(t,J=6.8 Hz,2H),3.55(brs,2H),2.32(m,4H),2.13(m,2H),1.97(s,3H),1.77(m,2H),1.46(m,4H),1.35(br s,2H),	223.5
E69		I(B)	99	NMRなし	183.2

10

20

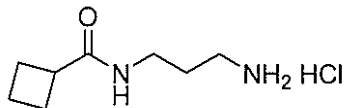
【0495】

カップリング方法 J (A) および Boc 基の脱保護:

中間体 F 1: N-(3-アミノプロピル)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【0496】

【化123】



30

【0497】

【000310】 EtOAc (100 mL) 中のtert-ブチル (3-アミノプロピル) カルバメート (5.0 g、29 mmol) の溶液を、飽和 NaHCO₃ (水溶液) (100 mL) で処理し、二相性混合物をシクロブタンカルボニルクロリド (3.6 mL、32 mmol) で滴加して処理し、室温で18時間攪拌した。混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、白色固体としてtert-ブチル (3-(シクロブタンカルボキサミド) プロピル) カルバメート (5.6 g、収率76%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7.57 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.85–3.00 (m, 5H), 2.04–2.12 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69–1.76 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 279.2 (M+H⁺)。

40

【0498】

【000311】 MeOH (100 mL) 中のtert-ブチル (3-(シクロブタンカルボキサミド) プロピル) カルバメート (5.6 g、0.022 mol) の溶液を、1,4-ジオキサン中の4N HCl (27 mL、0.11 mol) で部分ずつ処理し、室温で3時間攪拌した。溶液を濃縮乾固させ、MeOH中に再懸濁し、再び濃縮して (これを2回行った)、白色固体としてN-(3-アミノプロピル)シクロブタンカルボキサ

50

ミド塩酸塩（4.7 g、収率100%）を得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz）： δ 7.96（brs, 3H）, 7.87（brm, 1H）, 3.09（m, 2H）, 2.96（m, 1H）, 2.74（m, 2H）, 2.13（m, 2H）, 1.5–2.0（m, 6H）；MS（ESI） m/z ：140.2（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

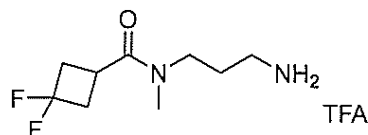
【0499】

カップリング方法J（B）およびBoc基の脱保護：

中間体F2：N-（3-アミノプロピル）-3,3-ジフルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミドTFA塩

【0500】

【化124】



【0501】

【000312】 DCM（5 mL）中の3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸（0.27 g、2.0 mmol）およびDIEA（1.6 mL、9.0 mmol）の溶液を、HOBt（0.52 g、2.7 mmol）で処理し、続いてEDC（0.52 g、2.7 mmol）で処理し、室温で5分間撹拌した。DCM（5 mL）中のtert-ブチル（3-（メチルアミノ）プロピル）カルバメート（0.34 g、1.8 mmol）の溶液を加え、混合物を室温で15時間撹拌した。混合物を、塩水（30 mL）でクエンチし、DCM（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～10%のMeOH/DCM、15 CV）により精製して、tert-ブチル（3-（3,3-ジフルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド）プロピル）カルバメート（0.54 g、収率98%）を得、これをDCM（6 mL）中に溶解して処理した後、TFA（0.18 mL）で処理した。溶液を室温で3時間撹拌し、次いで濃縮して、N-（3-アミノプロピル）-3,3-ジフルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミドTFA塩（収率100%）を得た。

【0502】

【000313】 上記の一般的方法Jを使用して、下記の表Fの中間体を調製した。

【0503】

10

20

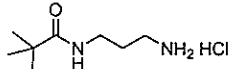
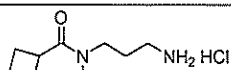
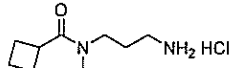
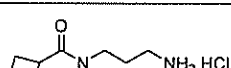
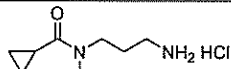
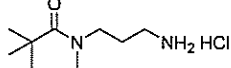
30

40

50

【表 F】

表 F.

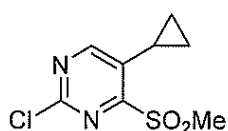
実施例	中間体	方法	収率(%)	¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,500MHz)	LC-MS(m/z:M+H ⁺)
F2		J(A)	86	7.71(m,3H),7.45(m,1H),3.10(m,2H),3.01(m,2H),2.51(m,2H),1.08(s,9H).	159.4
F3		J(A)	86	8.05(brs,1H),7.92(brs,2H),3.10-3.3(m,3H),2.84(s,3H),2.61(m,2H),2.0-2.15(m,4H),1.87(m,1H),1.67(m,3H).	171.2
F4		J(A)		8.05(brs,1H),7.91(brs,2H),3.10-3.3(m,5H),2.67(m,2H),2.0-2.2(m,4H),1.85(m,1H),1.67(m,3H),1.07(t,J=7.0 Hz,3H).	168.2
F5		J(A)		7.94(brs,3H),4.90(brs,1H),3.61-3.69(m,1H),3.30(t,J=6.9 Hz,2H),2.69(m,2H),2.58(m,1H),2.06-2.18(m,4H),1.85-1.97(m,1H),1.71-1.77(m,3H),0.80(m,2H),0.67(m,2H).	197.2
F6		J(A)	85	NMRなし	157.2
F7		J(A)	86	NMRなし	173.2

【0504】

実施例 L1：2-クロロ-5-シクロプロピル-4-(メチルスルホニル)ピリミジン

【0505】

【化125】



【0506】

【000314】 トルエン：H₂O（9：1）（650mL）中の5-ブロモ-2-クロロ-6-(メチルチオ)ピリミジン（25.0g、105mmol）およびシクロプロピルボロン酸（13.7g、158mmol）の懸濁液をK₃PO₄（66.7g、315mmol）で処理した。反応混合物を、窒素で20分間パージし、次いでトリシクロヘキシルホスフィン（5.9g、21mmol）およびPd(OAc)₂（2.35g、10.50mmol）を添加した。反応混合物を、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を、水（200mL）で希釈し、EtOAc（3×300mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水（200mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～10%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、黄色油として2-クロロ-5-シクロプロピル-4-(メチルチオ)ピリミジン（14.0g、収率66%）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 7.92（s, 1H）, 2.58（s, 3H）, 1.67（m, 1H）, 1.03（m, 2H）, 0.67（m, 2H）、MS（ESI）m/z：20

1. 0 (M+H⁺)。

【0507】

【000315】 0℃でのDCM (60 mL) 中の2-クロロ-5-シクロプロピル-6-(メチルチオ)ピリミジン (4.0 g、20 mmol) の溶液を、m-CPBA (4.8 g、28 mmol) で処理した。反応混合物を、室温に加温し、3時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×40 mL) で洗浄した。有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として2-クロロ-5-シクロプロピル-6-(メチルスルホニル)ピリミジン (3.6 g、収率86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 0.93 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 217.0 (M+H⁺)。

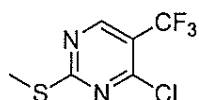
10

【0508】

実施例 L2: 4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン

【0509】

【化126】



20

【0510】

【000316】 ジエチルエーテル (2 L) 中の2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (100 g、0.46 mol) の溶液を、0℃でZnCl₂ (エーテル中1.0N) (555 mL、0.56 mol) で滴下して処理し、反応混合物を2時間攪拌した。ナトリウムチオメトキシド (49 g、0.94 mol) を0℃で添加し、反応混合物を室温に加温し、48時間攪拌した。反応混合物を、氷水浴下で2N HCl でクエンチし、次いで溶液をEt₂O (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、35℃で減圧下で濃縮して、無色液体として4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (100 g、収率95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。

30

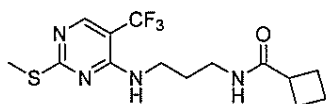
【0511】

一般的方法 K: 置換反応

中間体 K20: N-(3-((2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド

【0512】

【化127】



40

【0513】

【000317】 DMF (10 mL) 中の4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (L2, 0.50 g、2.1 mmol) の溶液を0℃に冷却し、DMF (10 mL) 中のN-(3-アミノプロピル)シクロブタンカルボキサミドHCl塩 (F1, 0.50 g、2.4 mmol) およびDIEA (1.1 mL、6.4 mmol) の懸濁液で処理し、室温までゆっくりと加熱し、18時間攪拌した。混合物を濃縮乾燥させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15~40%のEtOAc/ヘキサン、20 CV) により精製して、白色固体としてN-(3-((2-(メチルチ

50

オ) -5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド(0.52 g、収率70%)を得た。MS(ESI) m/z : 349.2 ($M+H^+$)。

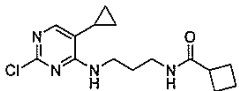
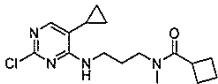
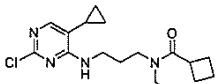
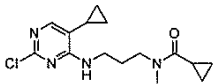
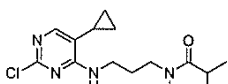
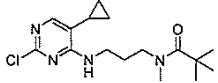
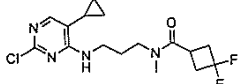
【0514】

【000318】 上記の一般的方法Kを使用して、下記の表Gの中間体を調製した。

【0515】

【表G-1】

表G

実施例 番号	中間体	収率(%)	NMR ^1H NMR(DMSO- d_6 , 500MHz)	LC-MS(m/z : $M+H^+$)
K1		52	7.69(s, 2H), 7.45(brs, 1H), 3.37(m, 2H), 3.09(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.10(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.88(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.64(m, 2H), 1.52(m, 1H), 0.89(m, 2H), 0.54(m, 2H).	309.2
K2		72	NMR データなし	323.2
K3		83	7.69(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.46-7.52(m, 1H), 3.13-3.40(m, 7H), 2.03-2.18(m, 3H), 1.66-1.95(m, 5H), 1.48-1.56(m, 1H), 1.02(m, 3H), 0.89(m, 2H), 0.56(m, 2H).	337.2
K4		87	7.68(s, 1H), 7.39-7.48(m, 1H), 3.53(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.27-3.43(m, 3H), 2.82-3.12(m, 3H), 1.83-1.92(m, 2H), 1.69(m, 1H), 1.48(m, 1H), 0.86(m, 2H), 0.70(d, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.67(m, 1H), 0.61(m, 1H), 0.53(m, 2H).	309.2
K5		60	7.69(s, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 3.27-3.41(m, 4H), 2.70-3.00(m, 4H), 1.67-1.87(m, 2H), 1.51(m, 1H), 0.91-1.00(m, 6H), 0.89(m, 2H), 0.54(m, 2H).	311.2
K6		93	7.69(s, 1H), 7.46-7.51(m, 1H), 3.32-3.38(m, 4H), 2.98(s, 3H), 1.72-1.78(m, 2H), 1.47-1.52(m, 1H), 1.17(s, 9H), 0.86-0.90(m, 2H), 0.53-0.56(m, 2H).	325.2
K7		92	NMR データなし	359.2

【0516】

10

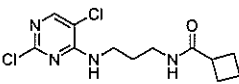
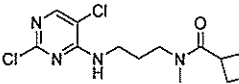
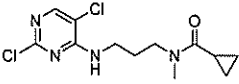
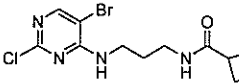
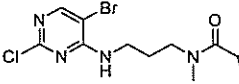
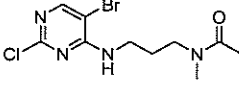
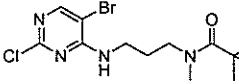
20

30

40

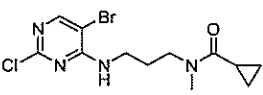
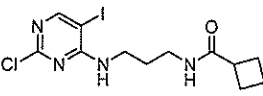
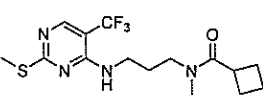
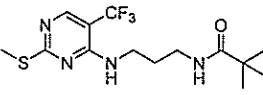
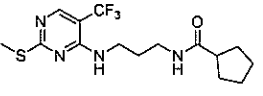
50

【表 G - 2】

K8		56	8.14(s,1H),7.90(t,J=5.7 Hz,1H),7.65(t,J=5.7 Hz,1H),3.34(q,J=6.5 Hz,2H),3.05(q,J=6.4 Hz,2H),2.96(p,J=8.4 Hz,1H),2.06-2.14(m,2H),1.99(m,2H),1.81-1.90(m,1H),1.73(m,1H),1.63(m,2H)。	303.2
K9		81	8.05(s,1H),7.26(brs,1H),3.46(m,4H),3.31(m,1H),3.02(s,3H),2.32(m,2H),2.19(m,2H),1.97(m,1H),1.80(m,1H),1.68(m,2H)。	317.2
K10		90	NMR データなし	303.2
K11		71	8.23(s,1H),7.73(brs,1H),7.67(brs,1H),3.33(m,2H),3.05(m,2H),2.10(m,2H),2.01(m,3H),1.90(m,1H),1.73(m,1H),1.62(m,2H)。	347.
K12		63	8.18(s,1H),5.99(brs,1H),3.67(t,J=6.8 Hz,2H),3.34(s,3H),3.26(m,2H),3.06(m,1H),2.31(m,2H),2.15(m,2H),1.97(m,1H),1.95(m,3H)。	361.2 363.2
K13			8.23(s,1H),7.68(m,1H),3.34(m,4H),3.02(s,3H),2.86(m,1H),1.64(m,2H),1.01(d,J=6.7 Hz,6H)。	349.2 359.2
K14		82	NMRなし	363.2 365.2

【 0 5 1 7 】

【表 G - 3】

K15		80	NMRなし	347.0 349.0
K16		58	8.31(s,1H),7.67(bris,1H),7.39(t,J=5.2 Hz,1H),3.34(m,2H),3.04(m,2H),2.95(m,1H),2.11(m,2H),2.01(m,2H),1.87(m,1H),1.74(m,1H),1.60(t,J=6.6 Hz,2H)。	395.2
K17		100	NMR なし	363.2
K18		33	8.25(s,1H),7.49(bris,2H),3.42(m,2H),3.07(m,2H),2.47(s,3H),1.65(t,J=6.64 Hz,2H),1.08(s,9H)。	351.3
K19		36	8.24(s,1H),7.77(t,J=5.2 Hz,1H),7.53(t,J=4.8 Hz,1H),3.42(m,2H),3.05(m,2H),2.50(m,1H),2.46(s,3H),1.73(m,2H),1.63(m,6H),1.49(m,2H)。	363.4

10

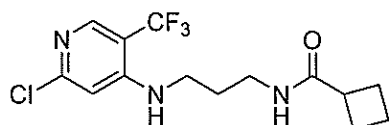
20

【0518】

中間体 K 2 1 の調製。N - (3 - ((2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド

【0519】

【化128】



30

【0520】

DCM (1 . 5 L) 中の tert - ブチル (3 - アミノプロピル) カルバメート (1 0 0 g 、 5 7 m m o l) の溶液を、トリエチルアミン (1 6 5 m L 、 1 1 5 m m o l) で処理した。混合物を 0 ° C に冷却し、シクロブタンカルボニルクロリド (6 8 g 、 5 7 m m o l) を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、水 (1 L) で希釈した。溶液を、DCM (2 × 1 L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水 (5 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として tert - ブチル (3 - (シクロブタンカルボキサミド) プロピル) カルバメート (1 4 0 g 、 収率 9 5 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : δ 7 . 6 0 (s , 1 H) , 6 . 7 (s , 1 H) , 3 . 0 7 (m , 2 H) , 2 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 8 9 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (m , 2 H) , 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 8 5 (m , 1 H) , 1 . 7 4 (m , 1 H) , 1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) ; MS (ESI) m / z : 2 5 7 . 4 (M + H⁺) 。

40

【0521】

DCM (1 . 4 L) 中の tert - ブチル (3 - (シクロブタンカルボキサミド) プロ

50

ピル) カルバメート (140 g、55 mmol) の溶液を、0℃で1、4-ジオキサン (426 mL) 中の4N HClで処理し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、HCl塩を得た。塩を、ジエチルエーテル (500 mL)、続いてペンタン (500 mL) で粉碎し、固体を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体としてN-(3-アミノプロピル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (105 g、収率99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (m, 3H), 7.90 (brs, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 3H)。

【0522】

トルエン (10 mL) 中の2-クロロ-4-ヨード-5-(トリフルオロメチル) ピリジン (1.0 g、3.2 mmol) およびN-(3-アミノプロピル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (0.68 g、3.58 mmol) の溶液を、Cs₂CO₃ (2.6 g、8.1 mmol) で処理し、混合物は室温で加えられた。反応混合物を、窒素ガスで15分間パージし、次いでPdCl₂(dppf) DCM複合体 (0.26 g、0.32 mmol) を添加した。反応混合物を、80℃で16時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~3%のDCM/MeOH、15 CV) により精製して、黄色固体としてN-(3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド (0.2 g、収率18%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 6.9 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H⁺)。

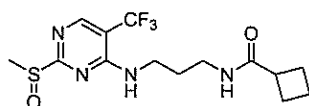
【0523】

一般的方法M: 酸化

中間体M1: N-(3-(2-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド

【0524】

【化129】



【0525】

【000319】 DCM (4.3 mL) 中のN-(3-(2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド (K20、0.30 g、0.86 mmol) の溶液を0℃に冷却し、mCPBA (0.23 g、1.0 mmol) で処理し、冷却浴の有効性切れに合わせて室温まで加温させた。混合物を、室温で3時間攪拌した (スルホキシド (主要) およびスルホン (少量) の混合物が、約9:1で存在した)。混合物を、飽和NaHCO₃でクエンチし、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃色乾固して、N-(3-(2-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド (0.314 g、収率100%) を無色油として得、これは静置すると固体化した。MS (ESI) m/z: 365.2 (M+H⁺)。

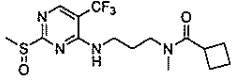
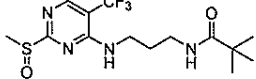
【0526】

【000320】 上記の一般的方法Mを使用して、下記の表Hの中間体を調製した。

【0527】

【表H】

表H

実施例番号	中間体	収率(%)	NMR ¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,500 MHz)	LC-MS(m/z :M+H ⁺)
M2		61	NMR なし	379.2
M3		96	8.63(s,1H),8.03(brs,1H),7.55(t,J=5.2 Hz,1H),3.47(d,J=5.8 Hz,2H),3.05(m,2H),2.83(s,3H),1.67(m,2 H),1.09(s,9H)。	367.3

10

【0528】

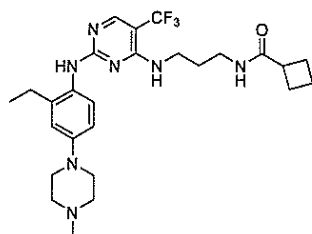
一般的方法N：置換反応A：

実施例1：N-（3-（（2-（（2-エチル-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）シクロブタンカルボキサミド

20

【0529】

【化130】



30

【0530】

【000321】 DMF（1.2mL）中の、2-エチル-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）アニリン（E11、0.053g、0.24mmol）、N-（3-（（2-（メチルスルフィニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）シクロブタンカルボキサミド（M1、0.088g、0.24mol）およびいくつかの3Åの分子ふるいの混合物を、1,4-ジオキサン（0.060mL、0.24mmol）中の4N HClで処理し、しっかりと蓋をして、80℃で15時間加熱した。混合物を室温に冷却し、高真空下で濃縮乾固させた。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（3～10%のMeOH／DCM、11CV）により精製して、淡色固体としてN-（3-（（2-（（2-エチル-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）シクロブタンカルボキサミド（0.068g、収率54%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.60（s, 1H）, 8.02（s, 1H）, 7.57（brs, 1H）, 7.13（d, J=7.6 Hz, 1H）, 6.90（t, 1H）, 6.77（d, J=2.3 Hz, 1H）, 6.73（dd, J=2.8 および J=8.8 Hz, 1H）, 3.26（m, 2H）, 3.10（brs, 4H）, 2.93（m, 3H）, 2.55（m, 2H）, 2.45（brs, 4H）, 2.25（s, 3H）, 2.11（q, 2H）, 2.00（m, 2H）, 1.88（m, 1H）, 1.75（m, 1H）, 1.54（brs, 2H）, 1.07（t, J=7.6 Hz, 3

40

50

H) ; MS (ESI) m/z : 520.3 ($M+H^+$)。

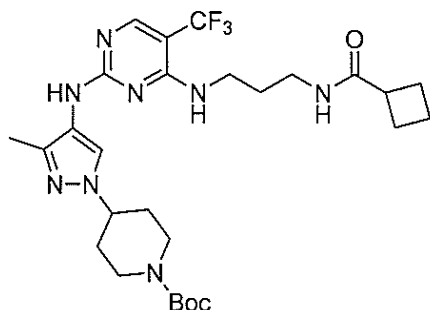
【0531】

一般的方法O：置換反応B

実施例N-Boc-21：N-(3-((2-((3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド

【0532】

【化131】



10

【0533】

【000322】 無水DMF (1.7 mL) 中のtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (E44、0.097 g、0.35 mol) およびN-(3-((2-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド (M1、0.13 g、0.35 mol) の混合物を、数個の分子ふるいで処理した後、1,4-ジオキサン中の4N HCl (0.086 mL、0.35 mmol) で処理し、しっかりと蓋をして、80℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで溶媒を高真空下で除去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2~7%のMeOH/DCM、18 CV) により精製して、淡緑色の非結晶性固体としてtert-ブチル4-(4-((4-((3-(シクロブタンカルボキサミド)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.16 g、収率81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.93 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.63 (brm, 1H), 7.06 (brm, 1H), 4.20 (brm, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.6-3.0 (m, 7H), 1.5-2.2 (m, 12H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 581.4 ($M+H^+$)。

20

30

【0534】

一般的方法P：Boc基の脱保護

実施例21. N-(3-((2-((3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド

40

【0535】

50

CC1=CN(C=C1N2CCNCC2)NC3=NC(=NC(=C3)N)N(C4=CC=CC=C4C(F)(F)F)NCCNC(=O)C5CCC5

10

20

一般的方法Q：還元的アルキル化：

30

【化 1 3 3】

CC(C)N1CCCN(C1)c2nc(C)c3nc(NC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F)nn3

40

50

HCO₃ 溶液で希釈し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4~15% (10% NH₄OH/MeOH)/DCM、25 CV) により精製して、白色固体としてN-(3-((2-((1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド (0.028 g、収率50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.61-2.98 (m, 6H), 2.22 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.04-2.09 (m, 5H), 1.67-2.03 (m, 9H), 1.55-1.66 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 523.4 (M+H⁺) 。

【0540】

【000325】 上記一般的方法N、O、PおよびQを使用して、表Iの以下の化合物を調製した。

【0541】

10

20

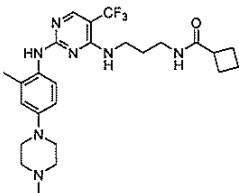
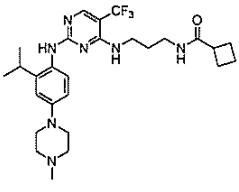
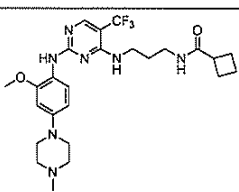
30

40

50

【表 I - 1】

表 I.

実施例番号	生成物	方法	収率(%)	NMR ¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,500MHz)	LC-MS(m/z:(M+ H ⁺)
2		N	22	8.29(s,1H),8.03(s,1H),7.28(bris,1H),7.23(d,J=8.6 Hz,1H),6.78(d,J=2.4 Hz,1H),6.73(d,J=2.6 Hz,J=8.6 Hz,1H),6.62(t,J=5.6 Hz,1H),3.30(q,2H),3.15(bris,4 H),3.01(m,2H),2.93(m,1H),2.58(bris,4H),2.32(s,3H),2.16(s,3 H),2.11(m,2H),1.99(m,2H),1.88(m,1H),1.78(m,1H),1.59(m,2 H).	506.4
3		N	24	8.90(s,1H),7.99(s,1H),7.56(bris,1H),7.02(d,J=8.0 Hz,1H),6.88(t,J=5.4 Hz,1H),6.80(d,J=2.3 Hz,1H),6.71(dd,J=2.3 and 8.6 Hz,1H),3.16(m,2H),3.09(bris,6 H),2.94(m,2H),2.45(m,4H),2.21(s,3H),2.10(m,2H),1.99(m,2 H),1.84(m,1H),1.74(m,1H),1.51(bris,2H),1.09(d,J=6.8 Hz,6H).	534.5
4		N	15	8.08(s,1H),7.82(d,J=8.8 Hz,1H),7.72(s,1H),7.34(bris,1 H),6.77(t,1H),6.63(d,J=2.4 Hz,1H),6.51(dd,J=2.4 および 8.8 Hz,1H),3.83(s,3H),3.40(m,2H),3.18(bris,4H),3.08(m,2H),2.96(m,1H),2.63(bris,4H),2.36(s,3 H),2.12(m,2H),2.04(m,2H),1.88(m,1H),1.79(m,1H),1.68(m,2 H).	522.4

【 0 5 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 I - 2】

5		N	10	8.68(s,1H),8.02(s,1H),7.95(bris,1H),7.57(bris,1H),6.94(t,J=5.2 Hz,1H),6.69(s,1H),3.42(t,J=4.36 Hz,4H),3.31(m,1H),2.95(m,4H),2.38(t,J=4.7 Hz,4H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),2.07(m,2H),1.98(m,2H),1.84(m,1H),1.74(m,1H),1.53(bris,2H).	507.4
6		N	22	8.71(s,1H),8.03(s,1H),7.99(bris,1H),7.57(bris,1H),6.95(t,1H),6.71(s,1H),3.69(t,J=4.4 Hz,4H),3.38(t,J=4.4 Hz,4H),3.17(m,2H),2.95(m,3H),2.12(s,3H),2.10(m,2H),1.99(m,2H),1.84(m,1H),1.74(m,1H),1.53(bris,2H).	494.4
7		O	60	11.25(bris,1H),10.06(s,1H),8.60(s,1H),7.77(s,1H),7.34(bris,1H),6.91-6.94(m,2H),3.86(d,J=9.9 Hz,2H),3.48(d,J=9.0 Hz,2H),3.22(bris,5H),2.96-3.00(m,3H),2.80(d,J=4.5 Hz,3H),2.55-2.59(m,2H),2.07-2.15(m,2H),1.97-2.03(m,2H),1.82-1.91(m,2H),1.71-1.77(m,2H),1.61(bris,2H),1.13(t,J=7.5 Hz,3H).	530.2 532.2
8		O	23	8.10(s,1H),7.79(s,1H),7.58(bris,1H),7.05(d,J=8.4 Hz,1H),6.74(m,3H),3.23(m,2H),3.02(m,10H),2.60(m,2H),2.32(bris,3H),2.10(m,2H),1.98(m,2H),1.86(m,1H),1.73(m,1H),1.54(t,J=6.0 Hz,2H),1.09(d,J=6.6 Hz,6H).	544.2

【 0 5 4 3 】

10

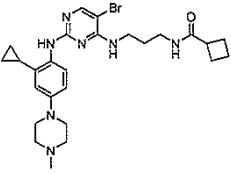
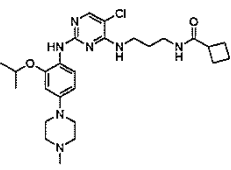
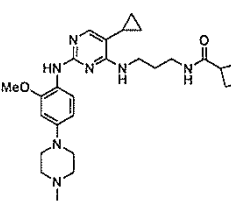
20

30

40

50

【表 I - 3】

9		O	30	11.20(brs,1H),10.05(brs,1H),8.58(s,1H),7.76(s,1H),7.34-7.41(br m,1H),6.86(dd,J=8.8 および 2.7 Hz,1H),6.56(d,J=2.7 Hz,1H),3.83(d,J=9.1 Hz,2H),3.44(d,J=8.0 Hz,2H),3.30 brs,1H),3.11(d,J=8.5 Hz,5H),2.95-3.01(m,4H),2.78(d,J=4.3Hz,3H),2.04-2.12(m,2H),1.94-2.00(m,2H),1.84-1.90(m,2H),1.69-1.75(m,1H),1.61(brs,2H),0.89(d,J=8.0 Hz,2H),0.68(d,J=5.3 Hz,2H)。	542.2 544.2
10		O	22	8.02(d,J=8.8 Hz,1H),7.86(s,1H),7.65(t,J=5.3 Hz,1H),7.32(s,1H),7.19(t,J=5.3 Hz,1H),6.63(brs,1H),6.49(dd,J=2.0 および 8.8 Hz,1H),4.64(m,1H),3.37(m,2H),3.08(brs,4H),2.95(m,1H),2.50(m,6H),2.26(s,3H),2.09(m,2H),1.97(m,2H),1.84(m,1H),1.70(m,3H),1.27(d,J=6.0 Hz,6H)。	516.5
11		O	20	8.12(d,J=8.8 Hz,1H),7.65(t,J=4.8 Hz,1H),7.54(s,1H),7.11(brs,1H),6.81(brs,1H),6.61(s,1H),6.45(dd,J=8.8 および 2.4 Hz,1H),3.83(s,3H),3.38(m,4H),3.12(m,6H),2.96(t,J=8.4 Hz,2H),2.25(s,3H),2.11(m,2H),1.99(m,2H),1.86(m,1H),1.68(m,4H),1.44(m,1H),0.82(m,2H),0.43(m,2H)。	494.2

【 0 5 4 4 】

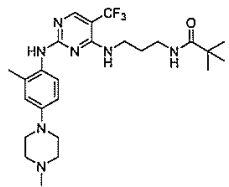
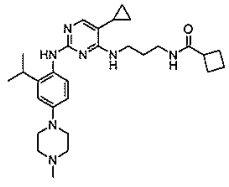
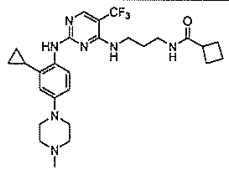
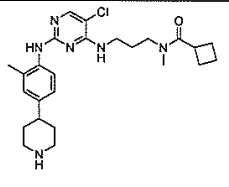
10

20

30

40

【表 I - 4】

12		N	32	8.59(s,1H),8.03(s,1H),7.43(s,1H),7.18(brs,1H),6.92(brs,1H),6.77(s,1H),6.72(d,J=8.6 Hz,1H),3.27(brs,2H),3.08(m,4H),3.02(m,2H),2.45(s,4H),2.22(s,3H),2.14(s,3H),1.56(brs,2H),1.08(s,9H)。	508.4
13		O	17	7.78(brs,1H),7.61(m,1H),7.40(s,1H),7.14(d,J=8.6 Hz,1H),6.78(m,1H),6.70(m,2H),3.33(m,2H),3.05(m,6H),3.08(t,J=8.4 Hz および 16.9 Hz,1H),2.53(m,4H),2.30(m,3H),2.11(m,2H),2.00(m,2H),1.88(m,1H),1.74(m,2H),1.59(t,J=6.5 Hz および 13.1 Hz,2H),1.40(m,1H),1.10(d,J=6.8 Hz,6H),0.79(m,2H),0.40(m,2H)。	506.31
14		N	51	8.54(s,1H),8.03(s,1H),7.56(s,1H),7.28(brs,1H),6.93(s,1H),6.71(d,J=8.8 Hz,1H),6.43(s,1H),3.20-3.29(m,2H),3.08(s,4H),2.91-2.99(m,3H),2.50-2.60(m,4H),2.26(s,3H),2.05-2.13(m,2H),1.82-2.00(m,4H),1.73(m,1H),1.55(s,2H),0.81(d,J=8.2 Hz,2H),0.56(m,2H)。	532.3
15		O & P	33	8.30(s,1H),7.80(s,1H),7.42-7.50(m,1H),7.07(m,1H),7.00(s,1H),6.97(m,1H),3.13-3.21(m,6H),3.08-3.12(m,1H),2.89(t,J=12.4 Hz,2H),2.78(s,3H),2.71(brm,1H),2.18(s,3H),2.05-2.16(m,3H),1.82-1.96(m,3H),1.60-1.78(brm,6H)。	471.4

【 0 5 4 5 】

10

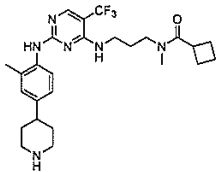
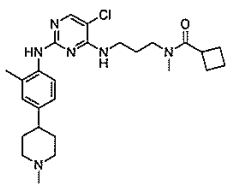
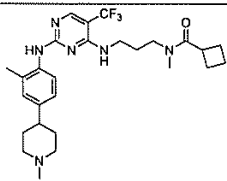
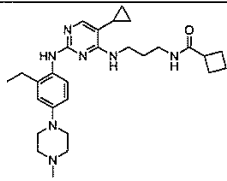
20

30

40

50

【表 I - 5】

16		N & P	38	8.75(s,1H),8.32(s,1H),8.06(s,1H),7.32-7.38(m,1H),7.04(s,1H),7.00(m,1H),3.18-3.32(m,7H),2.86(t,J=12.4 Hz,2H),2.70(m,1H),2.76(s,3H),2.18(s,3H),2.03-2.14(m,3H),1.79-1.92(m,3H),1.56-1.78(brm,6H)。	505.4
17		O	59	8.17(s,1H),7.80(s,1H),7.38-7.42(m,1H),7.07-7.11(m,1H),7.03(s,1H),6.98(d,J=8.4 Hz,1H),3.15-3.33(m,6H),3.07-3.12(m,1H),2.98-3.03(m,2H),2.78(s,3H),2.42-2.50(brm,1H),2.34(s,3H),2.22-2.28(m,2H),2.17(s,3H),2.04-2.15(m,4H),1.84-1.95(m,1H),1.60-1.80(brm,5H)。	485.4
18		N	82	8.73(s,1H),8.06(s,1H),7.33(m,1H),7.05(s,1H),6.95-7.03(m,2H),3.18-3.32(m,3H),3.05(m,2H),2.76(s,3H),2.38(s,3H),2.33(t,J=12.0 Hz,2H),2.17(s,3H),2.03-2.14(m,4H),1.85-1.93(m,1H),1.56-1.78(brm,6H)。	519.4
19		O	65	9.63(s,1H),8.42(s,1H),7.83(s,1H),7.47(bris,1H),7.33(s,1H),6.88(m,2H),3.55(bris,1H),3.45(bris,2H),3.32(brm,4H),3.26(brm,4H),2.93-3.04(m,3H),2.76(s,3H),2.55(m,2H),2.05-2.13(m,2H),1.97(m,2H),1.85(m,1H),1.72(m,1H),1.61(t,J=7.4 Hz,2H),1.49-1.54(m,1H),1.10(t,J=7.4 Hz,3H),0.85(m,2H),0.53(t,J=5.2 Hz,2H)。	492.4

【 0 5 4 6 】

10

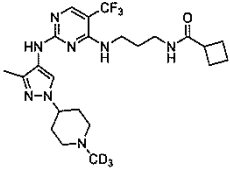
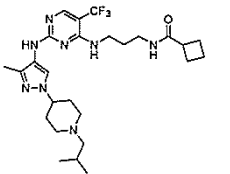
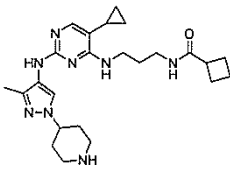
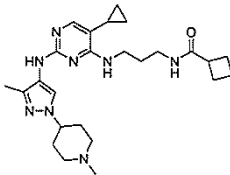
20

30

40

50

【表 I - 6】

20		N	22	8.92(brs,1H),8.08(s,1H),7.86(s,1H),7.63(s,1H),7.04(brs,1H),3.96(s,1H),3.37(s,2H),3.03(s,2H),2.95(t,J=8.0 Hz,1H),2.82(d,J=10.8 Hz,2H),2.11(m,5H),2.00(m,4H),1.91(m,4H),1.80(m,2H),1.62(t,J=6.7 Hz,2H).	498.5
23		N,P & Q	55	8.92(s,1H),8.08(s,1H),7.86(s,1H),7.63(s,1H),7.04(s,1H),3.97(brs,1H),3.36(brs,2H),2.83-3.01(m,5H),1.78-2.17(m,16H),1.66-1.78(m,2H),1.55-1.65(m,2H),0.84(d,J=6.4 Hz,6H).	537.4
24		O & P	22	8.86(d,J=8.4 Hz,1H),7.83(brs,1H),7.66(t,J=5.4 Hz,1H),7.52(s,1H),6.65(t,J=6.0 Hz,1H),4.01(m,1H),3.41(m,2H),3.13(m,2H),2.96(m,4H),2.55(m,1H),2.10(m,4H),1.97(m,3H),1.90(m,3H),1.77(m,5H),1.42(m,1H),0.80(m,2H),0.41(m,2H).	453.1
25		O	8	7.87(brs,1H),7.84(s,1H),7.64(t,J=5.6 Hz,1H),7.52(s,1H),6.65(t,J=6.0 Hz,1H),4.01(m,1H),3.93(m,1H),3.39(m,2H),3.09(dd,J=12.8 および 6.0 Hz,2H),2.96(m,1H),2.79(m,2H),2.17(s,3H),2.13(m,4H),2.02(m,4H),1.93(m,5H),1.78(m,1H),1.66(m,2H),1.42(m,1H),0.78(m,2H),0.40(m,2H).	467.2

【 0 5 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 I - 7】

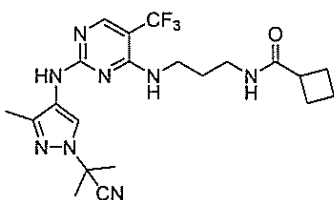
26		N	54	9.02(s,1H),8.10(s,1H),7.99(s,1H),7.63(s,1H),7.15(s,1H),7.06(s,1H),6.64(s,1H),3.38(s,2H),3.03(s,2H),2.96(m,1H),2.12(m,5H),1.99(m,2H),1.85(m,1H),1.72(m,1H),1.63(m,8H)。	483.2
27		O	38	8.28(brs,1H),7.81(m,2H),7.06(m,1H),3.95(m,1H),3.33(m,1H),3.19(m,2H),2.75(m,6H),2.18(s,3H),2.11(m,6H),2.00(m,2H),1.86(m,6H),1.78(m,2H),1.69(m,2H)。	475.3
28		N,P & Q	71	10.7(brs,1H),10.00(s,1H),8.39(s,1H),8.03(s,1H),7.85(brs,1H),4.41(brs,2H),3.58(s,3H),3.29(s,8H),2.82(s,6H),2.15(m,8H),1.74(s,2H),1.14(s,2H),0.79(s,2H)。	537.4
29		O	25	8.36(brs,1H),7.90(s,1H),7.80(s,1H),7.66(t,J=5.4 Hz,1H),6.88(brs,1H),3.93(m,1H),3.34(d,J=6.08 Hz,2H),3.05(d,J=6.2 Hz,2H),2.97(m,1H),2.80(d,J=11.0 Hz,2H),2.09(m,5H),1.98(m,4H),1.98(m,4H),1.80(m,2H),1.62(t,J=6.6 Hz,2H)。	508.4

【0548】

実施例30の調製：N-(3-((2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド

【0549】

【化134】



【0550】

【000326】 EtOAc中(40mL)の、N-(3-((2-((1-(1-

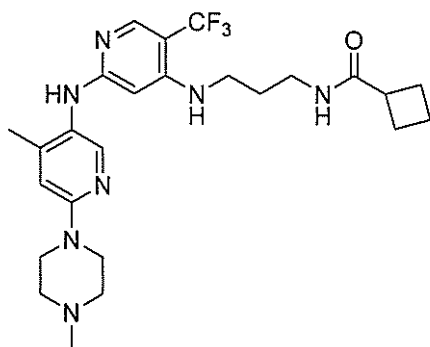
アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド(26、0.12g、0.25mmol)およびEtOAc中2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(0.317g、0.50mmol)の混合物を、TEA(60mg、0.60mmol)で処理した。反応混合物を、室温で24時間攪拌した。溶液を、飽和NaHCO₃溶液(40mL)でクエンチし、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)により精製して、N-(3-((2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド(0.036g、収率31%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.17(b r s, 1H), 8.14(s, 2H), 7.64(s, 1H), 7.21(b r s, 1H), 3.39(m, 2H), 3.03(s, 2H), 2.95(b r s, 1H), 2.17(s, 3H), 2.08(m, 2H), 1.95-2.00(m, 2H), 1.91(s, 6H), 1.85(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.62(s, 2H); MS(ESI) m/z: 465.2(M+H⁺)。

【0551】

実施例31の調製: N-(3-((2-((4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド。

【0552】

【化135】



【0553】

1,4-ジオキサン(10mL)中のN-(3-((2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド(K21、0.3g、0.89mmol)および4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(E39、0.2g、0.98mmol)の混合物を、室温でCs₂CO₃(0.58g、1.78mmol)で処理した。反応混合物を、窒素ガスで15分間パージし、次いでX-Phos(0.1g、0.17mmol)およびPd₂(dba)₃(0.081g、0.08mmol)を添加した。反応混合物を、90℃で16時間加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を、水(5mL)で希釈し、DCM(3×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~5%のDCM/MeOH、15CV)により精製して、褐色固体としてN-(3-((2-((4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-シクロブタンカルボキサミド(0.08g、収率19%)を得た。¹H NMR(400 MHz

z, DMSO-d₆): δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.92 (brs, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.44 (brs, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (brs, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 506.4 (M+H⁺).

【0554】

実施例31. ULK1.2の生化学的アッセイ

【000337】 ULK1キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用し、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938-1942）。アッセイを、384ウェルプレート（最終体積100μL）において、アッセイ緩衝液（100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.1%オクチルβ-D-グルコシド、0.002% (w/v) BSA、および0.002% Triton X-100）中の19nMのULK1（Eurofins CAT# 14-959）、0.25mg/mLのミエリン塩基性タンパク質、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。ULK1の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度1%DMSO）を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek）上で継続的にモニターした。反応速度を、2～3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism (GraphPad software) を使用して4つのパラメータのシグモイド曲線をデータに適合させることによって、計算した。

【0555】

ULK1タンパク質配列（N末端Hisタグ付き残基1～314、配列番号1）

MSYYHHHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMDPFFMEPEGRRGGTET
VGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHREKHDLEVAVKCKINK
KNLAKSQTL LGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYL
VMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLH
SKGIIHRDLKPQNILL SNPAGRRANPN SIRVKIADFGFAR
YLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTI
VYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKKNKTLVPTIPRETSAP
LRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPSVRKSPPV
PVPSYPSSGSGSSSSSSSTSHLAS

実施例32. ULK1.3の生化学的アッセイ

【000328】 ULK1キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用し、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938-1942）。アッセイを、384ウェルプレート（最終体積100μL）において、アッセイ緩衝液（100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.004% (w/v) BSA、および0.004% Triton X-100）中の0.1nMのULK1（Berylliumより）、0.075mMのペプチド基質（YANWLAAASLYLDGKKK（配列番号5））、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。ULK1の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度1%DMSO）を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモード

マイクロプレートリーダー（BioTek）上で連続的にモニターした。反応速度を、2～3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism（GraphPad software）のソフトウェアルーチンを使用して、計算した。

【0556】

ULK1タンパク質配列（残基1～283、配列番号2）

MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFVKGRHRAAHD
LEVAVKCKINKKNLAKSQTL LGKEIKILKELKHENIVALYD
FQEMANSVYL VMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQ
QIAGAMRL LHSKGI IHRDLKPQNI LLSNPAGR RANPN SIR
VKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDG
KADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNKTLV
PTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDA
SPS

10

実施例33. ULK2の生化学的アッセイ

【000329】 ULK2キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用して、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938-1942）。アッセイを、384ウェルプレート（最終体積100μL）において、アッセイ緩衝液（100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.1%オクチルβ-D-グルコシド、0.002%（w/v）BSA、および0.002% Triton X-100）中の9.7nMのULK2（Eurofins CAT#14-772）、0.25mg/mLのミエリン塩基性タンパク質、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。ULK2の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度1%DMSO）を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek）上で連続的にモニターした。反応速度を、2～3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism（GraphPad software）を使用して4つのパラメータのシグモイド曲線をデータに適合させることによって、計算した。

20

30

【0557】

ULK2タンパク質配列（N末端GSTおよびHisタグ付き残基1～306、配列番号3）

MSPILGYWKIKGLVQPTRL LLEYLEEKYE EHL YERDEGDK
WRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHN
MLGGCPKERA EISMLEGAVLDIRYGVSR IAYS KDFETLKV
DFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHP DFM L YDALD
VVL YMDPMCLDAFPKLVCFKKRIE AIPQIDKY LKSSKYIA
WPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVL FQGPEFMEVVGD FEYS
KRD LVGHGAFVVFVRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSK SQ
ILLGKEIKILKELQHENIVALYD VQELPNSVFLVMEYCNG
GDLADYLQAKGTLS EDTIRVFLHQIAAAMRILHSKGI IHR
DLKPQNI LLSYANRRKSSVSGIRIKIADFGFARYLHSNMM
AATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVG
KPPFQANSPQDLRMFY EKNRS LMP SIPRETSPYLANLLLG
LLQRNQKDRMDFEAF FSHPFLEQGPVKKSCPV PVP MYSGS

40

50

V S G S S C G S S P S C R F A S H H H H H

【0558】

【表1】

表1. 表Iの例示的化合物による

ULK1およびULK2キナーゼの生化学的活性の阻害

実施例(化合物)番号	ULK1.2	ULK1.3	ULK2.2
1	+		++
2	+		
3		+	++
4		++	++
5	+++		+++
6	++++		++++
7		++	+++
8		++	+++
9		++	+++
10		++++	++++
11	++++		
12	++		+++
13		++++	++++
14		+	+
15	+++		
16	+		++
17	+++		
18	+		
19		++++	++++
20	+		++
21	+		++
22	++		
23	+		++
24	+++		
25	+++		
26		++++	++++
27	+		++
28	+		++
29	++		
30		+++	++++
31	+++		

【0559】

【000330】 表1では、「+」は、1 nM超かつ25 nM以下のIC₅₀を指し、「++」は、25 nM超かつ100 nM以下のIC₅₀を指し、「+++」は、100 nM超かつ500 nM以下のIC₅₀を指し、「++++」は、500 nM超かつ20,000 nM未満のIC₅₀を指す。

【0560】

実施例34. ULKキナーゼ基質ATG13タンパク質の細胞阻害
 トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤で処理した後の変異KRAS A549細胞のpATG13レベル

【000331】 A549 (KRAS変異体) ヒト肺癌細胞 (6,000細胞/ウェ

10

20

30

40

50

ル)を、10%の特性評価されたウシ胎児血清 (Invitrogen、Carlsbad, CA)、100単位/mLのペニシリンG、および100 μ g/mLのストレプトマイシンが補充された50 μ Lの予め加温されたDMEM培地の入った384ウェルの組織培養処理プレートに添加し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する10 μ Lの培地をウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250nMであった。試験化合物の用量反応 (ウェル当たり0.6 μ L)を添加した。DMSO (0.6 μ L)を対照ウェルに加えた。プレートを軽く振ってウェルを混合し、次いで37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Gibco)で洗浄した。Haltホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤 (Pierce、Rockford, IL)ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2 (Sigma、St. Louis, MO)を含有するMPER溶解緩衝液 (Pierce、Rockford, IL)を用いて、4 $^{\circ}$ Cで10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0561】

【000332】 ホスホセリン318 ATG13 (pATG13)の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体 (Cell Signaling Cat #13273)を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液 (Biolegend Cat #421601)で洗浄した。次いで、ウェルをアッセイ希釈剤 (Biolegend Cat #421203)で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals Cat #600-401-C49)をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (Thermo Fisher Cat #21140)に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質 (Biolegend Cat #421101)を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレートを、450nmおよび540nm (バックグラウンド)での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450nmでの吸光度から540nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、%ATG13リン酸化を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC₅₀値を計算した。

【0562】

実施例35. トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤を用いた処理後の変異KRas MiaPaCa-2細胞のpATG13レベル

【000333】 MiaPaCa-2ヒト膵癌細胞 (10000細胞/ウェル)を、10%の特性評価されたウシ胎児血清 (Invitrogen、Carlsbad, CA)、100単位/mLペニシリンG、100 μ g/mLストレプトマイシン、および2.5%のウマ血清を補充した、50 μ Lの予め加温されたDMEM培地の入った384ウェル組織培養処理プレートに添加し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する10 μ Lの培地をウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250nMであった。試験化合物の用量反応 (ウェル当たり0.6 μ L)を添加した。DMSO (0.6 μ L)を対照ウェルに加えた。プレートを軽く振ってウェルを混合し、次いで37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Gibco)で洗浄した。Haltホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤 (Pierce、Rockford, IL)ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2 (Sigma、St

．Louis, MO) を含有するMPER溶解緩衝液 (Pierce、Rockford, IL) を用いて、4℃で10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0563】

【000334】 ホスホセリン318 ATG13 (pATG13) の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体 (Cell Signaling Cat #13273) を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4℃で一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液 (Biolegend Cat #421601) で洗浄した。次いで、ウェルをアッセイ希釈剤 (Biolegend Cat #421203) で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals Cat #600-401-C49) をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (Thermo Fisher Cat #21140) に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質 (Biolegend Cat #421101) を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレートを、450nmおよび540nm (バックグラウンド) での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450nmでの吸光度から540nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、%ATG13リン酸化を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC₅₀値を計算した。

【0564】

【表2】

表2. 表Iからの例示的化合物による
変異Ras細胞株におけるULKキナーゼの阻害

実施例(化合物) 番号	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA
1	++	+
2	++	
3	++	+
4	++	++
8	++	++
12	+++	++
14	+	+
16	++	
20	++	
21	++	
22	+++	
23	+	
28	+	

【0565】

【000335】 表2では、「+」は、10nM超かつ100nM以下のIC₅₀を指し、「++」は、100nM超かつ300nM以下のIC₅₀を指し、「+++」は、300nM超かつ600nM以下のIC₅₀を指す。

【0566】

実施例36. LRRK2の生化学的アッセイ（配列番号4）

【000336】 LRRK2キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用して、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938-1942）。アッセイを、384ウェルプレート（最終体積100 μ L）において、アッセイ緩衝液（100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.004%（w/v）BSA、および0.004% Triton X-100）中の26.4nMのLRRK2（Thermo Fisher）、0.1mMのペプチド基質（RLGRDKYKTLRQIRQ（配列番号6））、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。LRRK2の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度1%DMSO）を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek）上で継続的にモニターした。反応速度を、2～3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism（GraphPad software）のソフトウェアルーチンを使用して計算した。

【0567】

LRRK2タンパク質配列（残基970～2528、配列番号4）

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEELHYERDEGDK
WRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHN
MLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYS KDFETLKV
DFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALD
VVL YMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIA
WPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGTMHSD
SISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEH
LEKLELHQNALTSFPQQQLCETLKS LTHLDLHSNKFTSFPS
YLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDP TVKCP TLKQFNLSY
NQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSP LRLKELK
ILNLSKNHISSLSENFLEACP KVESFSARMNFLAAMPFLP
PSMTILKLSQNKFS CIPEAILNLPHLRSLDMSSNDIQYLP
GPAHWKSLNLRELLFSHNQISILDLSEKAYLWSRVEKLHL
SHNKLKEIPPEIGCLENLTSLDVSYNLELR SF PNEMGKLS
KIWDLP LDELHLNFD FKHIGCKAKDIIRFLQQRLKKAVPY
NRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATV GID
VKDWPIQIRDKRKRD LVLNVWDFAGREEFYSTHPHFM TQR
ALYLAVYDLSKGQAEVDAMKPWLFN I KARASSSPVILVGT
HLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFP AIRDYHFVNATE
ESDALAKLRKTIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEK
IILSERKNVP IEFVIDRKRLQLLVRENQLQLDENELPHA
VHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCK IMAQILT
VKVEGCPKHPKGIISRRDVEKF LSKKRKF PKNYMSQYFKL
LEKFQIALPIGEEYLLVPSSLS DHRPVIELPHCENSEI I I
RLYEMPYFPMGFWSRLINRLLEISPYMLS GRERALRPNRM
YWRQGIYLNWSPEAYCLVGSEVL DNHPESFLKITVPSCRK
GCILLGQVVDHIDS LME EWFPGLLEIDICGEGETLLKKWA
LYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPQPRLT IPI
SQIAPDLILADLPRNIMLNNDELEFEQAPEFLLGDGSFGS

VYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQELVVLCHLHHPSSL
ISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRTLQH
RIALHVADGLRYLHSAMIYRDLKPHNVLLFTLYPNAAII
AKIADYGIAQYCCRMGIKTSEGTGPFRAPEVARGNVIYNQ
QADVYSFGLLLYDILTGTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKL
PDPVKEYGCAPWPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQVFDIL
NSAELVCLTRRILLPKNVIVECMVATHHNSRNASIWLGCG
HTDRGQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRI LCLALVHLPVEKE
SWIVSGTQSGTLLVINTEDEGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNS
FSKQSKQKNFLLVGTADGKLAI FEDKTVKLGGAAPLKILN
IGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTI
QKLIETRTSQLFSYAAFSDSNIIITVVVD TALYIAKQNSPV
VEVWDKKTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENKESKHKMSYSG
RVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFC
NSVRVMMTAQLGSLKNVMLVLGYNRKNTEGTQKQKEIQSC
LTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEKMRRTSVE
[0568]

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 表 1 に示される例示的化合物による LRRK2 キナーゼ活性の阻害。

実施例 (化合物) 番号	LRRK2
2	+
3	+
4	+
5	++++
6	+++
7	++
8	++++
9	++
10	++
11	++++
12	++
13	++++
14	++
15	+
16	+
17	+
18	+
19	++++
20	++
21	+
22	+
23	+
24	++++
25	++++
26	+
27	+
28	+
29	++
30	+

10

20

30

【0569】

【000337】 表 3 では、「+」は、1 nM 超かつ 100 nM 以下の IC₅₀ を指し、「++」は、100 nM 超かつ 300 nM 以下の IC₅₀ を指し、「+++」は、300 nM 超かつ 600 nM 以下の IC₅₀ を指し、「++++」は、600 nM 超かつ 2000 nM 未満の IC₅₀ を指す。

40

【0570】

実施例 37. 膵管腺癌 (PDAC) における ULK 阻害剤のインビトロおよびインビボでの評価

【000338】 ULK 阻害剤は、PDAC フラックスアッセイで評価され、Trp 53^{lox/+}、LSL-Kras^{G12D}、Rosa-rtTA^{LSL}、p48Cre⁺ の原発腫瘍に由来する細胞を含む、複数の PDAC 細胞株のパネルにおける化合物の IC₅₀ は、トラメチニブの非存在下または存在下で、クローン原性 2D アッセイおよび 3D オルガノイドアッセイを使用して決定される。

50

は、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、B、D、 NR^6R^9 、 $NR^6-(C(R^{10})_2)_p-NR^6R^9$ 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 、およびCNからなる群から選択され、

Bは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するN-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Bは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

Dは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

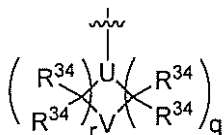
R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

R^L は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【化 a 2】



からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

Uは、Nまたは CR^{13} であり、

Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

rは、0、1、または2であり、

q は、1、2、または3であり、

R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{13} は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、

R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

L は、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、

h は、1、2、または3であり、

m は、0、1、2、または3であり、

n は、2、3、または4であり、

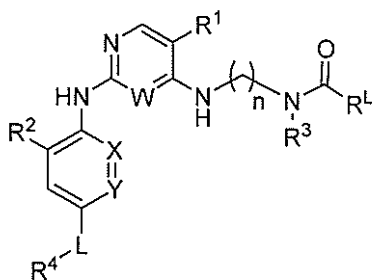
p は、2または3であり、

ただし、mが0である場合、 R^4 は、環AにC-結合し、mが1である場合、 R^4 は、LにC-結合し、mが2または3である場合、 R^4 は、LにN-結合またはC-結合し、さらに、rが0でありかつqが1である場合、Uは CR^{13} ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたは NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体。

[項2]

以下によって表される化合物、

【化a3】



式 I A

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であって、

式中、W は、CHまたはNであり、

X は、CHまたはNであり、

Y は、 $C(R^{33})$ またはNであり、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_1-C_5 アルコキシ、および C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、および C_1-C_5 アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択

され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{33} は、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、および C_1-C_6 アルコキシからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 アルコキシは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、B、D、 NR^6R^9 、 $NR^6-(C(R^{10})_2)_p-NR^6R^9$ 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 、およびCNからなる群から選択され、

Bは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するN-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Bは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

10

Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

20

R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

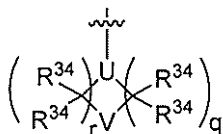
30

R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

R^L が、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、および【化a4】

40



からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

Uは、Nまたは CR^{13} であり、

Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

rは、0、1、または2であり、

qは、1、2、または3であり、

50

R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{13} は、H および C_1-C_3 アルキルから選択され、

R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、各 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

L は、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、

h は、1、2、または3であり、

m は、0、1、2、または3であり、

n は、2、3、または4であり、

p は、2または3であり、

ただし、X および Y の両方が N ではなく、r が0でありかつ q が1である場合、U は $C R^{13}$ ではなくかつ V は O ではなく、r または q が1である場合、U は N ではなくかつ V は O または $N R^6$ ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体。

[項3]

W が、N である、請求項1または2に記載の化合物。

[項4]

X が、CH であり、Y が、N である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

[項5]

X が、CH であり、Y が、 $C(R^{33})$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

[項6]

R^4 が、B である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

[項7]

R^4 が、以下

10

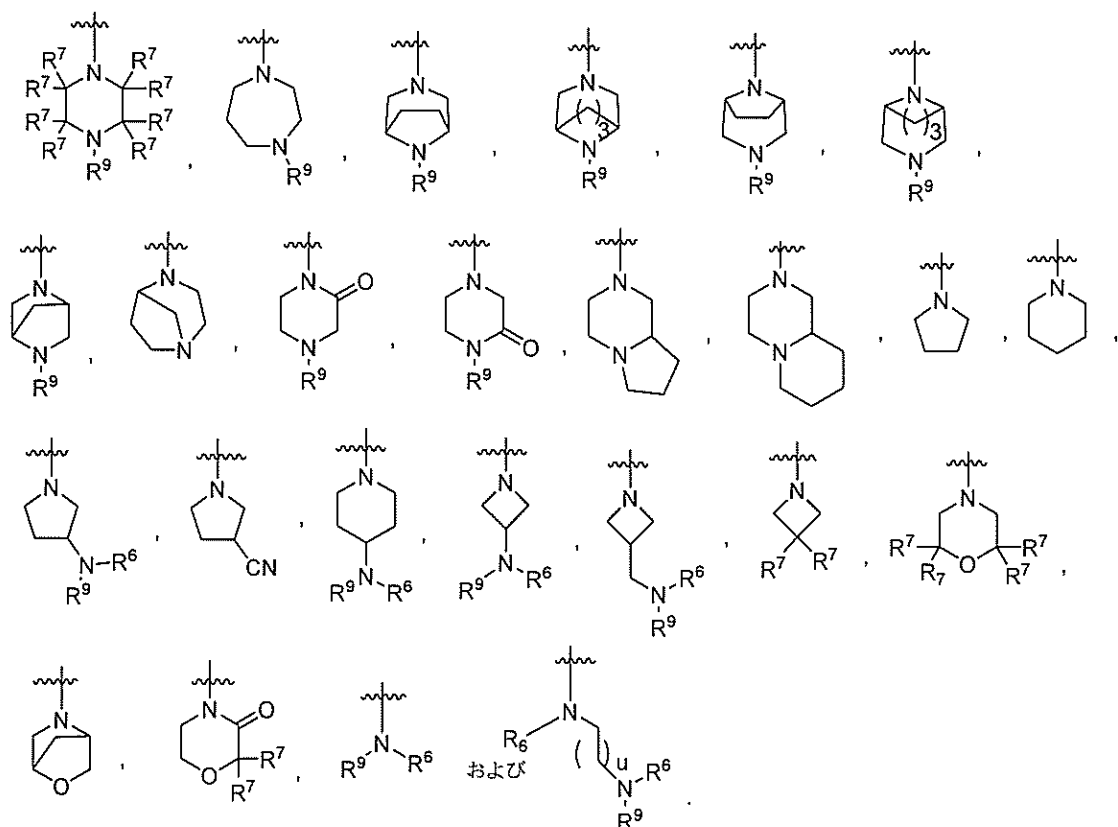
20

30

40

50

【化 a 5】



10

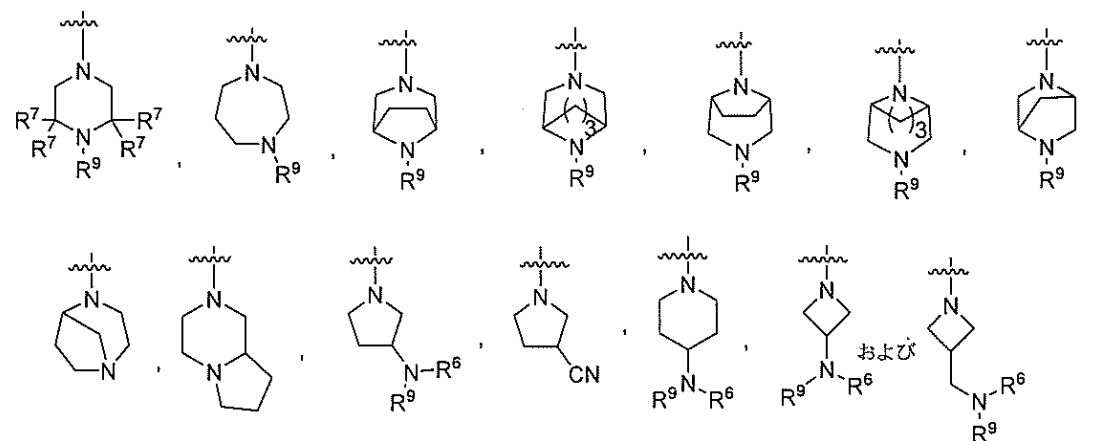
20

からなる群から選択され、式中、u は、1、2 または 3 である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【項 8】

R^4 が、以下

【化 a 6】



30

40

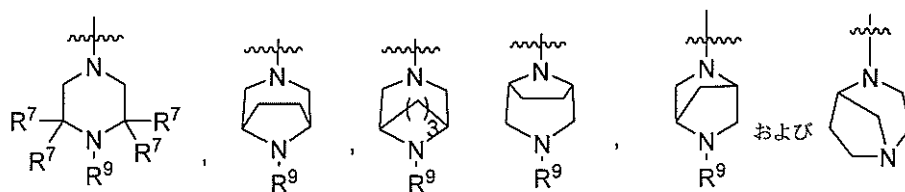
からなる群から選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【項 9】

R^4 が、以下

50

【化 a 7】

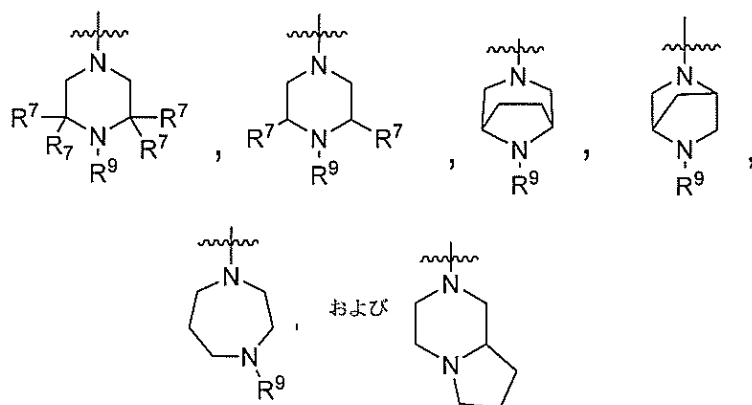


からなる群から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 10]

R^4 が、以下

【化 a 8】



からなる群から選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

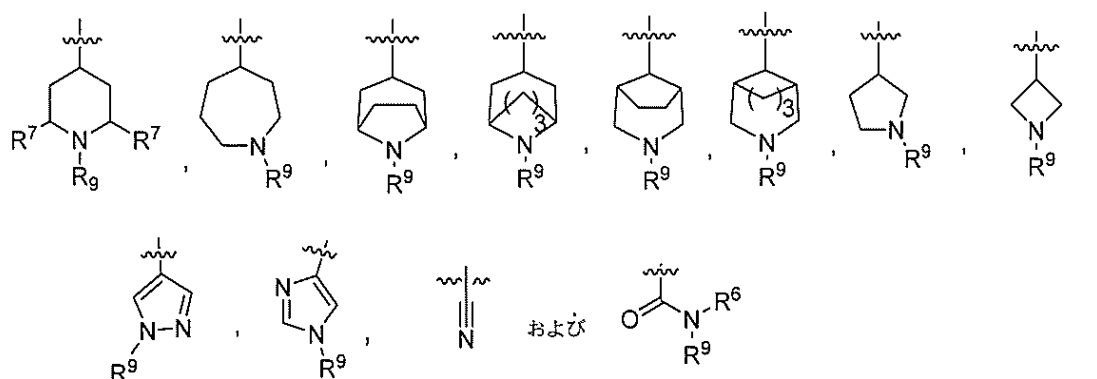
[項 1 1]

R⁴が、Dである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

[項 1 2]

R^4 が、以下

【化 a 9】



からなる群から選択される、請求項 1 ～ 5 または請求項 11 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 13]

L が、 $-(CH_2)_m$ である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

[項 14]

mが、0である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

[項 15]

R¹が、ハロゲン、C₁–C₅アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁–C₅アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1、2、または3つ

の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 16]

R^1 が、 CF_3 である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 17]

R^1 が、 CF_2H である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 18]

R^1 が、クロロ、ブromoおよびフルオロからなる群から選択される、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 19]

R^1 が、ブromoである、請求項 18 に記載の化合物。

[項 20]

R^1 が、シクロプロピルである、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 21]

R^2 が、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、 CN 、 $C_2 - C_5$ アルケニル、および $C_2 - C_5$ アルキニルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アルケニル、および $C_2 - C_5$ アルキニルが、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 22]

R^2 が、 $C_1 - 2$ アルキルおよび $C_3 - 4$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 23]

R^3 が、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルが、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 24]

R^L が、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、それらの各々が、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 25]

R^L が、シクロブチルである、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

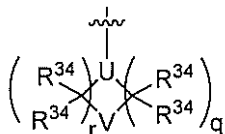
[項 26]

R^L が、 $NR^{11}R^{12}$ である、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 27]

R^L が、

[化 a10]



であり、式中、各 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 U は、 N または CR^{13} であり、 V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 r は、0、1、または2であり、 q は、1、2、または3であり、 R^{13} は、 H および $C_1 - C_3$ アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルから選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、

ただし、 r が0でありかつ q が1である場合、 U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、 r または q が1である場合、 U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物。

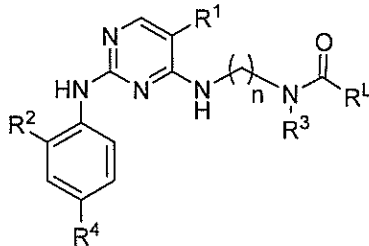
[項28]

n が、3である、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物。

[項29]

以下によって表される化合物、

【化a11】



式 I B

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、 n は、2、3、または4であり、

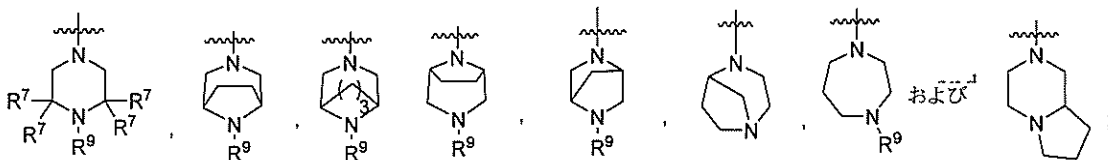
R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、以下からなる群から選択され、

【化a12】



R^9 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C -結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

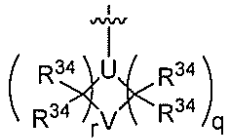
R^5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^7 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

R^L は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、なら

びに

【化 a 1 3】



からなる群から選択され、各 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

Uは、Nまたは CR^{13} であり、

Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

rは、0、1、または2であり、

qは、1、2、または3であり、

R^6 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{11} は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{12} は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{13} は、Hおよび $C_1 - C_3$ アルキルから選択され、

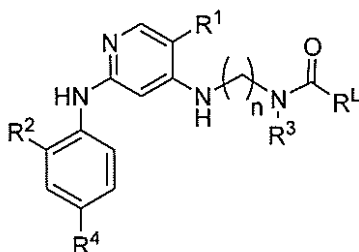
R^{34} の各発生は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、

ただし、XおよびYの両方がNではなく、rが0であり、qが1である場合、Uは CR^{13} ではなく、VはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなく、VはOまたは NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【項 3 0】

以下によって表される化合物、

【化 a 1 4】



式 I C

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、nは、2、3、または4であり、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_5$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ アルキルおよび $C_3 - C_5$ シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

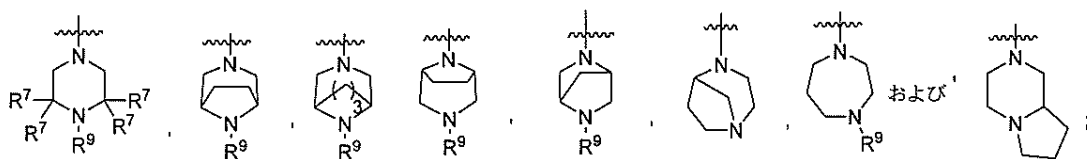
R^2 は、 $C_1 - C_2$ アルキルおよび $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ならびにハロゲンからな

る群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、以下からなる群から選択され、

【化 a 1 5】



10

R^9 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

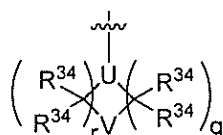
R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

20

R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

R^L は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【化 a 1 6】



30

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

Uは、Nまたは CR^{13} であり、

Vは、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

rは、0、1、または2であり、

qは、1、2、または3であり、

R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

40

R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

50

R^{13} は、H および C_1-C_3 アルキルから選択され、

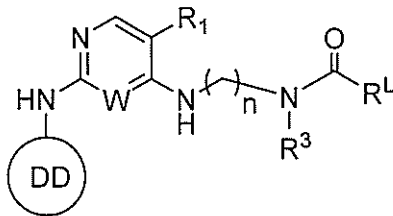
R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

ただし、X および Y の両方が N ではなく、r が 0 であり、q が 1 である場合、U は CR^{13} ではなく、V は O ではなく、r または q が 1 である場合、U は N ではなく、V は O または NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【項 3 1】

以下によって表される化合物、

【化 a 1 7】

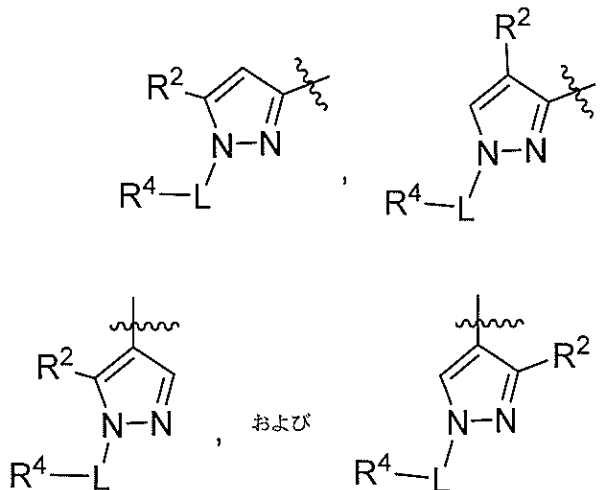


式 I D

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体であって、

式中、環 DD は、以下からなる群から選択され、

【化 a 1 8】



W は、CH または N であり、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^2 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_1-C_5 アルコキシ、および C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_5 アルキニル、および C_1-C_5 アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択

され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、 B 、 D 、 NR^6R^9 、 $NR^6-(C(R^{10})_2)_p-NR^6R^9$ 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 、および CN からなる群から選択され、

B は、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する N -結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、 B は、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

D は、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C -結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、 D は、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

R^7 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$ からなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

R^6 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C -結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

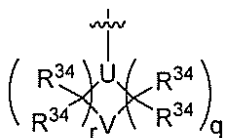
R^9 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C -結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{10} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、

R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【化 a 19】



からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

U は、 N または $C(R^{34})_2$ であり、

V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

r は、0、1、または2であり、

q は、1、2、または3であり、

R^{11} は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生の

フッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{13} は、H および C_1-C_3 アルキルから選択され、

R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

L は、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、

h は、1、2、または3であり、

m は、0、1、2、または3であり、

n は、2、3、または4であり、

p は、2 または 3 であり、

ただし、m が 0 である場合、 R^4 は、ピラゾリル環に C-結合し、m が 1 である場合、 R^4 は、L に C-結合し、m が 2 または 3 である場合、 R^4 は、L に N-結合または C-結合し、さらに、r が 0 でありかつ q が 1 である場合、U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、r または q が 1 である場合、U は N ではなくかつ V は O または ⁶ ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体。

[項 3 2]

W が、N である、請求項 3 1 に記載の化合物。

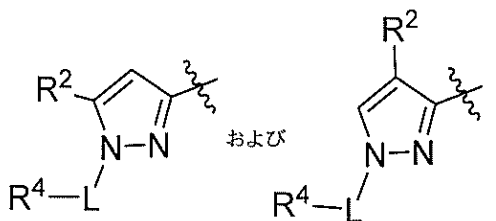
[項 3 3]

W が、CH である、請求項 3 1 に記載の化合物。

[項 3 4]

環 DD が、以下

[化 a 2 0]

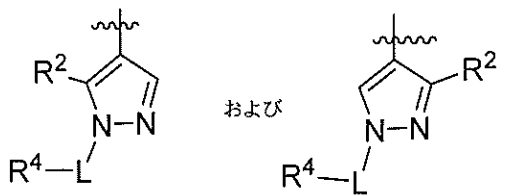


からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 3 5]

環 DD が、以下

[化 a 2 1]

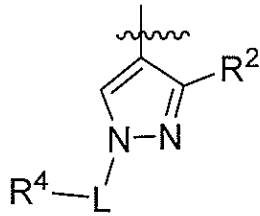


からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 3 6]

環 DD が、

【化 a 2 2】



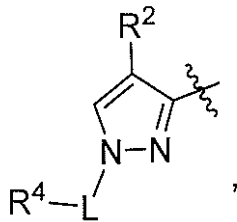
である、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【項 3 7】

環 D D が、

【化 a 2 3】



20

である、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

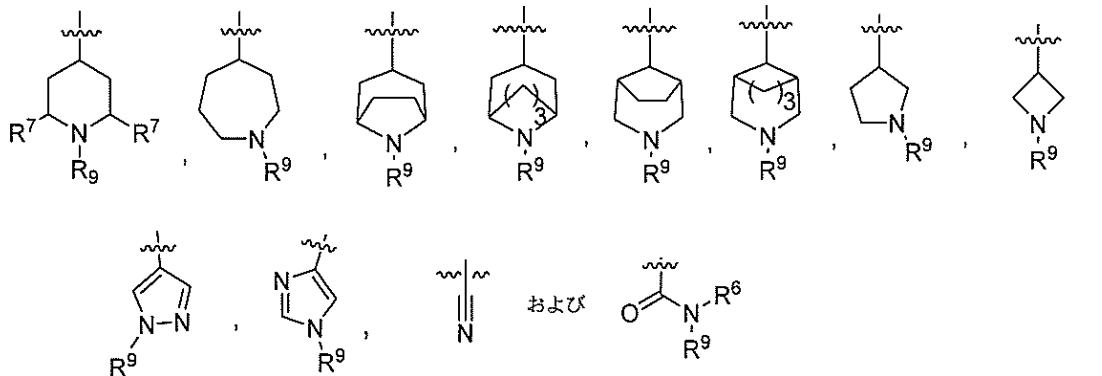
【項 3 8】

R⁴ が、D である、請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【項 3 9】

R⁴ が、以下

【化 a 2 4】



30

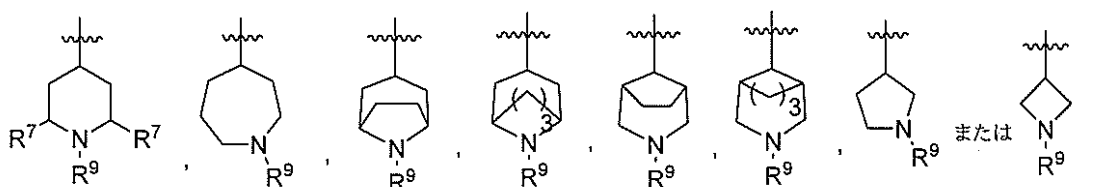
からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【項 4 0】

R⁴ が、以下

【化 a 2 5】



からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物。

50

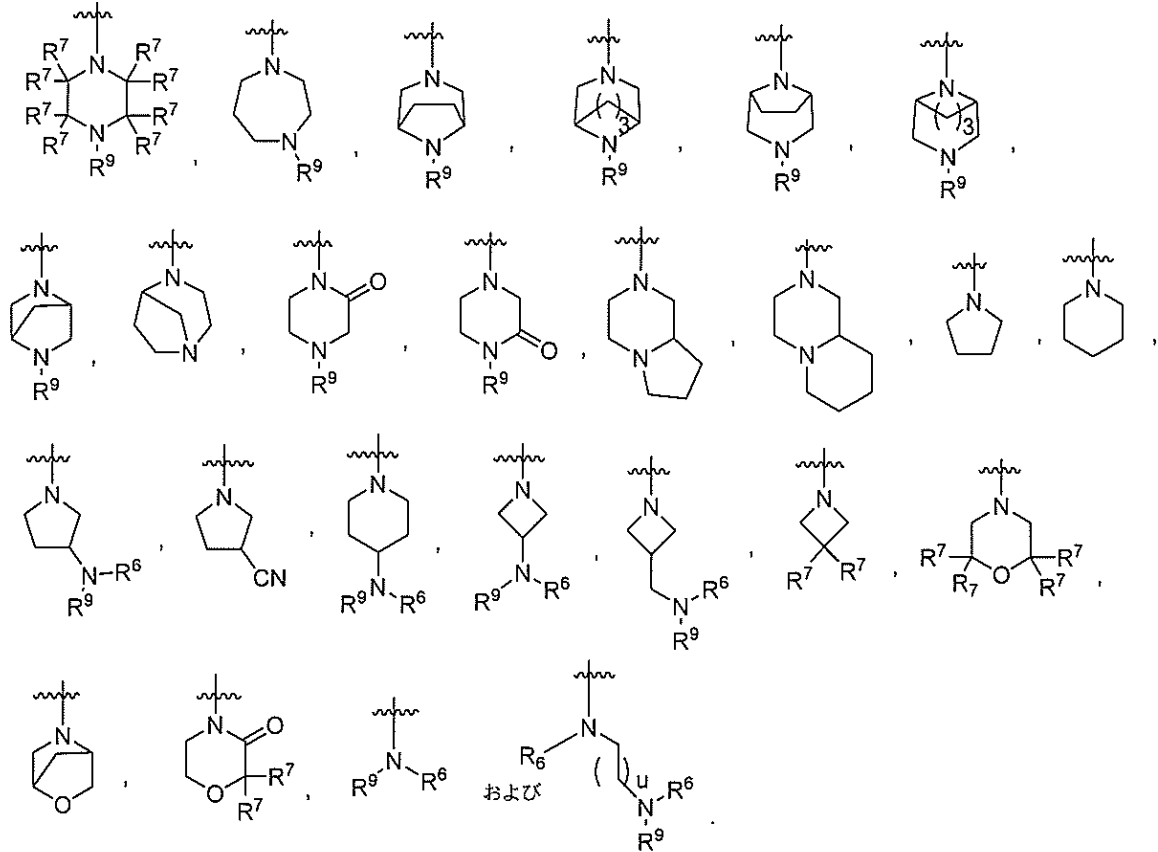
[項 4 1]

 R^4 が、Bである、請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 4 2]

 R^4 が、以下

【化 a 2 6】



10

20

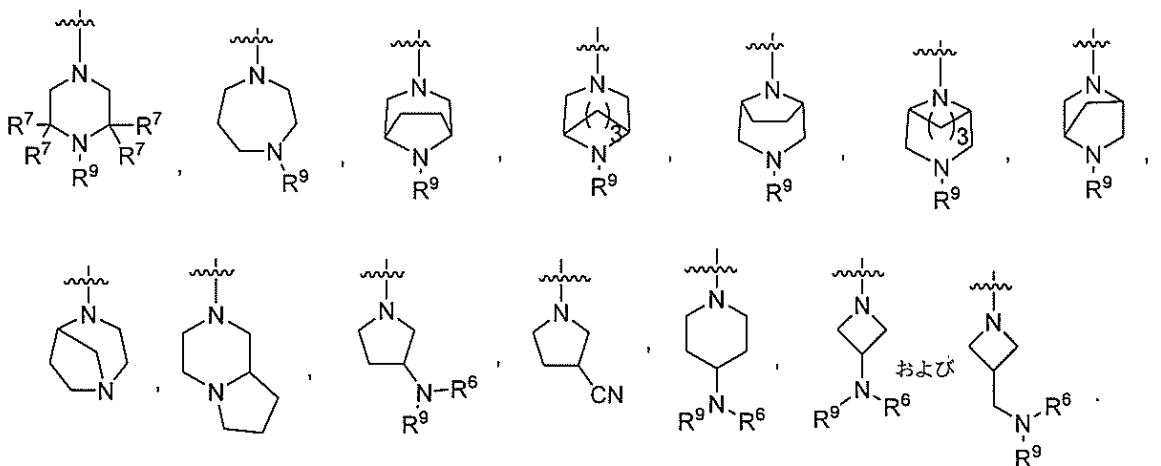
からなる群から選択され、式中、 u は、1または2である、請求項 3 1 ~ 3 7 または請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

30

[項 4 3]

 R^4 が、以下

【化 a 2 7】



40

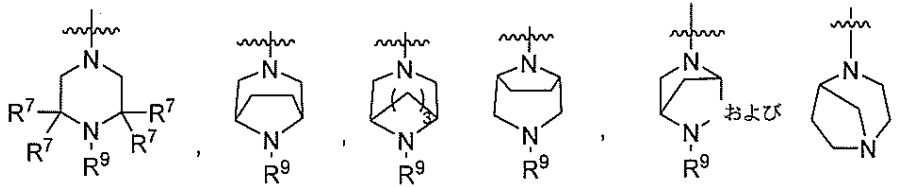
からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 7 または請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

50

[項 4 4]

R^4 が、以下

【化 a 2 8】



10

からなる群から選択される、請求項 3 1～3 7 または請求項 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 4 5]

L が、 $-(CH_2)_m-$ である、請求項 3 1～3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 4 6]

m が、0 である、請求項 3 1～4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 4 7]

m が、2 である、請求項 3 1～4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 4 8]

m が、3 である、請求項 3 1～4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

[項 4 9]

R^1 が、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 3 1～4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 5 0]

R^1 が、 CF_3 である、請求項 3 1～4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 5 1]

R^1 が、 CF_2H である、請求項 3 1～4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 5 2]

R^1 が、クロロ、ブromoおよびフルオロからなる群から選択される、請求項 3 1～4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

30

[項 5 3]

R^1 が、ブromoである、請求項 5 2 に記載の化合物。

[項 5 4]

R^1 が、シクロプロピルである、請求項 3 1～4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 5 5]

R^2 が、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、シアノ、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルからなる群から選択され、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルが、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 3 1～5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

[項 5 6]

R^2 が、 C_1-2 アルキルおよび C_3-4 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 3 1～5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 5 7]

R^3 が、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 3 1～5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

50

[項 58]

R^L が、シクロブチルである、請求項 31～57 のいずれか一項に記載の化合物。

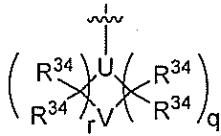
[項 59]

R^L が、 $NR^{11}R^{12}$ である、請求項 31～58 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 60]

R^L が、

【化 a 29】



10

であり、式中、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、U は、N または CR^{13} であり、V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、r は、0、1、または 2 であり、q は、1、2、または 3 であり、 R^{13} は、H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または 2 つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、ただし、r が 0 でありかつ q が 1 である場合、U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、r または q が 1 である場合、U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない、請求項 31～59 のいずれか一項に記載の化合物。

20

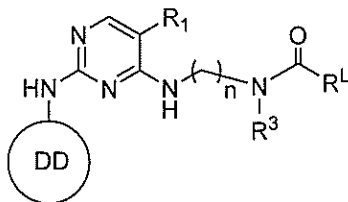
[項 61]

n が、3 である、請求項 31～60 のいずれか一項に記載の化合物。

[項 62]

以下によって表される化合物、

【化 a 30】



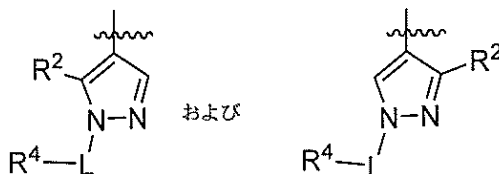
式 I E

30

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、環 DD は、以下からなる群から選択され、

【化 a 31】



40

n は、2、3、または 4 であり、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

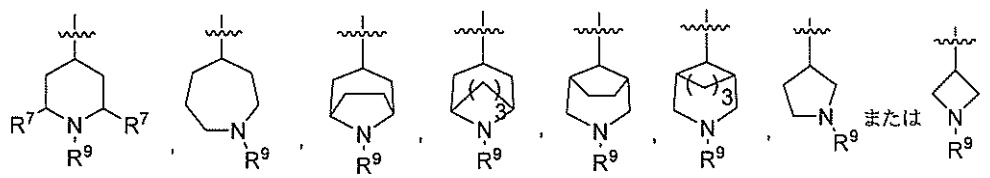
50

R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、以下からなる群から選択され、

【化 a 3 2】



10

R^9 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

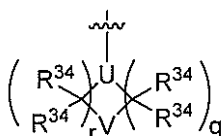
R^5 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

20

R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

R^L は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

【化 a 3 3】



30

からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

U は、N または CR^{13} であり、

V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

r は、0、1、または2であり、

q は、1、2、または3であり、

40

R^6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{11} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{12} は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生の

50

フッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{13} は、H および C_1-C_3 アルキルから選択され、

R^{34} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

L は、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、

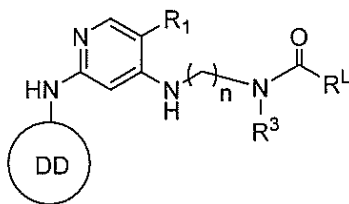
m は、0、1、2、または3であり、

ただし、m が0である場合、 R^4 は、ピラゾリル環にC-結合し、m が1である場合、 R^4 は、L にC-結合し、m が2または3である場合、 R^4 は、L にN-結合またはC-結合し、さらに、r が0でありかつ q が1である場合、U は CR^{13} ではなくかつ V は O ではなく、r または q が1である場合、U は N ではなくかつ V は O または NR^6 ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項63]

以下によって表される化合物、

【化a34】

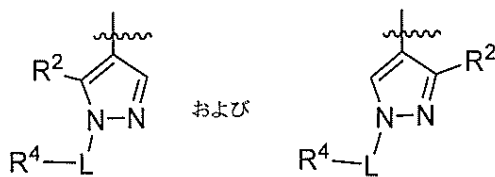


式 I F

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

式中、環 DD は、以下からなる群から選択され、

【化a35】



n は、2、3、または4であり、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル、ならびにハロゲンからなる群から選択され、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^3 は、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^4 は、以下からなる群から選択され、

10

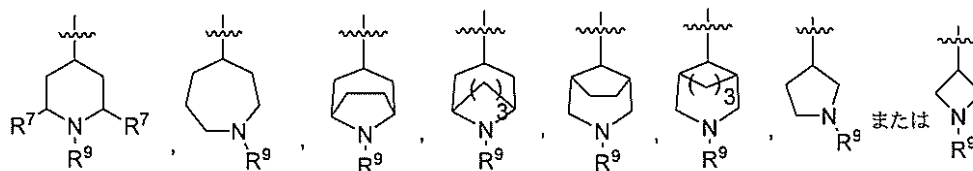
20

30

40

50

【化 a 3 6】



R^9 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも 1 つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C -結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

10

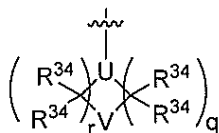
R^5 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^7 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または 2 つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

R^1 は、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、ならびに

20

【化 a 3 7】



からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

U は、 N または CR^{13} であり、

30

V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、

r は、0、1、または 2 であり、

q は、1、2、または 3 であり、

R^6 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、少なくとも 1 つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C -結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{11} は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

40

R^{12} は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^{13} は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、

R^{34} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルから選択され、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または 2 つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

L は、 $-(C(R^{10})_2)_m-$ であり、

50

mは、0、1、2、または3であり、

ただし、mが0である場合、R⁴は、ピラゾリル環にC-結合し、mが1である場合、R⁴は、LにC-結合し、mが2または3である場合、R⁴は、LにN-結合またはC-結合し、さらに、rが0でありかつqが1である場合、UはC R¹³ではなくかつVはOではなく、rまたはqが1である場合、UはNではなくかつVはOまたはN R⁶ではない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[項64]

N-(3-((5-シクロプロピル-2-((3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-シクロプロピル-2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-シクロプロピル-2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-シクロプロピル-2-((2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-((2-((1-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((2-イソプロポキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((2-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、

N-メチル-N-(3-((2-((2-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-メチル-N-(3-((2-((2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(1-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(1-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(1-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(3-メチル-1-(1-d 3-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-d 3-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(4-メチル-6-モルホリノピリジン-3-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-シクロプロピル-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a] ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-3

10

20

30

40

50

， 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)イソブチルアミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロプロパンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)オキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、

10

N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)オキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、

20

30

N-(3-(2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3, 3-ジフルオロ-N-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルイソブチルアミド、

40

N-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-

50

N-メチルピバルアミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、

10

N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

20

N-(3-((2-((2-エチル-4-((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((5-クロロ-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

30

40

N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((5-ブromo-2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-N, 1-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((2-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((2-ブromo-4-((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフ

50

ルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-ブロモ-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-ブロモフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-(2-(2-(2-ブロモ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-クロロ-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-クロロ-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-クロロフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-クロロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-(2-(2-(2-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-(ジフルオロメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N-(3-(2-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-ブロモ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオ

10

20

30

40

50

ロメチル) - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - N - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - ((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 1 - ジメチル尿素、1 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - ((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3, 3 - トリメチル尿素、

10

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 1 - ジメチル尿素、N - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 1 - ジメチル尿素、

20

1 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3, 3 - トリメチル尿素、N - (3 - ((2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) テトラヒドロフラン - 3 - カルボキサミド、N - メチル - N - (3 - ((2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

30

40

N - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イ

50

ル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
) - N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((5-クロロ-2- ((3-
 メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミ
 ノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルシクロブタンカルボキサミ
 ド、N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1
 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イ
 ル) アミノ) プロピル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-カルボキサミド、N- (3-
 ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール
 -4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((1- (2- (ジメチ
 ルアミノ) エチル) - 3-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリ
 フルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキ
 サミド、

10

N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピロリジン-3-イル) - 1 H-
 ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)
 アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N-メチル-N- (3- ((2-
 ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イ
 ル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
 オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((1- (2- (ジメチルアミノ
) エチル) - 3-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロ
 メチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N-メチルオキセタン-3-カル
 ボキサミド、N-メチル-N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピロリ
 ジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル
) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3-
 ((5-プロモ-2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1
 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキ
 セタン-3-カルボキサミド、1-メチル-N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-
 メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリ
 フルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-3-カルボ
 キキサミド、N- (3- ((2- ((1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 3-メチル
 -1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4
 -イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、

20

30

1-メチル-N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピロリジン-3-イ
 ル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジ
 ン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-3-カルボキサミド、N, 1-ジメチル-
 N- (3- ((2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-
 ピラゾール-4-イル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)
 アミノ) プロピル) アゼチジン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((1- (2-
 (ジメチルアミノ) エチル) - 3-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) -
 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - N, 1-ジメ
 チルアゼチジン-3-カルボキサミド、N, 1-ジメチル-N- (3- ((2- ((3-
 メチル-1- (1-メチルピロリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミ
 ノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジ
 ン-3-カルボキサミド、N- (3- ((5-プロモ-2- ((3-メチル-1- (1-
 メチルピペリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4
 -イル) アミノ) プロピル) - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N- (3-
 ((5- (ジフルオロメチル) - 2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4
 -イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロ
 ピル) シクロブタンカルボキサミド、

40

N- (3- ((5- (ジフルオロメチル) - 2- ((3-メチル-1- (1-メチルピペ

50

リジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) ア
 ミノ) プロピル)-N-メチルシクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-(ジフ
 ルオロメチル)-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H
 -ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタ
 ン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(3-メチ
 ル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)
 ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミ
 ド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2
 .1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフル
 オロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、
 N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ
 [3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(
 トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキ
 サミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3
 .2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリ
 フルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキ
 サミド、N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザ
 ビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)
 -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-
 3-カルボキサミド、

10

20

1-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ
 [3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(
 トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-3-カル
 ボキサミド、N,1-ジメチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル
 -8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル
) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ア
 ゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(3
 -メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-
 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シク
 ロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(3-メチ
 ル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-
 ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン
 -3-カルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(3-メチル
 -1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピ
 ラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1-メチル
 アゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ブロモ-2-(3-メチル-1
 -(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾ
 ール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカル
 ボキサミド、

30

N-(3-(5-ブロモ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ
 [3.2.1] オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジ
 ン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N-(3-(5
 -ブロモ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オ
 クタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) ア
 ミノ) プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-ク
 ロロ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタ
 ン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メ
 チル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-1H
 -ピラゾール-4-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタ

40

50

ン-3-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)イソブチルアミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド、N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド、

10

N-(3-(5-ブロモ-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド、N-(3-(5-ブロモ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピバルアミド、3,3-ジフルオロ

オロ-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタン-1-カルボキサミド、3,3-ジフルオロ

20

オロ-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタン-1-カルボキサミド、3,3-ジフルオロ

オロ-N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタン-1-カルボキサミド、3,3-ジフルオロ

オロ-N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3,3-ジフルオロシクロブタン

30

ン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-ブロモ-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-ブロモ-2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(5-クロロ-2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、N-(3-(2-(5-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、

40

N-(3-(2-(5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキサゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン

50

N- (3- ((2- ((5-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) オキサゾール-4-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((4-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) オキサゾール-5-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N- (3- ((2- ((5-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((5-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((5-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) チアゾール-4-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((5-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) オキサゾール-4-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((4-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((4-メチル-2- (1-メチルピペリジン-4-イル) オキサゾール-5-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、N- (3- ((2- ((5-メチル-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-4-イル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、

50

1-メチル-N-(3-((2-((5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキサゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((4-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキサゾール-5-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)オキサゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-5-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((4-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)オキサゾール-5-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド。

N - (3 - ((2 - ((5 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((5 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((5 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((4 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((4 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキサゾール - 5 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N - (3 - ((2 - ((3 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、

N-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)シクロブタンカルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)オキサタン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-((2-((3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-((2-((3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフル

50

オロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) シクロブタンカルボキサミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) オキセタン-3-カルボキサミド、1-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-3-カルボキサミド、N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-1-カルボキサミド、1,1-ジメチル-3-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) 尿素、N-メチル-N-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-1-カルボキサミド、1,1,3-トリメチル-3-(3-(2-(3-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) 尿素からなる群から選択される化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、および互変異性体。

10

[項 6 5]

請求項 1～6 4 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

[項 6 6]

請求項 1～6 4 のいずれか一項に記載の化合物、1 つ以上の追加の治療剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

[項 6 7]

前記組成物が、1 つの追加の治療剤を含む、請求項 6 6 に記載の医薬組成物。

[項 6 8]

前記追加の治療剤が、MAPKAP 経路阻害剤である、請求項 6 6 または請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

30

[項 6 9]

前記 MAPKAP 経路阻害剤が、MEK 阻害剤、ERK 阻害剤、RAF 阻害剤、および Ras 阻害剤からなる群から選択される、請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

[項 7 0]

前記 MEK 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

[項 7 1]

前記 ERK 阻害剤が、ウリキセルチニブ (ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、ラボキセルチニブ (ravoxertinib)、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

40

[項 7 2]

前記 RAF 阻害剤が、LY3009120、LXH254、RAF709、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

[項 7 3]

前記 Ras 阻害剤が、AMG-510、MRTX849、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

50

[項 7 4]

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 6 6 または請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

[項 7 5]

前記化学療法剤が、抗チューブリン剤、ビノレルビン、DNA アルキル化剤、DNA 挿入剤、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン (5-azacytadine)、ゲムシタビン、およびメトトレキサートからなる群から選択される、請求項 7 4 に記載の医薬組成物。

[項 7 6]

治療を必要とする患者における腫瘍を治療する方法であって、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

10

[項 7 7]

治療を必要とする患者におけるがんを治療する方法であって、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

[項 7 8]

前記がんが、消化管間質腫瘍、食道癌、胃癌、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移するがん、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 7 7 に記載の方法。

[項 7 9]

前記癌が転移性である、請求項 7 7 または請求項 7 8 に記載の方法。

20

[項 8 0]

治療を必要とする患者の、黒色腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移する癌、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌からなる群から選択される障害を治療する方法であって、前記患者に、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

[項 8 1]

前記患者に 1 つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 7 6 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 8 2]

前記追加の治療剤が、MAPKAP 経路阻害剤である、請求項 8 1 に記載の方法。

[項 8 3]

前記 MAPKAP 経路阻害剤が、MEK 阻害剤、ERK 阻害剤、RAF 阻害剤、および Ras 阻害剤からなる群から選択される、請求項 8 2 に記載の方法。

[項 8 4]

前記 MEK 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 3 に記載の方法。

[項 8 5]

前記 ERK 阻害剤が、ウリキセルチニブ、SCH 7 7 2 9 8 4、LY 3 2 1 4 9 9 6、ラボキセルチニブ、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 3 に記載の方法。

40

[項 8 6]

前記 RAF 阻害剤が、LY 3 0 0 9 1 2 0、LXH 2 5 4、RAF 7 0 9、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれら薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 3 に記載の方法。

[項 8 7]

前記 Ras 阻害剤が、AMG-510、MRTX 8 4 9、およびそれら薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 3 に記載の方法。

[項 8 8]

50

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 8 3 に記載の方法。

〔項 8 9〕

前記化学療法剤が、抗チューブリン剤、ビンOREルビン、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン、ゲムシタビン、およびメトトレキサートからなる群から選択される、請求項 8 8 に記載の方法。

【配列表】

0007626722000001.app

10

20

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	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	239/48	(2006.01)	C 0 7 D	239/48
C 1 2 N	15/54	(2006.01)	C 1 2 N	15/54

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/911,740

(32)優先日 令和1年10月7日(2019.10.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/862,469

(32)優先日 令和1年6月17日(2019.6.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, スミス・ストリート 200

(72)発明者 アン, ユ・ミ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, スミス・ストリート 200

(72)発明者 コールドウェル, ティモシー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, スミス・ストリート 200

(72)発明者 ヴォゲティ, ラクシュミナラヤーナ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, スミス・ストリート 200

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2005-509624 (JP, A)

特表2017-526674 (JP, A)

特表2014-533737 (JP, A)

特表2017-527625 (JP, A)

特表2006-508997 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 1 3 /

C 0 7 D 4 0 3 /

A 6 1 K 3 1 /

C 0 7 D 4 0 1 /

C 0 7 D 2 3 9 /

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