

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7182553号
(P7182553)

(45)発行日 令和4年12月2日(2022.12.2)

(24)登録日 令和4年11月24日(2022.11.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 317/32 (2006.01)

C 0 7 C 317/32

C S P

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/137(2006.01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/155(2006.01)

A 6 1 K 31/155

A 6 1 K 31/164(2006.01)

A 6 1 K 31/164

請求項の数 14 (全213頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-545893(P2019-545893)

(86)(22)出願日 平成29年11月8日(2017.11.8)

(65)公表番号 特表2020-512300(P2020-512300
A)

(43)公表日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/060501

(87)国際公開番号 WO2018/089402

(87)国際公開日 平成30年5月17日(2018.5.17)

審査請求日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(31)優先権主張番号 62/419,607

(32)優先日 平成28年11月9日(2016.11.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL-MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

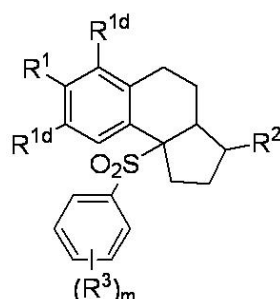
(54)【発明の名称】 RORガンマ調節剤としての三環スルホン類

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



〔式中、

R^1 は、水素、 CD_3 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 $S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、-チオアルコキシアルコキシ、 $NR^{11}R^{11}$ 、0~3個の R^{1a} により置換されている C_1-6 アルキル、0~3個の R^{1a} により置換されている $O-C_1-6$ アルキル、0~3個の R^{1a} により置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環および0~3個の R^{1a} により置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$

)から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

R^{1a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 は、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0

10

20

30

40

50

～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル；および0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～10員ヘテロ環から選択されるか、または隣接炭素原子に位置する2個の R^3 は結合して5～7員炭素環または炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成し、両者は場合により0～3個の R^{3a} で置換されている；

R^{3a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であるか；

または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

10

20

30

40

50

R^a は、それぞれ独立して、 —O 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)(NR}^g\text{)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OC(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{—NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—O(CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O)}_t\text{P(O)(OR}^b)_2$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—O(CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O)}_t\text{S(O)}_2\text{OR}^b$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 3～14員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環であり；

10

R^b は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環または0～3個の R^d で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 6～10員炭素環であり；

R^c は、それぞれ独立して、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ C_{3-6} シクロアルキルまたは0～3個の R^f で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ フェニルであり；

20

R^d は、それぞれ独立して、 —O 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 —OR^e 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)R}^c$ 、 $\text{—NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{—NR}^e\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{C(O)NR}^e\text{R}^e$ 、 $\text{—NR}^e\text{C(O)R}^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $\text{—NR}^e\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 SO_2R^c 、 $\text{SO(NR}^g\text{)R}^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～3個の R^f で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ フェニルまたは0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、水素、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^f 、 $\text{C(O)NR}^f\text{R}^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 — 5～7員ヘテロ環または0～3個の R^f で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ フェニルから選択され；

30

R^f は、それぞれ独立して、 —O 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $\text{NH(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ 、 $\text{N(C}_{1-6}\text{アルキル})}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ 、 $\text{SO(NR}^g\text{)(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ 、 OH 、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $\text{O(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ ；または場合により置換されていてよい炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～10員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $\text{O(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ で置換されていてよく；

R^g は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 3～14員炭素環または炭素原子とN、O、 P(O) および S(O)_p から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環であり；

40

m は0、1、2または3であり；

p は、それぞれ独立して、0、1または2であり；

q は、それぞれ独立して、2または3であり；

r は0、1、2、3または4であり；

t は0または1である。}

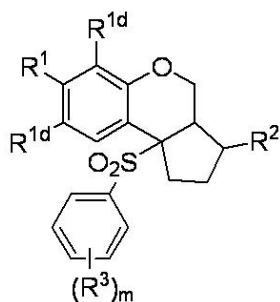
の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式

50

【化 2】



〔式中、

R^1 は、水素、 CD_3 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 $S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、-チオアルコキシアルコキシ、 $NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{1a} により置換されている C_1-6 アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_1-6$ アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環および0～3個の R^{1a} により置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

R^{1a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_1-6 アルキルであり；

R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_1-4 アルキルであり；

R^2 は、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_1-6 アルキル、0～3個の R^{2a} で置換されている C_2-6 アルケニル、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_1-6 アルキルであり；

10

20

30

40

50

$2^f)_r - OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r - 4 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r - C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；
 R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル；および0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～10員ヘテロ環から選択されるかまたは隣接炭素原子に位置する2個の R^3 は結合して5～7員炭素環または炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成し、両者は場合により0～3個の R^{3a} で置換されていく；
 R^{3a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；
 R^{3b} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

10

20

30

40

50

$1^b R^1 c)_q NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_q NR^b C(O)R^3 c$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_q NR^b C(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_q NR^b C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_q S(O)_2 NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_q NR^b S(O)_2 R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C_{3-10}$ シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r -$ フェニルまたは0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であるか；

または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - OR^b$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - S(O)_p R^b$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - NR^b C(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - NR^b C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11} R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - O(CR^{1b} R^{1c}O)_t P(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - O(CR^{1b} R^{1c}O)_t S(O)_2 OR^b$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 6 \sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ独立して、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C_{3-6}$ シクロアルキルまたは0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r -$ フェニルであり；

R^d は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b} R^{1c})_r - C(O)R^c$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)R^c$ 、 CO_2H 、 $CO_2 R^c$ 、 $-NR^e SO_2 R^c$ 、 $SO_2 R^c$ 、 $SO(NR^g)R^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r -$ フェニルまたは0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b} R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、水素、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^f$ 、 $C(O)NR^f R^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-5 \sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b} R^{1c})_r -$ フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)

10

20

30

40

50

−6アルキル)₂、SO₂(C₁−6アルキル)、SO(NR^g)(C₁−6アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁−6アルキル)、OH、C₃−6シクロアルキル、CF₃、O(C₁−6アルキル)；または場合により置換されていてよい炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1〜4個のヘテロ原子を含む−(CR^{1b}R^{1c})_r−5〜10員ヘテロ環、フェニルまたはC₃−6シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、CN、CF₃、C₁−6アルキルまたはO(C₁−6アルキル)で置換されていてよく；

R^gは、それぞれ独立して、水素、C₁−6アルキル、C₁−6ハロアルキル、−(CR^{1b}R^{1c})_r−3〜14員炭素環または炭素原子とN、O、P(O)およびS(O)_pから選択される1〜4個のヘテロ原子を含む−(CR^{1b}R^{1c})_r−5〜7員ヘテロ環であり；

mは0、1、2または3であり；

pは、それぞれ独立して、0、1または2であり；

qは、それぞれ独立して、2または3であり；

rは0、1、2、3または4であり；

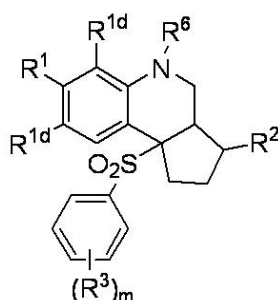
tは0または1である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式

【化3】



〔式中、

R¹は、水素、CD₃、ハロ、OCF₃、CN、S(O)_p(C₁−C₆)アルキル、S(O)(NR^g)(C₁−C₆)アルキル、−S(O)_p(C₁−C₆)アルキル−OH、S(O)(NR^g)(C₁−C₆)アルキル−OH、−チオアルコキシアルコキシ、NR¹¹R¹¹、0〜3個のR^{1a}により置換されているC₁−6アルキル、0〜3個のR^{1a}により置換されているO−C₁−6アルキル、0〜3個のR^{1a}により置換されている−(CR^{1b}R^{1c})_r−3〜14員炭素環および0〜3個のR^{1a}により置換されているN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1〜4個のヘテロ原子を含む−(CR^{1b}R^{1c})_r−5〜10員ヘテロ環から選択され；

R^{1a}は、それぞれ独立して、=O、ハロ、CF₃、OCF₃、CN、NO₂、−(CR^{1b}R^{1c})_r−OR^b、−(CR^{1b}R^{1c})_r−S(O)_pR^b、−(CR^{1b}R^{1c})_r−S(O)(NR^g)R^b、−(CR^{1b}R^{1c})_r−C(O)R^b、−(CR^{1b}R^{1c})_r−C(O)OR^b、−(CR^{1b}R^{1c})_r−OC(O)R^b、−(CR^{1b}R^{1c})_r−NR¹¹R¹¹、−(CR^{1b}R^{1c})_r−C(O)NR¹¹R¹¹、−(CR^{1b}R^{1c})_r−NR^bC(O)R^c、−(CR^{1b}R^{1c})_r−NR^bC(O)OR^c、−NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、−S(O)_pNR¹¹R¹¹、−NR^bS(O)_pR^c、0〜3個のR^aで置換されているC₁−6アルキル、C₁−6ハロアルキル、0〜3個のR^aで置換されているC₂−6アルケニル、0〜3個のR^aで置換されているC₂−6アルキニル、0〜3個のR^aで置換されている−(CR^{1b}R^{1c})_r−3〜14員炭素環または0〜3個のR^aで置換されている炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1〜4個のヘテロ原子を含む−(CR^{1b}R^{1c})_r−5〜7員ヘテロ環であり；

R^{1b}およびR^{1c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたはC₁−6アルキルであり；

R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、CNまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^2 は、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、ハロ、 N_3 、CN、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル；および0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～10員ヘテロ環から選択されるかまたは隣接炭素原子に位置する2個の R^3 は結合して5～7員炭素環または炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ

10

20

30

40

50

原子を含む5～7員ヘテロ環を形成し、両者は場合により0～3個の R^{3a} で置換されていてよく；

R^{3a} は、それぞれ独立して、 —O 、ハロ、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)(NR}^g\text{)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OC(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{—NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 3～14員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～10員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ独立して、水素、 CF_3 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S(O)(NR}^g\text{)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)R}^{3d}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{OC(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C(O)R}^{3c}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_q\text{NR}^b\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 3～14員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環であり；

R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^6 は、独立して水素、 C(=O)C_{1-4} アルキル、 C(=O)OC_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^{11} は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ フェニルまたは0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環であるか；

または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ独立して、 —O 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)(NR}^g\text{)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OC(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{—NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—O(CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O)}_t\text{P(O)(OR}^b\text{)}_2$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—O(CR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{O)}_t\text{S(O)}_2\text{OR}^b$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 3～14員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C

$1-6$ ハロアルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、 $0 \sim 4$ 個の R^f で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5 \sim 7$ 員ヘテロ環または $0 \sim 3$ 個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-6 \sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ独立して、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^d は、それぞれ独立して、 $\underline{\hspace{0.5cm}}=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは $0 \sim 4$ 個の R^f で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、水素、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^f$ 、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-5 \sim 7$ 員ヘテロ環または $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ独立して、 $\underline{\hspace{0.5cm}}=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 OH 、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)；または場合により置換されていてよい炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；

R^g は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3 \sim 14$ 員炭素環または炭素原子と N 、 O 、 $P(O)$ および $S(O)_p$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

m は 0 、 1 、 2 または 3 であり；

p は、それぞれ独立して、 0 、 1 または 2 であり；

q は、それぞれ独立して、 2 または 3 であり；

r は 0 、 1 、 2 、 3 または 4 であり；

t は 0 または 1 である。}

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 がハロ、 $0 \sim 3$ 個の R^{1a} で置換されているフェニル、 $0 \sim 3$ 個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキルまたは $0 \sim 3$ 個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ独立して、 $\underline{\hspace{0.5cm}}CF_3$ 、ハロ、 $0 \sim 3$ 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ または $0 \sim 3$ 個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 が、水素、 $0 \sim 3$ 個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} が、それぞれ独立して、 $0 \sim 3$ 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^{2b} が、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$ フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-6} アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキルであり；

R^{3a} が、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^a で置換されているフェニルである；

請求項1に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R^1 がハロ、0～3個の R^{1a} で置換されているフェニル、0～3個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ独立して、 CF_3 、ハロ、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$ フェニルであり；

R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 が、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} が、それぞれ独立して、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$ フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換され

10

20

30

40

50

ている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは 0～4 個の R^a で置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキルであり；

R^{3a} が、それぞれ独立して、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3 \sim 14$ 員炭素環または 0～3 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が、それぞれ独立して、水素、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^a で置換されているフェニルである；

請求項 2 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 がハロ、0～3 個の R^{1a} で置換されているフェニル、0～3 個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ独立して、 CF_3 、ハロ、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 が、水素、0～3 個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} が、それぞれ独立して、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5 \sim 7$ 員ヘテロ環または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -フェニルであり；

R^{2c} が、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは 0～4 個の R^a で置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6}

10

20

30

40

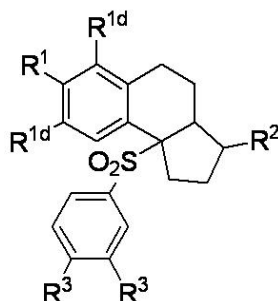
50

アルキルまたは0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキルであり；
 R^{3a} が、それぞれ独立して、 —O— 、ハロ、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)}_p\text{R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—S(O)(NR}^g\text{)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)OR}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—OC(O)R}^b$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{—NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 3～14員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r\text{—}$ 5～10員ヘテロ環であり；
 R^{3b} が、それぞれ独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^a で置換されているフェニルである；
 請求項3に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項7】

式

【化4】



〔式中、

R^1 は、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{1a} により置換されている O—C_{1-6} アルキルであり；
 R^{1a} は、それぞれ独立して、 —CF_3 、ハロまたは0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；
 R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、ハロまたは CN であり；
 R^2 は、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 —C(O)OR^{2b} 、 —C(O)R^{2b} 、 $\text{—C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^{2b}\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^{2b}\text{C(O)R}^{2c}$ 、 $\text{NR}^{2b}\text{C(O)OR}^{2c}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{—NR}^{2b}\text{S(O)}_p\text{R}^c$ または $\text{NR}^{2b}\text{S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ であり；
 R^{2a} は、それぞれ独立して、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；
 R^{2b} は、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{—}$ 5～7員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $\text{—(CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{—}$ フェニルであり；
 R^{2c} は、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 S(O)_p および $\text{S(O)(NR}^g\text{)}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $\text{—(CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{—}$ 5～10員ヘテロ環であり；
 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シクロプロピルまたは C_{1-6} アルキルである。

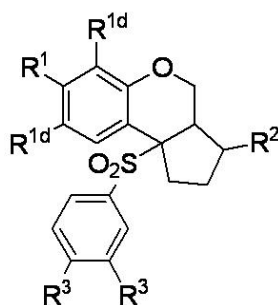
]

である、請求項 4 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

式

【化 5】



10

〔式中、

R^1 は、0～3 個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1a} は、それぞれ独立して、 CF_3 、ハロまたは 0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、ハロまたは CN であり；

R^2 は、0～3 個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)$

20

R^{2b} 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} は、それぞれ独立して、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} は、水素、0～2 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$ フェニルであり；

R^{2c} は、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは 0～4 個の R^a で置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

30

R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シクロプロピルまたは C_{1-6} アルキルである。

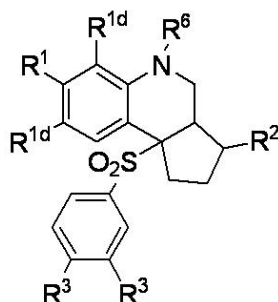
]

である、請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式

【化 6】



40

〔式中、

50

R^1 は、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；
 R^{1a} は、それぞれ独立して、 CF_3 、ハロまたは0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；
 R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、ハロまたはCNであり；
 R^2 は、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；
 R^{2a} は、それぞれ独立して、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；
 R^{2b} は、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$ フェニルであり；
 R^{2c} は、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；
 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シクロプロピルまたは C_{1-6} アルキルである。

10

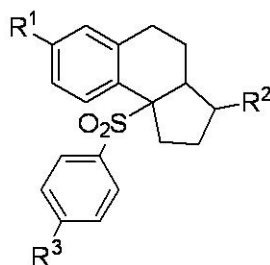
20

である、請求項6に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項10】

式

【化7】



30

〔式中、

R^1 は、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；
 R^2 は、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)NR^{11}R^{11}$ または $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2c}$ であり；
 R^{2c} は、0～3個の R^a で置換されている C_{1-4} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは0～3個の R^a で置換されているN、Oおよび $S(O)_2$ から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環であり；
 R^3 は、それぞれ独立して、水素またはハロであり；
 R^{11} は、それぞれ独立して、水素、0～2個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～2個の R^f で置換されている C_{4-6} シクロアルキル、0～2個の R^f で置換されている $-CH_2-C_{4-6}$ シクロアルキル、0～1個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_2$ から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロ環、0～2個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_2$ から選択される1～2個のヘテロ原子を含む $-CH_2-5\sim 6$ 員ヘテロ環であるか；
 または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～2個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_2$ から選択される1～2個のヘテロ原子

40

50

を含むヘテロ環を形成し；

R^aは、それぞれ独立して、 —O 、ハロ、 CF_3 、 OH 、 CH_2OH 、 $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$ 、 —C(O)CH_3 、 NHC(O)CH_3 、 —OP(O)(OH)_2 、0～1個のR^fで置換されているC₁₋₂アルキルまたはピリジルであり；

R^dは、それぞれ独立して、 —OH 、 —C(O)CH_3 、 CO_2H 、 CO_2R^c または SO_2R^c であり；

R^fは、それぞれ独立して、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 CN または OH である。]

である、請求項1に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項11】

次のものから選択される化合物：

1-(4-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン、

(3R,3aS,9bS)-N-((1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)メチル)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物)、

メチル4-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド、

(3R,3aS,9bS)-N-(2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メタノン、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((1-ヒドロキシシクロブチル)メチル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-(1-(メチルス

10

20

30

40

50

ルホニル)ピペリジン-4-イル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド、
3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(ホモキラル、ピーク1から)、

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(ホモキラル、ピーク2から)、

10

(1S,3R)-3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)シクロペンタン-1-カルボン酸、
3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(ホモキラル、ピーク2から)、

1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

20

(S)-1-(2-シアノエチル)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド-2,2,2-d₃、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド、

30

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-アセチル-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

40

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

(2S,4R)-4-フルオロ-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル

50

オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-2-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサ
 ミド1,1-ジオキシド(ホモキラル、ピーク1から)、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-2-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサ
 ミド1,1-ジオキシド(ホモキラル、ピーク3から)、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、
 (R)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペ
 ルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペ
 ンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジ
 オキシド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-3-メチルオキセタン-3-カルボキサミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキサミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-2-メチル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-1-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボキサミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル
)アセトアミド、
 (S)-3,3,3-トリフルオロ-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニ
 ル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサ
 ヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド
 、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-4-イル)プロパンアミド、
 N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル
 オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
]ナフタレン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド、
 (R)-4,4,4-トリフルオロ-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニ
 ル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサ
 ヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-ヒドロキシブタンアミド、
 2-アセトアミド-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニ

10

20

30

40

50

ル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1
H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－3－ヒドロキシプロパンアミド、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－2－メチル－2－モルホリノプロパンアミド、
(1 s,3 S)－N－((3 R,3 a S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペ
ルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペ
ンタ[a]ナフタレン－3－イル)－3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブタン－1－カルボ
キサミド、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－5－オキソピロリジン－3－カルボキサミド、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－2－オキソピペリジン－4－カルボキサミド(ホモキラル、ピー
ク2から)、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－6－オキソピペリジン－3－カルボキサミド(ホモキラル、ピー
ク1から)、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－6－オキソピペリジン－3－カルボキサミド(ホモキラル、ピー
ク2から)、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－1－メチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロピリジン－4－カル
ボキサミド、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－2－(3－ヒドロキシ－1,1－ジオキシドテトラヒドロチオフエ
ン－3－イル)アセトアミド、
2－アセトアミド－N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニ
ル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1
H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)アセトアミド、
2－アセトアミド－N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニ
ル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1
H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－2－メチルプロパンアミド、
1－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－3－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)尿素、
1－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]
]ナフタレン－3－イル)－3－(2－ヒドロキシエチル)尿素、
(3 S,4 R)－N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－
7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シ
クロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－3,4－ジヒドロキシピロリジン－1－カルボキサ
ミド、
N－((3 R,3 a S,9 b S)－9 b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフル
オロプロパン－2－イル)－2,3,3 a,4,5,9 b－ヘキサヒドロ－1 H－シクロペンタ[a]

10

20

30

40

50

]ナフタレン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩、

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル-2,2-d₂)尿素、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド、

(1r,3R,4S)-N-((3R,3aS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3,4-ジヒドロキシシクロペンタン-1-カルボキサミド、

(1r,3R,4S)-N-((3R,3aS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3,4-ジヒドロキシシクロペンタン-1-カルボキサミド、

(1s,3S)-N-((3R,3aS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド、

(1r,3R)-N-((3R,3aS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド、

1-(アセチル-d₃)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド(ホモキラル、ピーク1から)、

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド(ホモキラル、ピーク2から)、

1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルリン酸二水素エステル、

(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド、

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフル

10

20

30

40

50

オロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]
ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4
-カルボキサミド、

(S)-1-(2-シアノエチル)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサ
ヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カル
ボキサミド、

4-フルオロ-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサ
シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサ
ミド1,1-ジオキシド、

またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項12】

1以上の請求項1～11の何れかに記載の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項13】

自己免疫性疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を治療するための医薬組成物であって、請求項1～11の何れかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項14】

自己免疫性疾患または障害が乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年11月9日出願の米国仮出願62/419,607の利益を主張し、その開示を引用により全体として本明細書に包含させる。

【0002】

発明の分野

本発明は、レチノイド関連オーファン受容体ROR γ の調節剤および該調節剤を使用する方法に関する。ここに記載する化合物は、特にヒトおよび動物における多様な疾患および障害の診断、予防または処置に有用である。障害の例は、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症を含むが、これらに限定されない。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

レチノイド関連オーファン受容体、ROR α 、ROR β およびROR γ は、臓器発達、免疫、代謝および概日リズムを含む多数の生物学的過程において重要な役割を有する。例えば、Dussault et al. in Mech. Dev. (1998) vol. 70, 147-153; Andre et al. in E MBO J. (1998) vol. 17, 3867-3877; Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373;およびJetten in Nucl. Recept. Signal. (2009) vol. 7, 1-32参照。

【0004】

ROR γ は、胸腺、腎臓、肝臓および筋肉を含むいくつかの組織で発現される。ROR γ 1およびROR γ 2(それぞれROR γ およびROR γ tとしても知られる)のROR γ の2アイソフォームが同定されている。例えば、Hirose et al. in Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) vol. 205, 1976-1983; Oritz et al. in Mol. Endocrinol. (1995) vol. 9, 1679-1691;およびHe et al. in Immunity (1998) vol. 9, 797-806参

10

20

30

40

50

照。ROR γ tの発現は、CD4+CD8+胸腺細胞、IL-17産生Tヘルパー(Th17)細胞、リンパ組織誘導(LTi)細胞および $\gamma\delta$ 細胞を含むリンパ系細胞型に限定される。ROR γ tはリンパ節およびパイエル板の発達ならびにTh17、 $\gamma\delta$ およびLTi細胞の正常分化に必須である。例えば、Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373; Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133; Eberl et al. in Nat. Immunol. (2004) vol. 5, 64-73; Ivanov et al. in Semin. Immunol. (2007) vol. 19, 409-417;およびCua and Tato in Nat. Rev. Immunol. (2010) vol. 10, 479-489 参照。

【0005】

Th17細胞および他のROR γ +リンパ球により産生されるIL-17A(IL-17とも称する)、IL-17FおよびIL-22などの炎症促進性サイトカインは、細胞外病原体に対する免疫応答を活性化し、指向させる。例えば、Ivanov et al. in Semin. Immunol. (2007) vol. 19: 409-417;およびMarks and Craft in Semin. Immunol. (2009) vol. 21, 164-171参照。ROR γ は、IL-17転写を直接制御し、マウスにおけるROR γ 破壊はIL-17産生を減弱させる。例えば、Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133参照。

【0006】

IL-17産生の調節不全は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)および喘息を含むいくつかのヒト自己免疫性および炎症性疾患と結びつけられている。例えば、Lock et al. in Nat. Med. (2002) vol. 8, 500-508; Tzartos et al. in Am. J. Pathol. (2008) vol. 172, 146-155; Kotake et al. in J. Clin. Invest. (1999) vol. 103, 1345-1352; Kirkham et al. in Arthritis Rheum. (2006) vol. 54, 1122-1131; Lowes et al. in J. Invest. Dermatol. (2008) vol. 128, 1207-1211; Leonardi et al. in N. Engl. J. Med. (2012) vol. 366, 1190-1199; Fujino et al. in Gut (2003) vol. 52, 65-70; Seiderer et al. in Inflamm. Bowel Dis. (2008) vol. 14, 437-445; Wong et al. in Clin. Exp. Immunol. (2001) vol. 125, 177-183;およびAgache et al. in Respir. Med. (2010) 104: 1131-1137参照。これら疾患のマウスモデルにおける、中和抗体によるIL-17機能の阻害またはIL-17もしくはIL-17受容体の遺伝子破壊は、疾患経過または臨床症状を軽減する。例えば、Hu et al. in Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011) vol. 1217, 60-76参照。

【0007】

マウスにおけるROR γ 破壊はまた実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、イミキモド誘発乾癬、大腸炎およびアレルギー性気道疾患を含む自己免疫および炎症の動物モデルにおいて疾患進行または重症度も減弱させる。例えば、Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133; Yang et al. in Immunity (2008) vol. 28, 29-39; Pantelyushin et al. in J. Clin. Invest. (2012) vol. 122, 2252-2256; Leppkes et al. in Gastroenterology (2009) vol. 136, 257-267;およびTilley et al. in J. Immunol. (2007) vol. 178, 3208-3218参照。

【0008】

この背景技術部分の引用文献の各々を、全ての目的でその全体として引用により本明細書に包含させる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

多くの炎症性および自己免疫性疾患を処置するための治療剤は存在するが、これらの治療領域においてなお相当なアンメット・メディカル・ニーズが残っている。ヒト疾患におけるIL-17の役割およびマウス疾患モデルにおける標的としてのIL-17およびROR γ の検証から、ROR γ t活性を調節できる化合物が、多くの免疫および炎症性障害の処置において治療効果を提供することが考えられる。

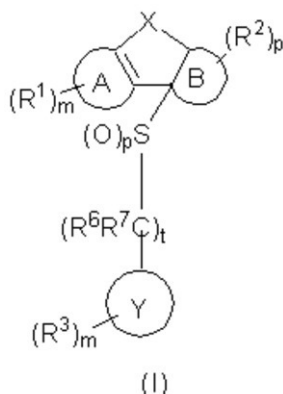
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

発明の要約

一つの態様において、本発明は、式(I)

【化1】



10

〔式中、

Xは $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ または $-NR^6CR^6R^7-$ であり；

Aは単環5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

Bは単環3員、4員、5員、6員または7員炭素環であり；

20

Yは5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

R^1 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 $S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、-チオアルコキシアルコキシ、 $NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{1a} により置換されている C_1-C_6 アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_1-C_6$ アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環および0～3個の R^{1a} で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

R^{1a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_2-C_6 アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_2-C_6 アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

30

R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_1-C_6 アルキルであり；

40

R^2 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rS(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$

50

、 $-(CR^2eR^2f)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_rNR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^2eR^2f)_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(CR^2eR^2f)_r-3\sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^2eR^2f)_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；または一つの R^2 は隣接炭素上の R^2 と一体となって0～3個の R^{2a} で置換されている縮合環を形成し、ここで、縮合環は0～3個の R^{2a} で置換されている3～10員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロ環から選択され；

R^{2a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^2eR^2f)_r-OR^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^2eR^2f)_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^2eR^2f)_r-4\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^2eR^2f)_qOR^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^2eR^2f)_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^2eR^2f)_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^2eR^2f)_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^2eR^2f)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル；および0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～10員ヘテロ環から選択されるかまたは隣接炭素原子に位置する2個の R^3 は結合して5～7員炭素環または炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成し、両者は場合により0～3個の R^{3a} で置換されていく；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C

10

20

30

40

50

F_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

10

R^{3b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

20

R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^4 および R^5 は、独立して、水素、ハロ、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであるかまたは

R^4 および R^5 は一体となって $=O$ であるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R^6 および R^7 は独立して水素、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであるか；または

30

R^6 および R^7 は一体となって $=O$ であるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であるか；または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

40

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(C$

50

$R^{1b}R^{1c})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または $0 \sim 4$ 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $0 \sim 3$ 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、 $0 \sim 4$ 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または $0 \sim 3$ 個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 6 \sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C_{3-6}$ シクロアルキルまたは $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - フェニルであり；

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - フェニルまたは $0 \sim 4$ 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-5 \sim 7$ 員ヘテロ環または $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 OH 、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)；または場合により置換されていてよい炭素原子と N、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；

R^g は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $0 \sim 3$ 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または $0 \sim 4$ 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O、 $P(O)$ および $S(O)_p$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

m は 0 、 1 、 2 または 3 であり；

p は、それぞれ存在するとき独立して、 0 、 1 または 2 であり；

q は、それぞれ存在するとき独立して、 2 または 3 であり；

r は 0 、 1 、 2 、 3 または 4 であり；

t は 0 または 1 である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

[0011]

第二の態様において、本発明は、式 I a

10

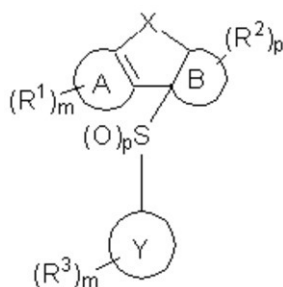
20

30

40

50

【化 2】



〔式中、

Xは $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{CR}^6\text{R}^7-$ または $-\text{NR}^6\text{CR}^6\text{R}^7-$ であり；

Aは単環5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

Bは単環3員、4員、5員、6員または7員炭素環であり；

Yは5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

R^1 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{OH}$ 、 $-\text{チオアルコキシアルコキシ}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、0～3個の R^{1a} により置換されている C_1-6 アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $\text{O}-\text{C}_1-6$ アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環および0～3個の R^{1a} により置換されている炭素環とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

R^{1a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=\text{O}$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_1-6 アルキルであり；

R^2 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_1-6 アルキル、 $=\text{CR}^{2a}\text{R}^{2a}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_2-6 アルケニル、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-3\sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

10

20

30

40

50

または一つの R^2 は隣接炭素上の R^2 と一体となって 0～3 個の R^{2a} で置換されている縮合環を形成し、ここで、縮合環は 0～3 個の R^{2a} で置換されている 3～10 員炭素環または 0～3 個の R^{2a} で置換されている炭素原子と N、O、P(O)、S(O)_p および S(O)(NR^g) から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 3～7 員ヘテロ環であり；

R^{2a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CN、NO₂、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3 個の R^a で置換されている C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C₂₋₆ アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C₂₋₆ アルキニル、0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3$ ～14 員炭素環または 0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N、O、S(O)_p および S(O)(NR^g) から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4$ ～7 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、CF₃、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2 個の R^a で置換されている C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3$ ～14 員炭素環または 0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N、O、S(O)_p および S(O)(NR^g) から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5$ ～7 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3 個の R^a で置換されている C₁₋₆ アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C₂₋₆ アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C₃₋₁₀ シクロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C₆₋₁₀ アリールまたは 0～4 個の R^a で置換されている N、O、S(O)_p および S(O)(NR^g) から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5$ ～10 員ヘテロ環であり；

R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C₁₋₆ アルキルであり；

R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、N₃、CN、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^3b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、0～3 個の R^{3a} で置換されている C₁₋₆ アルキル、0～3 個の R^{3a} で置換されている C₃₋₁₀ シクロアルキル；および 0～3 個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは 0～3 個の R^{3a} で置換されている N、O、S(O)_p および S(O)(NR^g) から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4～10 員ヘテロ環から選択されるかまたは隣接炭素原子に位置する 2 個の R^3 は結合して 5～7 員炭素環または炭素原子と N、O、S(O)_p および S(O)(NR^g) から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員ヘテロ環を形成し、両者は場合により 0～3 個の R^{3a} で置換されていく；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$

R^{11} 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^{3c}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^4 および R^5 は、独立して、水素、ハロ、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであるかまたは

R^4 および R^5 は一体となって $=O$ であるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R^6 および R^7 は独立して水素、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであるか；または

R^6 および R^7 は一体となって $=O$ であるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であるか；または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-6\sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 OH 、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)；または場合により置換されていてよい炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；

R^g は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $P(O)$ および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

m は0、1、2または3であり；

p は、それぞれ存在するとき独立して、0、1または2であり；

q は、それぞれ存在するとき独立して、2または3であり；

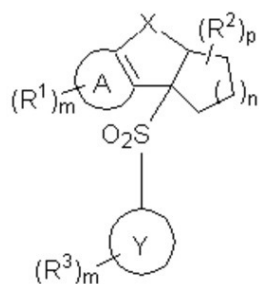
r は0、1、2、3または4である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0012】

第三の態様において、本発明は、式

【化3】



〔式中、

X は $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ または $-NR^6CR^6R^7-$ であり；

A は単環5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

10

20

30

40

50

Yは5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

R^1 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 $S(O)_p$ (C_1-C_6)アルキル、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_p(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、 $S(O)(NR^g)(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、-チオアルコキシアルコキシ、 $NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{1a} により置換されている C_1-6 アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_1-6$ アルキル、0～3個の R^{1a} により置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環および0～3個の R^{1a} により置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

R^{1a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_1-6 アルキルであり；

R^2 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_1-6 アルキル、 $=CR^{2a}R^{2a}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_2-6 アルケニル、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；または一つの R^2 は隣接炭素上の R^2 と一体となって0～3個の R^{2a} で置換されている縮合環を形成し、ここで、縮合環は0～3個の R^{2a} で置換されている3～10員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロ環から選択され；

R^{2a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-OC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_2-6 アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および

10

20

30

40

50

$S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-4\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{2e}R^{2f})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^{3b}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル；および0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～10員ヘテロ環から選択されるかまたは隣接炭素原子に位置する2個の R^3 は結合して5～7員炭素環または炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成し、両者は場合により0～3個の R^{3a} で置換されている；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

10

20

30

40

50

O)(NR^g)から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim7$ 員ヘテロ環であり；

R^{3c}およびR^{3d}は、それぞれ存在するとき独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R⁴およびR⁵は、独立して、水素、ハロ、C(=O)C₁₋₄アルキル、C(=O)OC₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆ハロアルキルであるかまたは

R⁴およびR⁵は一体となって=Oであるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R⁶およびR⁷は独立して水素、C(=O)C₁₋₄アルキル、C(=O)OC₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆ハロアルキルであるか；または

R⁶およびR⁷は一体となって=Oであるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R¹¹は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個のR^fで置換されているC₁₋₆アルキル、CF₃、0～3個のR^fで置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ シクロアルキル、0～3個のR^dで置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個のR^dで置換されている炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim7$ 員ヘテロ環であるか；

または同じ窒素原子に結合する一つのR¹¹と第二のR¹¹は、一体となって0～4個のR^dで置換されている炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^aは、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、0～3個のR^fで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0～3個のR^eで置換されているC₂₋₆アルケニル、0～3個のR^eで置換されているC₂₋₆アルキニル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim14$ 員炭素環または0～4個のR^fで置換されている炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim7$ 員ヘテロ環であり；

R^bは、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個のR^dで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0～3個のR^dで置換されているC₃₋₆シクロアルキル、0～4個のR^fで置換されている炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim7$ 員ヘテロ環または0～3個のR^dで置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-6\sim10$ 員炭素環であり；

R^cは、それぞれ存在するとき独立して、0～3個のR^fで置換されているC₁₋₆アルキル、0～3個のR^fで置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは0～3個のR^fで置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^dは、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、CO₂H、CO₂R^c、 $-NR^eSO_2R^c$ 、SO₂R^c、S(O)(NR^g)R^c、0～3個のR^fで置換されているC₁₋₆アルキル、0～3個のR^fで置換されているC₃₋₆シクロアルキル、0～3個のR^fで置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個のR^fで置換されている炭素原子とN、O、S(O)_pおよびS(O)(NR^g)から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim7$ 員ヘテロ環であり；

R^eは、それぞれ存在するとき独立して、水素、C(O)NR^fR^f、C₁₋₆アルキル、C

10

20

30

40

50

3-6シクロアルキル、-5~7員ヘテロ環または0~3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)；または場合により置換されていてよい炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5~10員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、CN、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；
 R^g は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0~3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0~4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、P(O)および $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5~7員ヘテロ環であり；

mは0、1、2または3であり；

nは1または2であり；

pは、それぞれ存在するとき独立して、0、1または2であり；

qは、それぞれ存在するとき独立して、2または3であり；

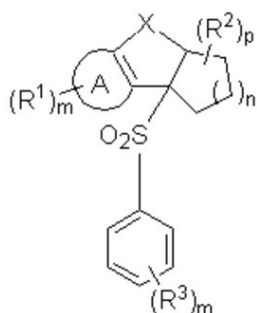
rは0、1、2、3または4である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0013】

第四の態様において、本発明は、式

【化4】



〔式中、

Xは $-CR^4R^5-$ 、 $-(CR^4R^5)_2$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-S(O)_pCR^6R^7-$ 、 $-S(O)(NR^g)CR^6R^7-$ または $-NR^6CR^6R^7-$ であり；

Aは単環5員または6員芳香族またはヘテロ芳香環であり；

R^1 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 OCF_3 、CN、 $S(O)_p(C_{1-C6})$ アルキル、 $S(O)(NR^g)(C_{1-C6})$ アルキル、 $-S(O)_p(C_{1-C6})$ アルキル-OH、 $S(O)(NR^g)(C_{1-C6})$ アルキル-OH、-チオアルコキシアルコキシ、 $NR^{11}R^{11}$ 、0~3個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキル、0~3個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキル、0~3個の R^{1a} により置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環および0~3個の R^{1a} により置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5~10員ヘテロ環から選択され；

R^{1a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、-

$(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r - \text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r - 3 \sim 1$ 4員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{1b} および R^{1c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $=\text{CR}^{2a}\text{R}^{2a}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{2b}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2c}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r\text{NR}^{2b}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - 3 \sim 10$ 員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - 4 \sim 10$ 員ヘテロ環であるか；または一つの R^2 は隣接炭素上の R^2 と一体となって0～3個の R^{2a} で置換されている縮合環を形成し、ここで、縮合環は0～3個の R^{2a} で置換されている3～10員炭素環または0～3個の R^{2a} で置換されている炭素原子とN、O、P(O)、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロ環から選択され；

R^{2a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=\text{O}$ 、ハロ、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - 4 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S}(\text{O})_p\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - \text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_q\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $\text{S}(\text{O})_p$ および $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f})_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-}

10

20

30

40

50

C_6 アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_6-10 アリー
ルまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択
される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2e} および R^{2f} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アル
キルであり；

R^3 は、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$
 OR^{3b} 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル；および0
～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されているN、O
、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4～10員ヘ
テロ環から選択されるかまたは隣接炭素原子に位置する2個の R^3 は結合して5～7員炭
素環または炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘ
テロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成し、両者は場合により0～3個の R^{3a} で置換さ
れていてよく；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されてい
る C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換さ
れている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている
炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を
含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOR^b$ 、
 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^{3d}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qOC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_qS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、
 $-(CR^{1b}R^{1c})_qNR^bS(O)_2R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル
、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$
員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 7$ 員ヘ
テロ環であり；

R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素または C_{1-6} アルキルであ
り；

R^4 および R^5 は、独立して、水素、ハロ、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$
アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであるかまたは

R^4 および R^5 は一体となって $=O$ であるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体
となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R^6 および R^7 は独立して水素、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、
 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであるか；または

R^6 および R^7 は一体となって $=O$ であるかまたはそれらが結合している炭素原子と一体
となって3～6員スピロカルボシクリル環もしくはスピロヘテロシクリル環を形成し；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6}
アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C_{3-10}$ シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5～7員ヘテロ環であるか；または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～4個の R^d で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tP(O)(OR^b)_2$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-O(CR^{1b}R^{1c}O)_tS(O)_2OR^b$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^e で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3～14員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5～7員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5～7員ヘテロ環または0～3個の R^d で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -6～10員炭素環であり；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ - C_{3-6} シクロアルキルまたは0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、 $SO(NR^g)R^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルまたは0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5～7員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、-5～7員ヘテロ環または0～3個の R^f で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $SO(NR^g)(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 OH 、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)；または場合により置換されていてよい炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5～10員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；

R^g は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -3～14員炭素環または0～4個の R^f で置換されている炭素原子とN、O、 $P(O)$ および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -5～7員ヘテロ環

10

20

30

40

50

であり；

mは0、1、2または3であり；

nは1または2であり；

pは、それぞれ存在するとき独立して、0、1または2であり；

qは、それぞれ存在するとき独立して、2または3であり；

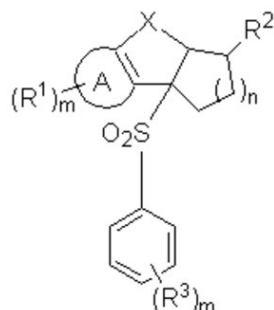
rは0、1、2、3または4である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0014】

第五の態様において、本発明は、式

【化5】



10

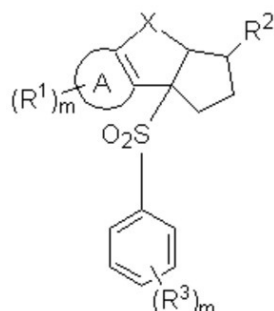
の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

20

【0015】

第六の態様において、本発明は式

【化6】



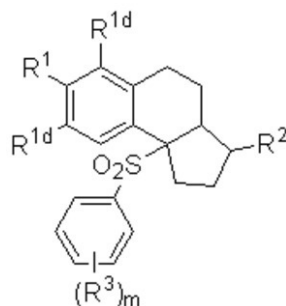
30

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0016】

第七の態様において、本発明は式

【化7】



40

〔式中、 R^{1d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルである。〕

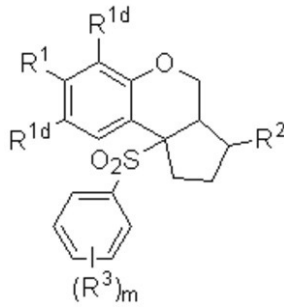
の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0017】

第八の態様において、本発明は式

50

【化 8】



10

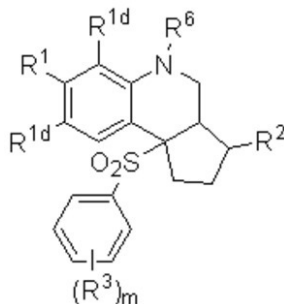
〔式中、 R^{1d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルである。〕

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0018】

第九の態様において、本発明は式

【化 9】



20

〔式中、 R^{1d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルである。〕

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0019】

第十の態様において、本発明は、

R^1 がハロ、0～3個の R^{1a} で置換されているフェニル、0～3個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

30

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$ フェニルであり；

R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルであり；

40

R^2 が、水素、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環であり；

R^{2a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素または0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O

50

、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$ フェニルであり；

R^{2c} が、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは 0～4 個の R^a で置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキルであり；

R^{3a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または 0～3 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^a で置換されているフェニルである；

の第七の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0020】

第十一の態様において、本発明は、

R^1 がハロ、0～3 個の R^{1a} で置換されているフェニル、0～3 個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-$ フェニルであり；

R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、 CN または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 が、水素、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、0～3 個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ または 0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $P(O)$ 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5～7 員ヘテロ環であり；

R^{2a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素または 0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$

フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、 N_3 、CN、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキルであり；

R^{3a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^a で置換されているフェニルである；

の第八の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0021】

第十二の態様において、本発明は、

R^1 がハロ、0～3個の R^{1a} で置換されているフェニル、0～3個の R^{1a} により置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r$ -フェニルであり；

R^{1b} および R^{1c} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CD_3 、ハロ、 CF_3 、CNまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^2 が、水素、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ または0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、P(O)、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環であり；

R^{2a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素または0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換され

10

20

30

40

50

ている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは 0～4 個の R^a で置換されている N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキルであり；
 R^{3a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c$ 、 $-(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{1b}R^{1c})_r-3\sim 14$ 員炭素環または 0～3 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{1b}R^{1c})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

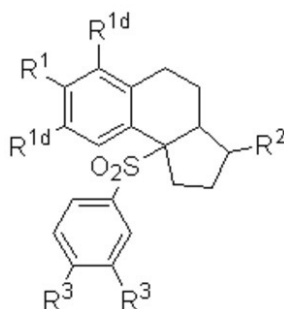
R^{3b} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^a で置換されているフェニルである；

の第九の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0022】

第十三の態様において、本発明は、式

【化10】



〔式中、

R^1 が、0～3 個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0～3 個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロまたは 0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロまたは CN であり；

R^2 が、0～3 個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素または 0～3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4 個の R^a で置換されている炭素原子と N 、 O 、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または 0～3 個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$

フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_{r-5} \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

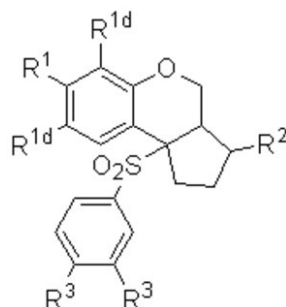
R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、シクロプロピルまたは C_{1-6} アルキルである。]

の第十の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0023】

第十四の態様において、本発明は、式

【化11】



〔式中、

R^1 が、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロまたは0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロまたはCNであり；

R^2 が、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素または0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} が、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_{r-5} \sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r$ -フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_{r-5} \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロ、シクロプロピルまたは C_{1-6} アルキルである。]

の第十一の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0024】

第十五の態様において、本発明は、式

10

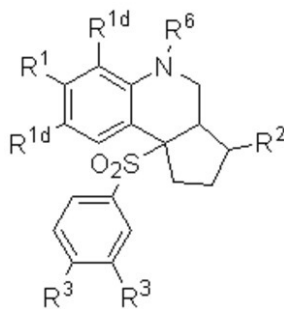
20

30

40

50

【化 1 2】



10

〔式中、

R^1 が、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロまたは0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、ハロまたはCNであり；

R^2 が、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $NR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ または $NR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ であり；

R^{2a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素または0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

20

R^{2b} が、水素、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～4個の R^a で置換されている炭素原子とN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $-(CR^{2e}R^{2f})_r-$ フェニルであり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～4個の R^a で置換されているN、O、 $S(O)_p$ および $S(O)(NR^g)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CR^{2e}R^{2f})_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

30

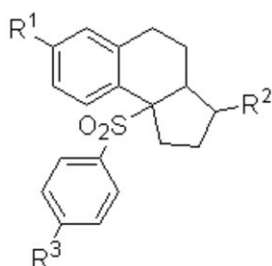
R^3 が、水素、ハロ、シクロプロピルまたは C_{1-6} アルキルである。〕

の第十二の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0025】

第十六の態様において、本発明は、式

【化 1 3】



40

〔式中、

R^1 が、0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^{1a} により置換されている $O-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^2 が、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)NR^{11}R^{11}$ または $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2c}$ であり；

R^{2c} が、0～3個の R^a で置換されている C_{1-4} アルキル、0～3個の R^a で置換され

50

ている C_3-6 シクロアルキルまたは 0～3 個の R^a で置換されている N、O および $S(O)_2$ から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロ環であり；

R^3 が、それぞれ存在するとき独立して、水素またはハロゲンであり；

R^{11} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～2 個の R^f で置換されている C_1-6 アルキル、0～2 個の R^f で置換されている C_4-6 シクロアルキル、0～2 個の R^f で置換されている $-CH_2-C_4-6$ シクロアルキル、0～1 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_2$ から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～6 員ヘテロ環、0～2 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_2$ から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む $-CH_2-5-6$ 員ヘテロ環であるか；

または同じ窒素原子に結合する一つの R^{11} と第二の R^{11} が、一体となって 0～2 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_2$ から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 CH_2OH 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、0～1 個の R^f で置換されている C_1-2 アルキルまたはピリジルであり；

R^d が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^c または SO_2R^c であり；

R^f が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CO_2H 、 CN または OH である。]

の第十三の態様内の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0026】

他の態様において、第一態様の範囲内の例示実施例化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体が提供される。

【0027】

他の態様において、上記態様の何れかの範囲内の化合物の任意のサブセットリストから選択される化合物が提供される。

【0028】

他の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも一つを含む、医薬組成物が提供される。

【0029】

他の実施態様において、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の製造法が提供される。

【0030】

他の実施態様において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【0031】

他の実施態様において、本発明は、治療における同時の、別々のまたは逐次使用のための本発明の化合物と付加的治療剤の組み合わせ製剤を提供する。

【0032】

他の実施態様において、本発明は、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症などの疾患を含むが、これらに限定されない、炎症が要素である疾患の処置(または疾患を処置する方法)において使用するための本発明の化合物を提供する。

【0033】

定義

次は、本明細書および添付する特許請求の範囲で使用される用語の定義である。ここでの基または用語について提供される最初の定義は、特に断らない限り、本明細書および特許請求の範囲をとおして、個々にまたは他の基の一部としてその基または用語に適用される。

【0034】

本発明の化合物は、1 以上の不斉中心を有し得る。特に断らない限り、本発明の化合物

の全キラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は本発明に包含される。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体も化合物で存在でき、該安定な異性体の全てが本発明において意図される。本発明の化合物の *c i s* および *t r a n s* 幾何異性体が記載され、異性体混合物としてまたは分離された異性体形態として単離され得る。本化合物は、光学活性またはラセミ体で単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性出発物質からの合成によるなど、光学活性形態を製造する方法は当分野で周知である。構造の全キラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体および全幾何異性体形態は、特定の立体化学または異性体形態が特に示されない限り、意図される。

【0035】

任意の可変基(例えば、 R^3)が化合物の任意の構成要素または式において1回を超えて現れるとき、それぞれ存在するときのその定義は、全ての他の場合の定義と無関係である。それ故に、例えば、ある基が0~2個の R^3 で置換されているとされるならば、該基は場合により2個までの R^3 基で置換されていてよく、それぞれ存在するときの R^3 は R^3 の定義から独立して選択される。また、置換基および／または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。

10

【0036】

置換基への結合が、環の2原子を結ぶ結合に交差して示されるならば、該置換基は、環の任意の原子に結合し得る。置換基が、該置換基がある式の化合物の残りに結合する原子を示すことなく列記されているならば、該置換基は、該置換基における任意の原子で結合し得る。置換基および／または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。

20

【0037】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン)があるならば、これらは、酸化剤(例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素)での処理によりN-オキシドに変換して、他の本発明の化合物を提供し得る。それ故に、全ての記載される窒素原子は、窒素およびそのN-オキシド($N \rightarrow O$)誘導体の両者を包含すると見なされる。

【0038】

当分野で使用される慣行により、

【化14】



30

を、該部分または置換基の主たる核もしくは鎖構造への結合点となる結合を示すために、ここでの構造式で使用する。

【0039】

2つの文字または記号の間ではないダッシュ“—”は、置換基の結合点を示すために使用する。例えば、 $-CONH_2$ は、炭素原子を介して結合する。

【0040】

式Iの化合物の特定の部分を参照する用語“場合により置換されていてよい”(例えば、場合により置換されていてよいヘテロアリール基)は、0、1、2またはそれ以上の置換基を有する部分をいう。例えば、“場合により置換されていてよいアルキル”は、下に定義する“アルキル”および“置換アルキル”の両者を含む。1以上の置換基を含む任意の基に関して、該基は、立体的に実質的ではない、合成的に非実現可能であるおよび／または本質的に不安定である、あらゆる置換または置換パターンの導入を意図しないことは当業者に理解される。

40

【0041】

ここで使用する用語“少なくとも一つの化学物質”は、用語“化合物”と相互交換可能である。

【0042】

ここで使用する用語“アルキル”または“アルキレン”は、特定の数の炭素原子を有する、

50

分岐鎖および直鎖両者の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、“ $C_1 - 10$ アルキル”(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むことを意図する。さらに、例えば、“ $C_1 - C_6$ アルキル”は、1～6個の炭素原子を有するアルキルをいう。アルキル基は非置換でも、その水素の1以上が、他の化学基、例えば、場合により例えばアルキル、ハロまたはハロアルキルで置換されていてよい、アリールまたはヘテロアリール基により置き換えられるように置換されていてよい。アルキル基の例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル)、ペンチル(例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などを含むが、これらに限定されない。

10

【0043】

“アルケニル”または“アルケニレン”は、直鎖または分岐配置であり、鎖に沿った任意の安定な点で生じ得る1以上の二重炭素-炭素結合を有する、炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、“ $C_2 - 6$ アルケニル”(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルケニル基を含むことを意図する。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどを含むが、これらに限定されない。

【0044】

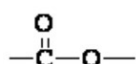
“アルキニル”または“アルキニレン”は、直鎖または分岐両者の配置であり、鎖に沿った任意の安定な点で生じ得る1以上の三重炭素-炭素結合を有する炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、“ $C_2 - 6$ アルキニル”(またはアルキニレン)は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基を含むことを意図する。

20

【0045】

当業者は、記号“ C_{O_2} ”がここで使用されているとき、基

【化15】



30

をいうことを意図することを理解する。

【0046】

“アリールアルキル”におけるなどのように用語“アルキル”を他の基と共に使用するとき、この組み合わせは、置換アルキルが含む置換基の少なくとも一つをより具体的に定義する。例えば、“アリールアルキル”は、ベンジルなどの、置換基の少なくとも一つがアリールである、上に定義した置換アルキル基をいう。それ故に、用語アリール($C_0 - 4$)アルキルは、少なくとも1個のアリール置換基を有する置換低級アルキルを含み、かつまた他の基に直接結合するアリール、すなわち、アリール(C_0)アルキルも含む。用語“ヘテロアリールアルキル”は、置換基の少なくとも一つがヘテロアリールである、上に定義した置換アルキル基をいう。

40

【0047】

置換アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基をいうとき、これらの基は、置換アルキル基について上に定義した1～3個の置換基で置換される。

【0048】

用語“アルコキシ”は、ここで定義するアルキルまたは置換アルキルにより置換された酸素原子をいう。例えば、用語“アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘ

50

キソキシ、3-メチルペントキシなどの基-O-C₁₋₆アルキルを含む。“低級アルコキシ”は、1～4個の炭素を有するアルコキシ基をいう。

【0049】

例えば、アルコキシ、チオアルキルおよびアミノアルキルを含む、全ての基についての選択は、安定な化合物を提供するように当業者によりなされることは理解される。

【0050】

ここで使用する用語“置換”は、指定する原子または基上の任意の1以上の水素が、指定する原子の通常の原子価を超えない限り、示す群からの選択物で置き換えられることを意味する。置換基がオキソまたはケト(すなわち、=O)であるならば、原子上の2水素が置き換えられる。ケト置換基は、芳香族部分に存在しない。特に断らない限り、置換基は、核構造に向かって名付けられる。例えば、(シクロアルキル)アルキルが、可能性のある置換基として挙げられるならば、この置換基の核構造への結合点はアルキル部分にあることは理解される。ここで使用する環二重結合は、2つの隣接環原子間で形成される二重結合(例えば、C=C、C=NまたはN=N)である。

【0051】

組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合に限り、置換基および/または可変基の組み合わせが許容される。安定な化合物または安定な構造は、有用な純度まで反応混合物から単離する過程に、そして有効な治療剤へのその後の製剤過程に、十分に耐えられる程に強固な化合物を含意することを意図する。現在挙げている化合物がN-H、S(O)₂HまたはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0052】

用語“シクロアルキル”は、単、二または多環系を含む、環化アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどを含むが、これらに限定されない。ここで使用する“炭素環”または“炭素環残基”は、任意の安定な3員、4員、5員、6員または7員単環または二環または7員、8員、9員、10員、11員、12員または13員二環または三環を意味することを意図し、この何れも、飽和、一部不飽和、不飽和または芳香族であり得る。該炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)を含むが、これらに限定されない。上に示すとおり、架橋環も炭素環の定義に含まれる(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)。好ましい炭素環は、特に断らない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびフェニルである。用語“炭素環”が使用されるとき、“アリール”を含むことが意図される。架橋環は、1以上の炭素原子が2つの非隣接炭素原子を結合するときに生じる。好ましい架橋は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環を二環に変えることは注意すべきである。環が架橋されるとき、環について記載した置換基は架橋にも存在し得る。

【0053】

用語“アリール”は、フェニルおよびナフチル基などの環部分に6～12個の炭素原子を有する単環または二環芳香族炭化水素基をいい、この各々は、置換されていてよい。

【0054】

それ故に、アリール基の例は

10

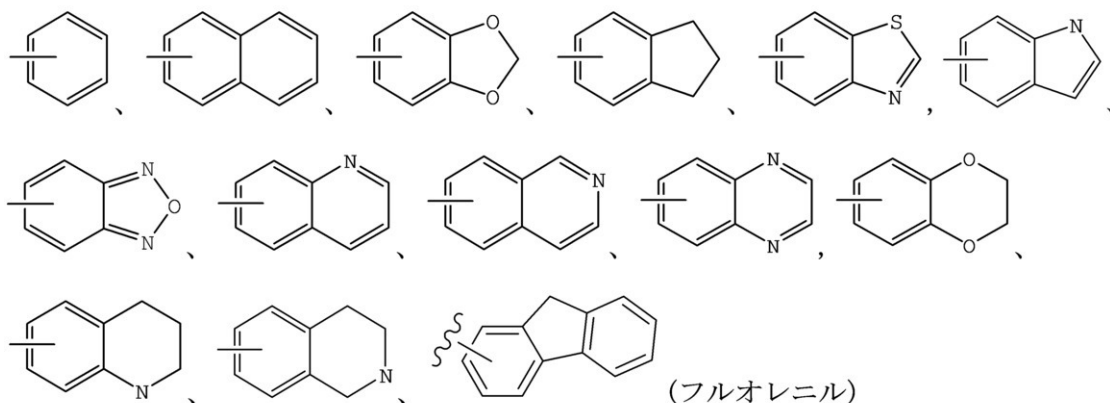
20

30

40

50

【化 16】



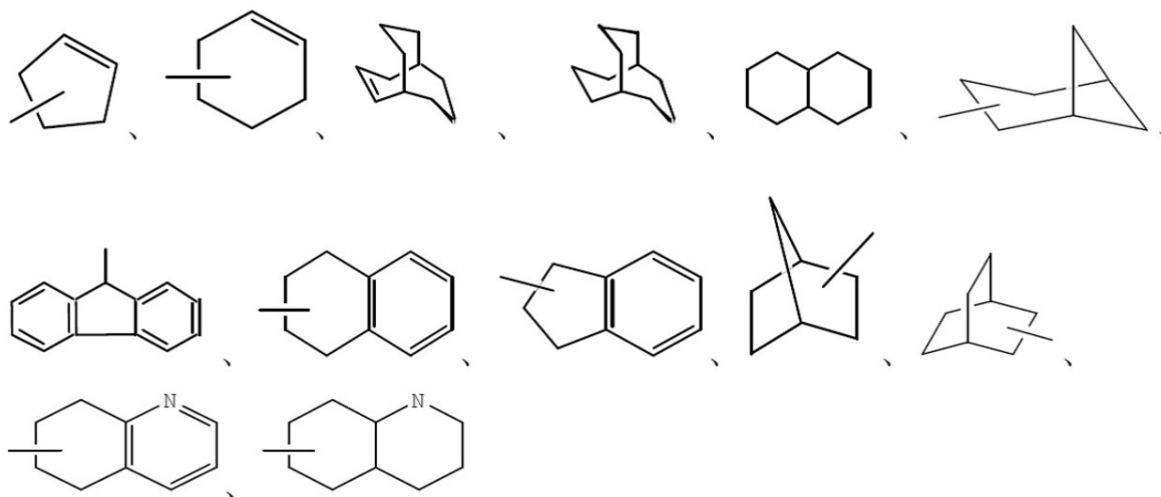
10

などを含み、これは、場合により、任意の利用可能な炭素または窒素原子の位置で置換されてよい。好ましいアリール基は、場合により置換されているフェニルである。

【0055】

従って、式Ⅰの化合物において、用語“シクロアルキル”は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロオクチルなどならびに次の

【化 17】



20

30

などの環系を含み、これは、所望により、環の任意の利用可能な原子の位置で置換されてよい。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

【化 18】



40

を含む。

【0056】

用語“ハロ”または“ハロゲン”は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

【0057】

用語“ハロアルキル”は、1以上のハロ置換基を有する置換アルキルをいう。例えば、“ハロアルキル”は、モノ、ジおよびトリフルオロメチルを含む。

【0058】

50

用語“ハロアルコキシ”は、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基をいう。例えば、“ハロアルコキシ”は OCF_3 を含む。

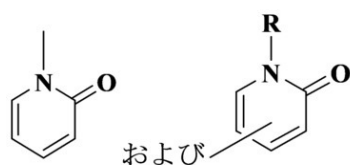
【0059】

用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクロアルキル”、“ヘテロシクロ”、“ヘテロシクリック”または“ヘテロシクリル”は相互交換可能に使用でき、環の少なくとも一つが少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する置換および非置換3～7員単環基、7～11員二環基および10～15員三環基をいい、該ヘテロ原子含有環は、好ましくはO、SおよびNから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する。該基のヘテロ原子を含む各環は、各環におけるヘテロ原子の総数が4以下である限り、さらに、環が少なくとも1個の炭素原子を含む限り、1個または2個の酸素または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含んでよい。窒素および硫黄原子は所望により酸化されてよく、窒素原子は所望により4級化されてよい。二環および三環基を完成させる縮合環は炭素原子しか含まなくてよく、飽和、一部飽和または完全不飽和であり得る。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子の位置で結合し得る。ここで使用する用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクロアルキル”、“ヘテロシクロ”、“ヘテロ環”および“ヘテロシクリル”は、下に定義する“ヘテロアリール”基を含む。

【0060】

下記テロアリール基に加えて、単環ヘテロ環基の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキサゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどを含む。二環ヘテロシクロ基の例は、キヌクリジニルを含む。さらなる単環ヘテロシクリル基は

【化19】



を含む。

【0061】

用語“ヘテロアリール”は、環の少なくとも一つに少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する置換および非置換芳香族5員または6員単環基、9員または10員二環基および11～14員三環基をいい、該ヘテロ原子含有環は好ましくはO、SおよびNから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基のヘテロ原子を含む各環は、各環におけるヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも1個の炭素原子を有する限り、1個または2個の酸素または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含み得る。二環および三環基を完成させる縮合環は炭素原子しか含まなくてよく、飽和、一部飽和または不飽和であり得る。窒素および硫黄原子は所望により酸化されてよく、窒素原子は所望により4級化されてよい。二環または三環であるヘテロアリール基は、少なくとも1個の完全芳香環を含まなければならないが、他の1個以上の縮合環は芳香族でも非芳香族でもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子の位置で結合し得る。原子価から可能である限り、該さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであるならば、さらに場合により $=\text{O}$ (オキソ)で置換されていてよい。

【0062】

単環ヘテロアリール基の例は、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、

オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどを含む。

【0063】

二環ヘテロアリアル基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。

10

【0064】

三環ヘテロアリアル基の例は、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。

【0065】

特に断らない限り、具体的に名付けられたアリアル(例えば、フェニル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニル)またはヘテロアリアル(例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリルおよびフリル)を記載するとき、該記載は、適切である限り、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび／またはヘテロアリアル基について上記したものから選択される、0～3個、好ましくは0～2個の置換基を有する環を含むことを意図する。

20

【0066】

用語“炭素環”、“カルボシクリル”または“炭素環式”は、全環の全原子が炭素である飽和または不飽和単環または二環をいう。それ故に、本用語は、シクロアルキルおよびアリアル環を含む。単環炭素環は3～6環原子、さらにより一般には5または6環原子を含む。二環炭素環は、例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]または[6,6]系などとして配置された7～12環原子またはビシクロ[5,6]または[6,6]系として配置された9または10環原子を有する。単および二環炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシー-1-エニル、1-シクロヘキシー-2-エニル、1-シクロヘキシー-3-エニル、フェニルおよびナフチルを含む。炭素環は置換されていてよく、この場合、置換基はシクロアルキルおよびアリアル基について上に記載したものから選択される。

30

【0067】

用語“ヘテロ原子”は酸素、硫黄および窒素を含む。

【0068】

用語“不飽和”が環または基環または基は、完全不飽和または一部不飽和であり得る。

【0069】

本明細書をとおして、基およびその置換基は、安定な部分および化合物ならびに薬学的に許容される化合物として有用な化合物および／または薬学的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供するように、当業者により選択され得る。

40

【0070】

式Iの化合物は遊離形態(イオン化なし)で存在できまたは塩を形成でき、これらもまた本発明の範囲内である。特に断らない限り、本発明の化合物への言及は、遊離形態およびその塩への言及を含むと理解される。用語“塩”は、無機および／または有機酸および塩基と形成された酸性および／または塩基性塩をいう。さらに、用語“塩”は、例えば式Iの化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性部分およびカルボン酸などの酸性部分を含むとき、双性イオン(分子内塩)を含み得る。例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に顕著に寄与しない許容される金属およびアミン塩などの、薬学的に許容される(すなわち、非毒性の、生理学的に許容される)塩が好ましい。しかしながら、

50

他の塩は、例えば、単離または精製工程で有用であり得て、製造中に用いられるかもしれず、それ故に、本発明の範囲内で意図される。式Ⅰの化合物の塩を、例えば、式Ⅰの化合物と、一定量、例えば当量の酸または塩基を、塩が沈殿するような媒体中で反応させるかまたは水性媒体中で反応させた後凍結乾燥することにより、形成し得る。

【0071】

酸付加塩の例は、酢酸塩(例えば酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されたもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と形成される)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成される)、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成される)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と形成される)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩(例えばここに記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【0072】

塩基性塩の例は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム塩、亜鉛塩およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは類似の薬学的に許容されるアミンとの塩およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩を含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸エステル(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸エステル)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)などの薬剤で四級化し得る。好ましい塩は一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩を含む。

【0073】

用語“薬学的に許容される”は、ここでは、合理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題または合併症を起すことなく接触させるのに適しており、合理的なベネフィット／リスク比をもたらす、化合物、物質、組成物および／または投与形態をいうために用いる。

【0074】

ここで使用する“薬学的に許容される塩”は、親化合物がその酸または塩基塩形成により修飾された、開示する化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された、親化合物の慣用の非毒性塩または四級化アンモニウム塩を含む。例えば、このような慣用の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸から調

製された塩などを含む。

【0075】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から、慣用の化学方法により合成され得る。一般に、このような塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物と、化学量論量の適切な塩基または酸を水または有機溶媒または2者の混合物中で反応させることにより製造でき、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、開示を引用により本明細書に包含させる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)に見られる。

【0076】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋なまたは実質的に純粋な形態で意図される。立体異性体は、1以上のキラル原子の所有により光学異性体である化合物ならびに1以上の結合の回転制限による光学異性体である化合物(アトロプ異性体)を含み得る。本発明の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。ラセミ体および特定の活性を有する単離光学異性体が確実に包含される。ラセミ体は、例えば、分別結晶、ジアステレオマー誘導体の分離または結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離など、物理的方法により分割できる。個々の光学異性体を、例えば、光学活性酸との塩形成と、続く結晶化などの、慣用の方法によりラセミ体から得ることができる。式Iの化合物のあるエナンチオマーが、他方と比較して優れた活性を示し得る。

【0077】

本発明は、本化合物に存在する原子の全同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定せずに、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用の技法によりまたはここに記載したものに類似する方法により、他では用いる非標識反応材の代わりに、適切な同位体標識した反応材を使用して、製造され得る。

【0078】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も意図される。用語“プロドラッグ”は、対象への投与により、代謝または化学過程による化学変換を受けて、式Iの化合物および／またはその塩および／または溶媒和物を生じる、化合物をいう。インビボで変換して、生物活性剤(すなわち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲および精神において、プロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて、式Iの化合物自体を生じるプロドラッグとして働く、生理学的に加水分解可能なエステルを形成し得る。このようなプロドラッグは、多くの場合の加水分解が主に消化酵素の影響下で生じるため、好ましくは経口投与される。エステル自体が活性であるかまたは加水分解が血中で起こるとき、非経腸投与を使用し得る。カルボキシ基を含む式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例は、 C_{1-6} -アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} -アルカノイルオキシ- C_{1-6} -アルキル、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} -アルキル、例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチルおよび、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリン分野で使用される、他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルを含む。このようなエステルは、当分野で知られる慣用の技法により製造され得る。

【0079】

また、ヒドロキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式Iの化合物を生じることによりプロドラッグとして働く生理学的に開裂可能なエステル、アセタールまたはケタールを形成し得る。ヒドロキシ基を含む式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステル

10

20

30

40

50

、アセタールおよびケタールの例は、ヒドロキシ基の水素がアセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバリル、ヒドロキシアセチル、ヒドロキシプロピオニル、アミノアセチル、アラニル、 β -アラニル、アスパルチル、アスパラギニル、グルタミル、グルタミニル、アルギニル、リシル、セリル、ジヒドロキシホスホリル、ヒドロキシルホニル、ジヒドロキシホスホリルオキシメチル、1-ジヒドロキシホスホリルオキシエチル、ヒドロキシルホニルオキシメチル、1-ヒドロキシルホニルオキシエチル、アセトキシメチル、1-アセトキシエチル、場合により2-置換されている2-アミノアシルオキシメチルなどで置き換えられた化合物を含む。該プロドラッグの塩形態、例えば、アミノアシルエステルまたはアミノアシルオキシメチルアセタールの酸付加塩(例えば塩酸塩)、ジヒドロキシホスホリルまたはジヒドロキシホスホリルオキシメチル誘導体の一または二ナトリウム塩またはヒドロキシルホニルオキシまたはヒドロキシルホニルオキシメチル誘導体のナトリウム塩も意図される。該エステル、アセタールおよびケタールは、当分野で知られる慣用の技法により製造され得る。

【0080】

種々の形態のプロドラッグが当分野で周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例について、各々、引用により本明細書に包含させる

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); および

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)

を参照のこと。

【0081】

式Iの化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に移動し、分子の原子間結合が結果として再配置される、互変異性形態で存在し得る。全ての互変異性形態が、それらが存在する限り、本発明に含まれることは理解されるべきである。さらに、本発明の化合物は、transおよびcis異性体を有し得る。

【0082】

式Iの化合物の溶媒和物(例えば、水和物)も本発明の範囲内であることは理解されるべきである。溶媒和の方法は、一般に当分野で知られる。

【0083】

製剤／組成物

本発明の他の態様は、ここに記載する化合物、立体異性形態、医薬塩、溶媒和物または水和物を含む、医薬組成物である。ここに記載する医薬組成物は、一般にここに記載する化合物と薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物の組み合わせを含む。該組成物は、薬学的に許容されない成分を実質的に含まず、すなわち、薬学的に許容されない成分は、本出願出願時における米国規制の許容条件より低い量で含む。この態様の一部実施態様において、化合物が水に溶解または懸濁されている場合、組成物はさらに所望によりさらなる薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含んでよい。他の実施態様において、ここに記載する医薬組成物は、固体医薬組成物(例えば、錠剤、カプセル剤など)である。

【0084】

これらの組成物は、医薬分野で周知の方法により製造でき、局所または全身処置の何れが望まれるか、そして処置する領域により、種々の経路で投与され得る。投与は、局所(眼ならびに鼻腔内、膣および直腸送達を含む粘膜へを含む)、肺(例えば、ネブライザーを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送(insufflation)による、気管内、鼻腔内、上皮および経皮)、眼内、経口または非経腸であり得る。眼内送達の方法は、局所投与(点眼)、結膜下、眼球周囲または硝子体内注射または結膜嚢に外科的に配置されたバルーンカテーテルもしくは眼球インサートによる導入を含み得る。非経腸投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または点滴または頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与

を含む。非経腸投与は、単回ボーラスの形であってよくまたは、例えば、連続的注入ポンプによるものであってよい。局所投与用の医薬組成物および製剤は経皮パッチ剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、液滴剤、坐薬、スプレー剤、液剤および散剤を含み得る。慣用の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、濃厚剤などが必要であるかまたは望まれ得る。

【0085】

また、医薬組成物は、活性成分として、1以上の上記化合物を、1以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて含み得る。ここに記載する組成物の製造に際し、活性成分を、一般に添加物と混合し、添加物により希釈し、そして、例えば、カプセル、小袋、紙または他の容器などの、運搬体内に挿入する。添加物が希釈剤として働くとき、活性成分の媒体、担体または媒質として働く固体、半固体または液体物質であり得る。それ故に、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルジョン剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、10重量%までの活性化合物を含む、軟膏剤、軟または硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、無菌注射可能液剤および無菌包装散剤の形であり得る。

【0086】

製剤の製造に際し、他の成分と合わせる前に活性化合物を粉碎して、適切な粒子径を提供し得る。活性化合物が実質的に不溶性であるならば、200メッシュ未満の粒子径に粉碎し得る。活性化合物が実質的に水可溶性であるならば、粒子径を、製剤における実質的に均一な分散を提供するために粉碎することにより調節でき、例えば約40メッシュとし得る。

【0087】

適当な添加物のいくつかの例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースを含む。製剤は、さらに滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油；湿潤剤；乳化および懸濁化剤；防腐剤、例えばメチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート；甘味剤；ならびに風味剤を含み得る。ここに記載する組成物は、当分野で知られる方法を用いることにより、対象に投与後活性成分の迅速な、持続したまたは遅延した放出を提供するように製剤化し得る。

【0088】

活性化合物は広い投与量範囲で有効であり、一般に薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与する化合物の量は、処置する状態、選択した投与経路、実際に投与する化合物、個々の対象の年齢、体重および応答、対象の症状の重症度などを含む、関連する状況により、通常医師により決定されることは理解される。

【0089】

錠剤などの固体組成物の製造のために、主要活性成分を医薬添加物と混合して、ここに記載する化合物の均一混合物を含む固体前製剤組成物を形成する。これらの前製剤組成物について、均一と記載するとき、活性成分は、一般に、組成物が錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位投与量形態に容易に小分され得るように、組成物全体に均一に分散させる。この固体前製剤を、次いで、例えば、0.1～約500mgのここに記載する化合物の活性成分を含む、上記タイプの単位投与量形態に小分する。

【0090】

錠剤または丸剤は被覆するかまたは他に混合して、持続作用の利益をもたらす投与量形態を提供し得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部製剤および外部製剤構成要素を含み、後者は前者を被覆する形態である。これら2構成要素を、胃における崩壊に耐え、内部構成要素が無傷で十二指腸まで通るまたは放出遅延に役立つ、腸溶層で分離し得る。多様な材料を該腸溶層またはコーティングに使用でき、該材料は多数のポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【0091】

化合物および組成物が経口または注射による投与のために取り込まれ得る液体形態は、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液および綿実油、ゴマ油、ヤシ油またはピーナツ油などの可食油を用いる風味付けされたエマルジョンならびにエリキシルおよび類似医薬媒体を含む。

【0092】

吸入または吹送(insufflation)用組成物は、薬学的に許容される、水性または有機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。液体または固体組成物は、上記の適当な薬学的に許容される添加物を含み得る。ある実施態様において、組成物は、局所または全身作用のために経口または経鼻呼吸経路で投与される。組成物は、不活性ガスの使用によりネブライザーで投与され得る。ネブライザーで投与される溶液は、噴霧デバイスから直接吸い込むかまたは噴霧デバイスをフェースマスク Tent もしくは間欠性陽圧人工呼吸器に設置し得る。溶液、懸濁液または粉末組成物を、製剤を適切な方法で送達するデバイスから経口または経鼻投与し得る。

【0093】

対象に投与する化合物または組成物の量は、投与される物、予防なのか治療なのかのような投与の目的、対象の状態、投与方式などによりかわる。治療適用において、組成物を、既に疾患を有する対象に、疾患およびその合併症の症状の治療または少なくとも部分的停止に十分な量で投与し得る。有効用量は、処置する疾患状態ならびに疾患の重症度、対象の年齢、体重および一般的状態などの因子による担当医の判断による。

【0094】

対象に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物を、慣用の滅菌技法により滅菌できまたは滅菌濾過し得る。水溶液をそのまま使用するために包装してよくまたは凍結乾燥させ、凍結乾燥製剤を投与前に滅菌水性担体と合わせてよい。化合物製剤の pH は、一般に 3 ~ 11、より好ましくは 5 ~ 9、最も好ましくは 7 ~ 8 である。前記添加物、担体または安定化剤のいずれかの使用が、医薬塩の形成をもたらすことは理解される。

【0095】

化合物の治療的投与量は、例えば、処置がなされる特定の用途、化合物の投与方式、対象の体調および状態および処方医の判断により変わり得る。医薬組成物中のここに記載する化合物の比率または濃度は、投与量、化学的特徴(例えば、疎水性)および投与経路を含む多数の因子により変わり得る。例えば、ここに記載する化合物を、非経腸投与のために、約 0.1 ~ 約 10 % w/v の化合物を含む生理学的緩衝水溶液で提供し得る。ある典型的用量範囲は、1 日あたり約 1 μ g/kg ~ 約 1 g/kg 体重である。ある実施態様において、用量範囲は、1 日あたり約 0.01 mg/kg ~ 約 100 mg/kg 体重である。投与量は、疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定の対象の全体的健康状態、選択化合物の関連する生物学的有効性、添加物の製剤およびその投与経路などの可変要素による可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導かれる用量-応答曲線から外挿され得る。

【0096】

有用性

本発明の化合物は、ヒトまたは動物における種々の医学的障害の予防、診断および処置に有用である。化合物は、同化合物非存在下の ROR γ 受容体に対して、ROR γ 受容体と関連する活性の 1 以上を阻害または低減するために使用される。それ故に、本発明のある態様において、対象における自己免疫性疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を処置する方法は、治療有効量のここに記載する式(I)の化合物、立体異性形態、N-オキシド、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または医薬組成物を対象に投与することを含む。例えば、各々全体を引用により本明細書に包含させる L.A. Solt et al., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology," Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23 (12): 6

10

20

30

40

50

19-627; M.S. Maddur et al., “Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies,” *Am. J. Pathol.* 2012 Jul;181(1):8-18;およびA.M. Jetten, “Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism,” *Nucl. Recept. Signal.* 2009;7:e003ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。ある実施態様において、自己免疫性疾患または障害は関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬および乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患およびループスから選択される。ある実施態様において、アレルギー性疾患または障害はアレルギー性鼻炎および皮膚炎から選択される。ある実施態様において、代謝疾患または障害は肥満、肥満誘発インスリン抵抗性およびII型糖尿病から選択される。

10

【0097】

ある実施態様において、疾患または障害は関節リウマチである。例えば、上記L.A. Solt et al.ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0098】

他の実施態様において、疾患または障害は多発性硬化症である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるL. Codarri et al., “ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation,” *Nat. Immunol.*, 2011 Jun;12(6):560-7ならびに背景技術で記載した引用文献を参照のこと。

【0099】

他の実施態様において、疾患または障害は強直性脊椎炎である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるE. Toussiot, “The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases,” *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2012 Apr;11(2):159-68ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

20

【0100】

他の実施態様において、疾患または障害は炎症性腸疾患である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるM. Leppkes et al., “ROR γ -expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F,” *Gastroenterology*, 2009 Jan;136(1):257-67ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

30

【0101】

他の実施態様において、疾患または障害はループスである。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるK. Yoh et al., “Overexpression of ROR γ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice,” *Eur. J. Immunol.*, 2012 Aug;42(8):1999-2009ならびに背景技術で記載した引用文献を参照のこと。

【0102】

他の実施態様において、疾患または障害は乾癬である。例えば、各々全体を引用により本明細書に包含させるS. Pantelyushin et al., “ROR γ t+ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice,” *J. Clin. Invest.*, 2012 Jun 1;122(6):2252-6;およびS.P. Raychaudhuri, “Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2013; 44(2): 183-193ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

40

【0103】

他の実施態様において、疾患または障害は乾癬性関節炎である。例えば、上記S.P. Raychaudhuriならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0104】

他の実施態様において、疾患または障害は移植片対宿主病(GVHD)である。全体を引用により本明細書に包含させるY. Yu et al., “Prevention of GVHD while sparing GVH effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in

50

mice,” *Blood*, 2011 Nov 3;118(18):5011-20ならびに背景技術の項で記載した引用文献。

【0105】

他の実施態様において、疾患または障害は自己免疫性ブドウ膜炎である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるR. Horai et al., “Cytokines in autoimmune uveitis,” *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011 Oct;31(10):733-44ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0106】

他の実施態様において、疾患または障害は肥満および／またはインスリン抵抗性である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるB. Meissburger et al., “Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma,” *EMBO Mol. Med.*, 2011 Nov;3(11):637-51ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0107】

他の実施態様において、疾患または障害は黒色腫である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるPurwar R, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat. Med.*, 2012 Jul;18:1248-53ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0108】

ある態様において、ここに開示する化合物の使用により診断、処置または予防される医学的障害は、例えば、自己免疫性障害であり得る。他の実施態様において、ここに開示する化合物の使用により診断、処置または予防される障害は、炎症性障害であり得る。例えば、ある実施態様において、障害は関節炎、糖尿病、多発性硬化症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、乾癬、喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、ヘリコバクター・ピロリ感染および炎症性腸疾患から選択される。他の実施態様において、障害は、クローン病、潰瘍性大腸炎、スプルーおよび食物アレルギーから選択される。他の実施態様において、障害は実験的自己免疫性脳脊髄炎、イミキモド誘発乾癬、大腸炎またはアレルギー性気道疾患である。

【0109】

ここで使用する用語“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組織、系、動物、個体またはヒトにおいて探究されている生物学的または薬学的応答を誘発する、活性化合物または薬剤の量をいう。

【0110】

ある実施態様において、治療有効量は、(1)疾患の予防；例えば、疾患、状態または障害の素因を有し得るが、該疾患の病理または総体症状をまだ経験していないまたは示していない個体における、該疾患、状態または障害の予防；(2)疾患の阻止；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患、状態または障害の阻止；または(3)疾患の軽減；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患の重症度の低減などの該疾患、状態または障害の軽減(すなわち、病状および／または症状の回復)に適する量であり得る。

【0111】

ここで使用する用語“処置”および“処置する”は、(i)言及する疾患状態の軽減、例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患の重症度の低減などの該疾患、状態または障害の軽減(すなわち、病状および／または症状の回復)；(ii)研究者、獣医師、医師または他の臨床医により組織、系、動物、個体またはヒトにおいて探究されている生物学的または薬学的応答の誘発；または(iii)言及する疾患状態の阻止；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患、状態または障害の阻止を意味する。

【0112】

10

20

30

40

50

製造方法

本発明の化合物は、有機化学の当業者が利用可能な多くの方法により合成し得る。本発明の化合物を製造するための一般的合成スキームを下に記載する。これらのスキームは説明的であり、当業者がここに記載する化合物の製造に使用し得る可能性のある技法を制限する意図はない。本発明の化合物を製造する異なる方法が当業者には明らかである。一般的スキームに記載した方法により製造した本発明の化合物の例を、下記実施例部分に示す。ホモキラル例の製造は、当業者に知られる技法により実施され得る。例えば、ホモキラル化合物は、ラセミ生成物またはジアステレオマーのキラル相分取HPLCによる分離により製造され得る。あるいは、実施例化合物を、エナンチオマーまたはジアステレオマー富化生成物をもたらすことが知られる方法により製造し得る。

10

【0113】

この章に記載する反応および技法は、用いる反応材および物質に適し、かつ行われる変換に適する溶媒中で実施される。また、下に示す合成方法の記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験の時間および後処理法の選択を含む全ての提案される反応条件は、当業者には容易に認識されるその反応に標準的であるように選択されることは理解されるべきである。分子の種々の部分に存在する官能基は、提案される反応材および反応と適合性でなければならないことは、有機合成の当業者には理解される。反応条件と適合性である置換基への該制限は、不適合な置換基が存在するとき必要な代替と共に、当業者には容易に明らかである。これは、所望の本発明の化合物を得るための合成工程の順番の修飾または他のものからのある特定の方法スキームの選択の判断を必要とすることがある。この分野での何らかの合成経路の計画における他の主要な考慮事項は、本明細書に記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の賢明な選択であることも認識される。熟練した実施者に対して多くの代替手段を記載する権威ある成書は、Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007)である。

20

【0114】

スキームに示す置換基は、発明の概要または特許請求の範囲で資油尾したものと必ずしも対応しない。

【0115】

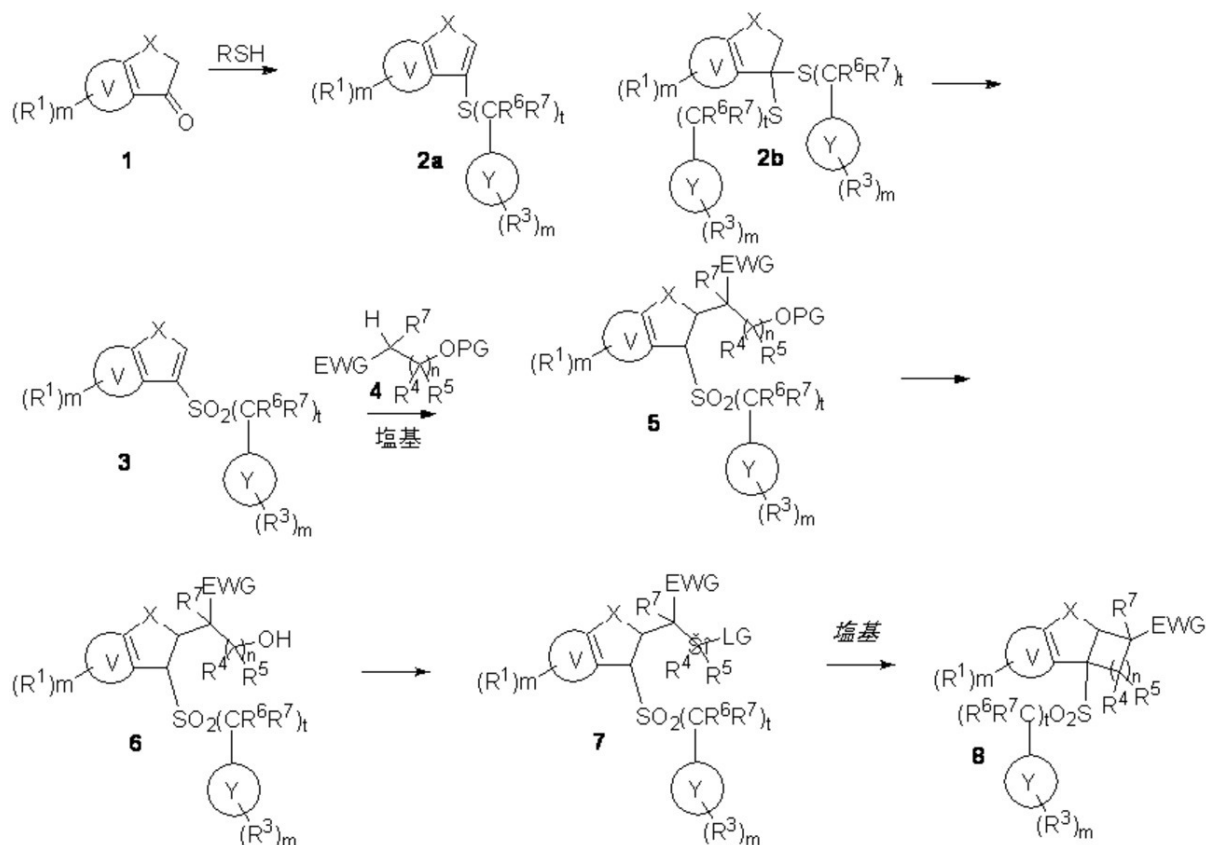
化合物8の製造方法をスキーム1に示す。適切に官能化されたカルボニル化合物1(市販されているか、文献から知られる種々の方法を使用して合成され得る;例えば:Eur. J. Med. Chem. 2015, 90, 834; Science of Synthesis 2007, 31a, 1097; PCT Int. Appl. 2014/138484; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 240; Eur. J. Med. Chem. 2013, 69, 490; またはPCT国際出願2013/178322参照)を、HClまたはTiCl₄などの酸の存在下で適切なチオールと反応させて、ビニルスルフィド2a、チオケタール2bまたは2aと2bの混合物を得ることができる。スルフィド2a、チオケタール2bまたは混合物2aと2bの混合物の酸化を、m-クロロ過安息香酸などの反応材を使用して達成して、スルホン3を得ることができる。保護されたカルビノール4(ここで、EWGは電子求引性基、例えば、カルボン酸エステルまたはNO₂であり、PGは例えば、tert-ブチルジメチルシリルなどの適当なカルビノール保護基である)をリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの強塩基で処理して、対応するアニオンを形成でき、これをスルホン3と反応させて、保護されたカルビノール5を得ることができる。保護基を適当な条件を使用して除去して(例えば、PGがtert-ブチルジメチルシリルであるならば、HClでの処理により)、カルビノール6を得ることができる。6のカルビノールを、例えばメタンスルホン酸などの化合物7の適当な脱離基LGに変換し得る。7のカリウムtert-ブトキシドなどの塩基での処理により、三環化合物8を得ることができる。

30

40

【化 2 0】

スキーム 1



10

20

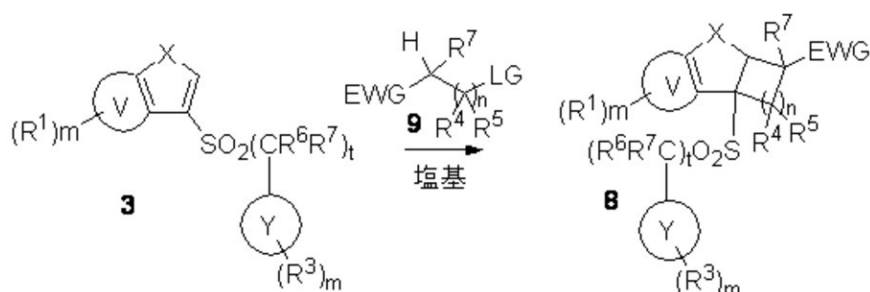
【0116】

あるいは、スキーム2に示すとおり、化合物9(ここで、LGはClなどの適切な脱離基である)をリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの強塩基で脱プロトン化して、スルホン3と反応させて、三環化合物8を直接得ることができる(例えば、J. Org. Chem. 2010, 75, 3251-3259参照)。

30

【化 2 1】

スキーム 2



40

【0117】

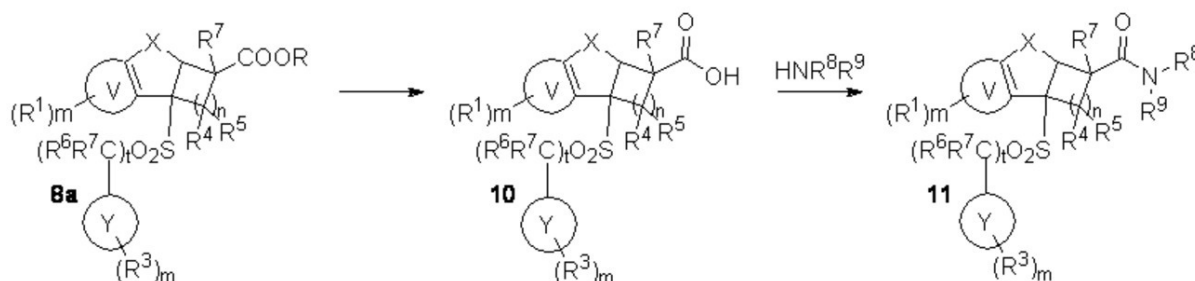
化合物8から本発明のアミド化合物への変換をスキーム3で説明する。化合物8a(ここで、Rは、例えば、メチル、エチル、tert-ブチルまたはベンジルであり得る)を、標準法を使用して酸10に変換し得る。例えば、Rがメチルまたはエチルであるならば、水存在下の水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムでの処理で10を提供でき、またRがtert-ブチルであるならば、HClまたはトリフルオロ酢酸などの強酸での処理で10を提供でき、またRがベンジルであるならば、パラジウム炭素などの触媒存在下水素での

50

処理で10を提供できる。次いで、酸10を文献で周知の方法を使用して、例えば適当な塩基およびカップリング剤、例えば(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、O-(7-アザ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(HATU)、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(PyBOP)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)とN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)の組み合わせの存在下にアミンで処理して、アミド11に変換できる。

【化22】

スキーム3



【0118】

本発明のアミン化合物の製造法をスキーム4に記載する。酸10を、種々の周知方法を使用して、tert-ブタノールまたはトリメチルシリルエタノールなどのアルコール存在下、例えばジフェニルホスホスホリルアジドでの処理により、アミン13に変換し(クルチウス転位として知られる、例えばJ. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203参照)、対応するカルバメート12を得ることができる。適切な条件下での該カルバメートの処理、例えばRがtert-ブチルまたはトリメチルシリルエチルであるならば、トリフルオロ酢酸などの強酸での処理により、アミン13を得ることができる。あるいは、化合物8b(EWGがニトロである化合物8)を、例えば、HClおよびインジウムでの処理により、アミン13に還元できた(J. Org. Chem. 2005, 70, 8140)。

10

20

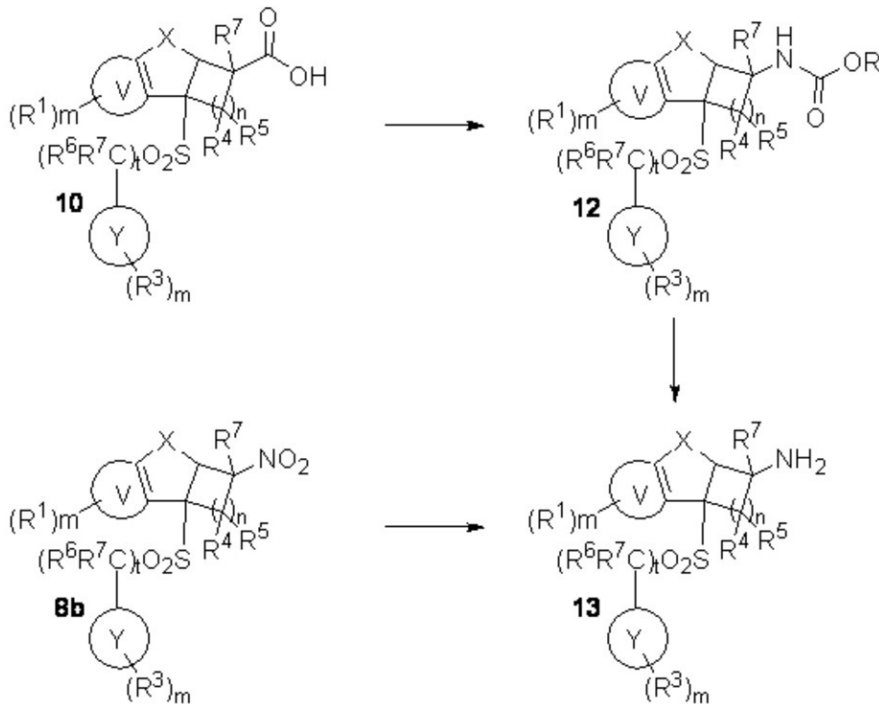
30

40

50

【化 2 3】

スキーム 4

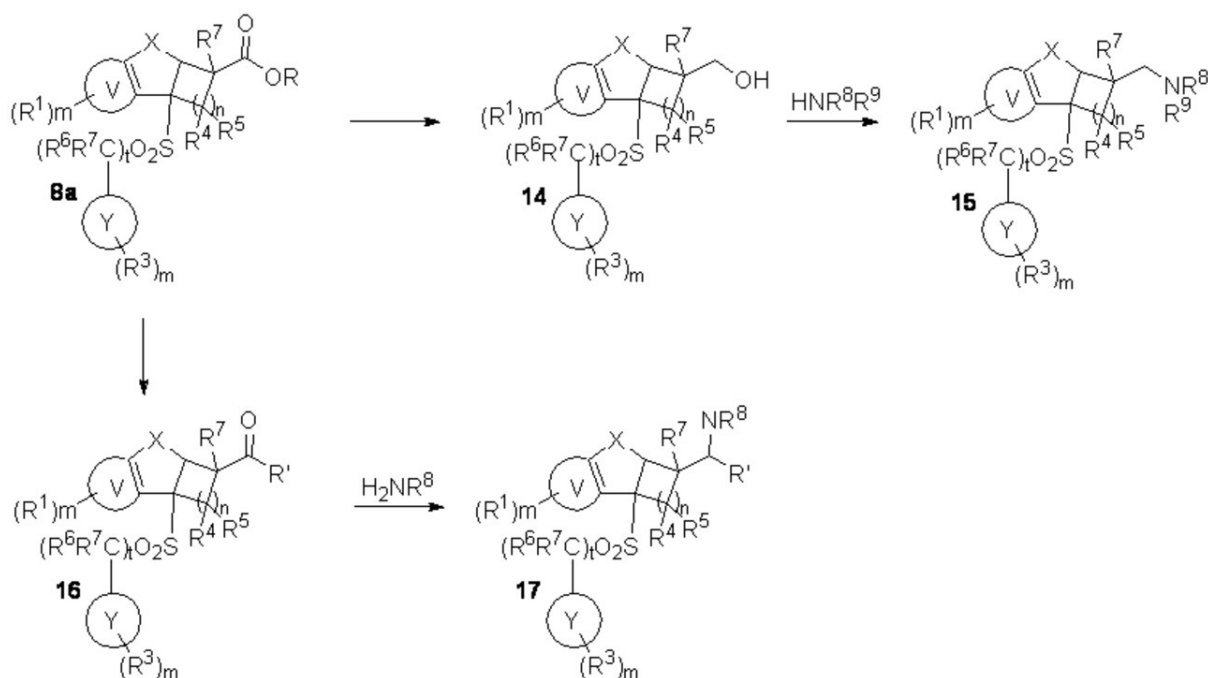


【0119】

本発明のアミン化合物製造の別法をスキーム5に記載する。エステル8a(R=アルキル)を、文献で知られる種々の方法の何れかを使用して、例えばリチウムアルミニウムハイドライドなどの還元剤での処理により、一級カルビノール14に還元できる。14のヒドロキシ基を、塩基および適切なスルホニルクロライドでの処理、続いてアンモニアまたは1級もしくは2級アミンHNR⁸R⁹との反応により、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸などの適当な脱離基に変換して、アミン15を得ることができる。あるいは、酸8a(R=H)を、文献で知られる種々の方法の何れかを使用してケトン16に変換でき、例えば適当なアミドカップリング剤、例えばBOPまたはHATUの存在下、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンとカップリングさせて対応するN,O-ジメチルヒドロキサミド(ワインレブアミドとして知られる)を得て、続いてアルキルマグネシウムハライドまたはアルキルリチウムなどの有機金属反応材で処理して、16を得ることができる。次いで、ケトンを、ナトリウムシアノボロハイドライドまたはナトリウムトリアセトキシボロハイドライドなどの還元剤存在下でアンモニアまたは1級アミンで処理して、アミン17を得ることができる。

【化 2 4】

スキーム 5



10

20

【 0 1 2 0 】

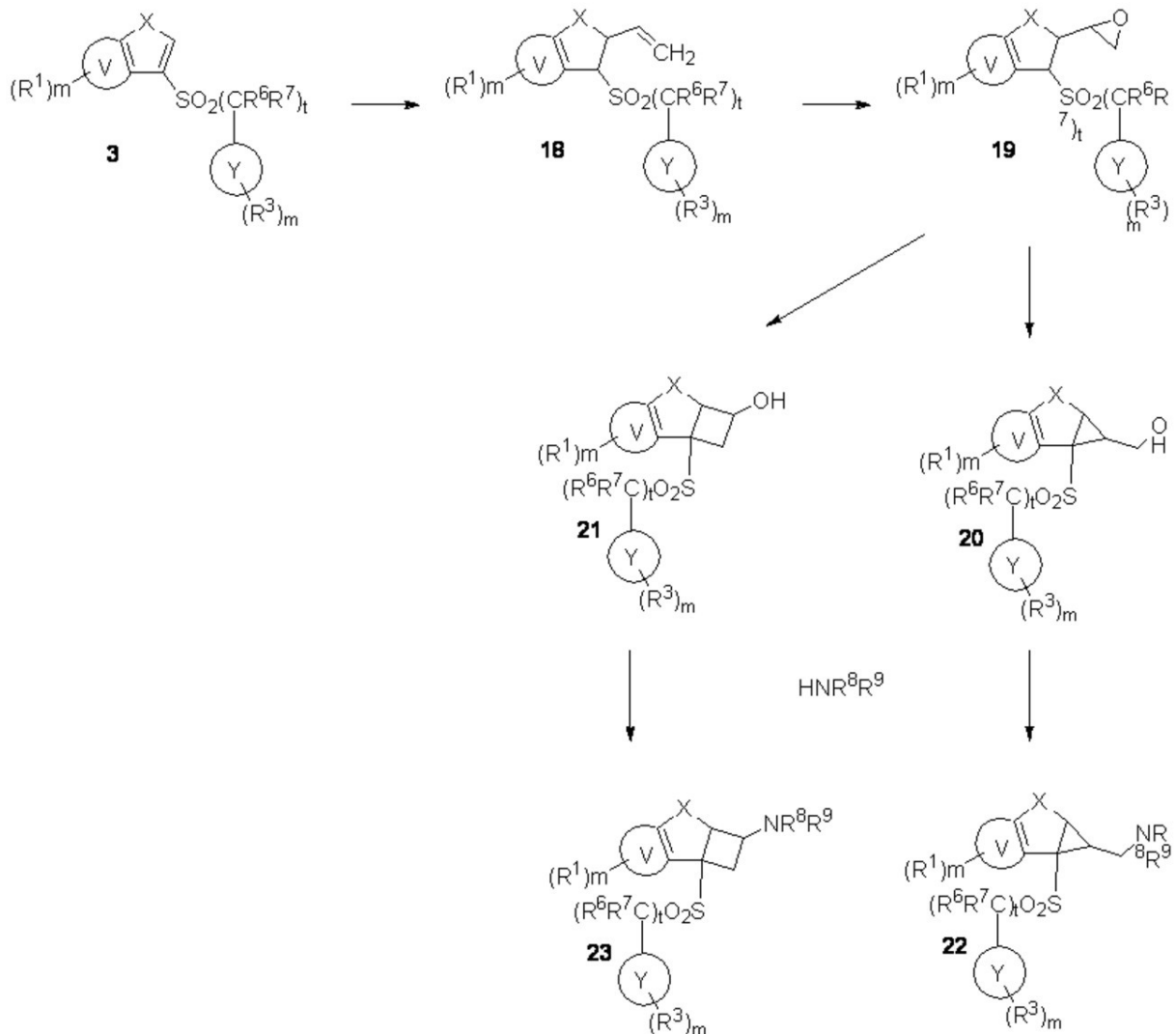
本発明のアミン化合物の製造方法をスキーム 6 に記載する。スルホン 3 を、所望により臭化銅(I)またはヨウ化銅(I)などの銅試薬存在下、ビニルマグネシウムブロマイドまたはビニルリチウムなどのビニル有機金属化合物で処理して、オレフィン 18 を得ることができる(例えば、J. Organometallic Chem. 2001, 624, 380; Tetrahedron 2000, 56, 7715; or J. Org. Chem. 2009, 74, 4188 参照)。オレフィンを、例えば m-クロロ過安息香酸などの酸化剤での処理によりまたは、例えば水の存在下 N-ブロモスクシンイミドなどの臭化剤で処理し、続いて炭酸カリウムなどの塩基で処理して、ブロモヒドリンに変換することにより、エポキシド 19 に変換し得る(例えば、J. Org. Chem. 1986, 51, 5447 参照)。エポキシドのメチルマグネシウムブロマイドまたはカリウム *tert*-ブトキシドなどの適当な塩基での処理により、シクロプロピルカルビノール 20、シクロブタノール 21 または 20 と 21 の混合物を得ることができる(例えば、PCT 国際出願 2010/068564 参照)。カルビノール 20 を、文献に記載の方法を使用して、例えば、メタンスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンなどの塩基での処理、続いてアミンでの処理により、ヒドロキシのメタンスルホン酸などの脱離基への変換により；またはクロクロム酸ピリジニウムなどの反応材の使用、続いてナトリウムシアノボロハイドライドまたはナトリウムトリアセトキシボロハイドライドなどの還元剤存在下のアミンでの処理によるカルビノールのアルデヒドへの酸化により、アミン 22 に変換できる。同様に、カルビノール 21 を、類似方法を使用してアミン 23 に変換できる。

30

40

【化 2 5】

スキーム6



【0121】

文献で周知の種々の方法を、本発明のアミンから本発明の他の化合物への変換に使用できる。ある例を、説明の目的でアミン13から始まる、スキーム7に示す。アミン13を、トリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下、酸無水物 $(RC(=O))_2O$ または酸クロライド $RC(=O)Cl$ で処理して、アミド24を得ることができる。あるいは、アミン13を、適当な塩基およびカップリング剤、例えば(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、 $O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、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(PyBOP)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)と $N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)$ の組み合わせの存在下、酸 $RC(=O)OH$ で処理して、アミド24を得ることができる。アミン13を適当な塩基の存在下スルホニルクロライド RSO_2Cl で処理して、スルホンアミド25を得ることもできる。アミン13を、イソシアネート $RN=C=O$ で処理して、尿素26(ここで、 R' はH)またはアミノカルボニルクロライド $RN(R')C(=O)Cl$ で処理して、尿素26を得ることもできる。あるいは、アミン13をホスゲンまたはトリホスゲンで処理して、中間体 N -クロロカルボニル誘導体を得ることができ、次いでこれをアミン $RN(R')H$ で処理して、尿素26を得ることができる。アミン13をスルホ

アミルクロライド $RN(R')SO_2Cl$ で処理して、スルファミド 27 を得ることができる。あるいは、アミン 13 を硫酸ジアミドで処理して、スルファミド 27 (ここで、 R および R' は両者とも H である) を得ることができる。アミン 13 を適切な置換もしくは非置換アルキルハライド、シクロアルキルハライドまたはアリールアルキルハライド $RC(R')(H)X'$ (ここで、 X' は Br 、 I または Cl である) またはメタンスルホン酸もしくはトリフルオロメタンスルホン酸などの関連するアルキル基を含む他の脱離基 X' で、適当な塩基の存在下処理して、アルキル化アミン 28 を得ることができる。あるいは、アミン 13 を、ナトリウムシアノボロハイドライドまたはナトリウムトリアセトキシボロハイドライドなどの還元剤の存在下、アルデヒド $RCHO$ またはケトン $RC(=O)R'$ で処理して、アルキル化アミン 28 (ここで、アルデヒドを使用するならば、 R' は H である) を得ることができる。アミン 13 を、適当なパラジウム触媒存在下、アリールまたはヘテロアリールアイオダイド ArI 、アリールもしくはヘテロアリールブロマイド $ArBr$ 、アリールもしくはヘテロアリールクロライド $ArCl$ またはアリールまたはヘテロアリールトリフルオロメタンスルホン酸 $ArOS(=O)_2CF_3$ で処理して、アリールアミン 29 を得ることができる (バックワルドーハートウィグ・カップリングとして一般に知られる反応; 例えば、Chem. Sci. 2011, 2, 27; Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338 参照)。

10

20

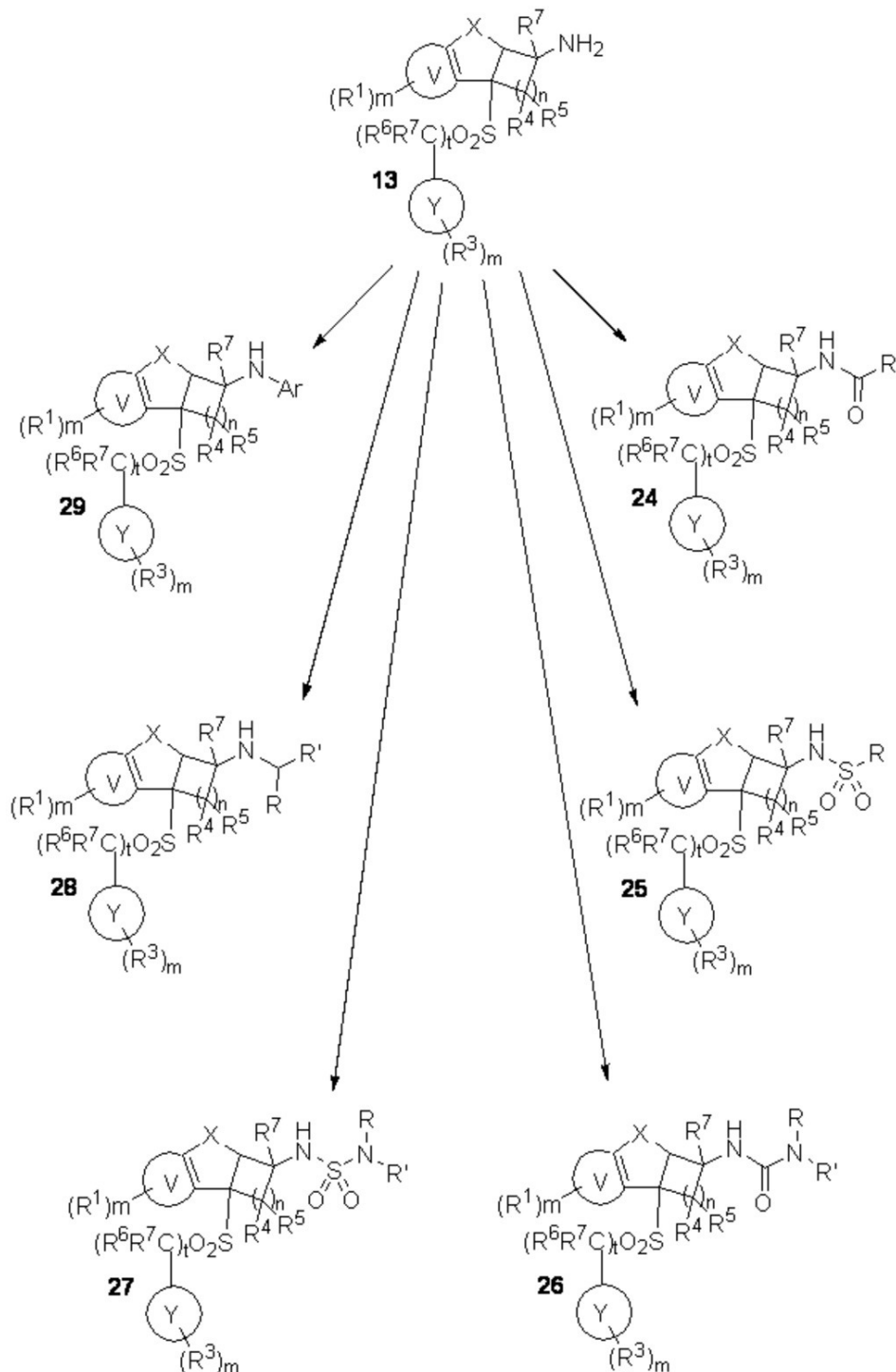
30

40

50

【化 2 6】

スキーム 7



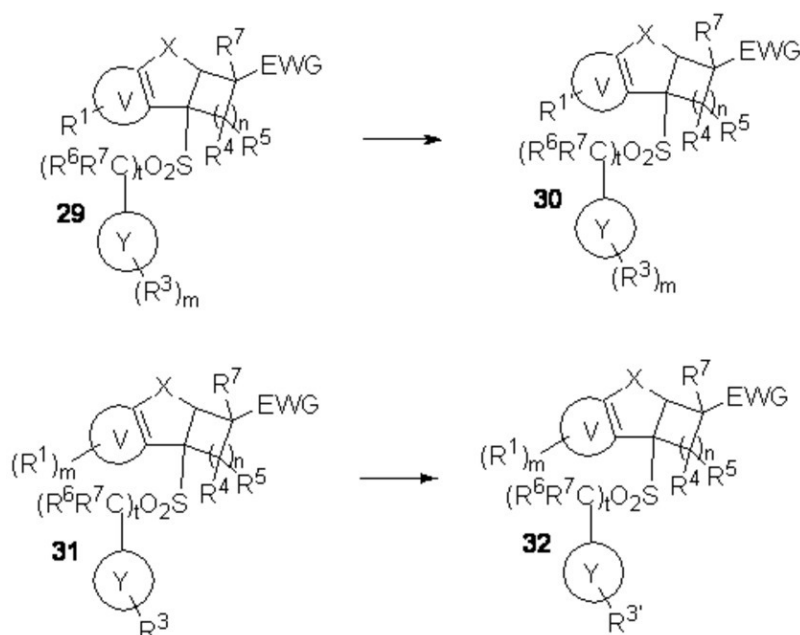
【0122】

文献で知られる多くのさらなる方法を使用して、本発明の中間体または化合物を修飾し、それらを他の本発明の中間体または化合物に変換し得る。例えば、スキーム 8 で示す例は、化合物 8 の修飾により中間体を提供する方法を示す。化合物 29 (式中、 R^1 は Cl、Br または I などのハライドである) を、化合物 30 (式中、 R^1 は異なる置換基である) に変換できる。限定することを意図しない、いくつかの例は、(1) 鈴木カップリングとして一般に知られる、30 (ここで、 R^1 はアリール、ヘテロアリールまたはアルケニルであり得る(この後者を、接触還元によりさらに対応するアルキルに変換し得る))を得るための、適当なパラジウム触媒存在下の、アリールまたはアルケニルボロン酸またはボロン酸エス

テルでの処理(例えば、Chem. Rev. 1979, 95, 2457; J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147); (2)根岸カップリングとして一般に知られる、30(式中、 R^1 は、例えば、アルキル、シクロアルキルまたはシアノであり得る)を得るための、適当なパラジウム触媒の存在下、シアン化亜鉛(II)またはアルキルもしくはシクロアルキル亜鉛ハライドなどの亜鉛剤での処理(例えば、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2nd edition), 2004, 815参照); (3)バックワルド・ハートウィグカップリングとして一般に知られる、30(式中、 R^1 は、例えば、ジアルキルアミノであり得る)を得るための、適当なパラジウム触媒存在下の、アミンまたはアミドでの処理(例えば、Chem. Sci. 2011, 2, 27; Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338参照); (4)30(式中、 R^1 は、例えば、メチルまたはトリジュウテロメチルであり得る)を得るための、適当な鉄触媒存在下の、有機マグネシウムハライドでの処理(例えば、Org. React. 2014, 83, 1; J. Am. Chem. Soc., 2002, 13856参照); (5)30(式中、 R^1 は、例えば、トリフルオロメチル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピルなどであり得る)を得るための、銅触媒存在下の、フッ化アルキルハライドでの処理(例えば、Tetrahedron 1969, 25, 5921; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3793参照); (6)30(式中、 R^1 は29の R^1 と異なるハライドである)を得るための、銅(I)ハライドでの処理; (7)フェノールを生じさせ、例えば置換ベンジルハライドでさらに誘導体化して、30(式中、 R^1 は、例えば、OHまたは置換もしくは非置換O-ベンジルである)を得ることができる、KOHなどの塩基存在下のパラジウム触媒での処理(J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 10694); (8)30(式中、 R^1 は、例えば、カルビノールである)を得るための、対応するアリールリチウムを得るためのアルキルリチウム剤での処理、続いてアルデヒドまたはケトンでの処理; または(9)30(式中、 R^1 はHである)を得るための、ニッケル触媒などの触媒存在下の、リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムハイドライドなどの適当な還元剤での処理である。同じまたは類似する方法を、三環31(式中、 R^3 はCl、BrまたはIなどのハライドである)に適用して、上記のとおり、対応する32(式中、 R^3 は異なる基である)を得ることができる。

【化27】

スキーム8



【0123】

有機化学分野の当業者に周知の多くの他の単純な官能基操作を使用して、本発明の中間体または化合物を、本発明の異なる中間体または化合物に変換できる。例は、スキーム7および8に記載のもの、ならびに、リチウムアルミニウムハイドライドまたはリチウムボ

ロハイドライドなどの反応材との処理によるエステルまたは酸のカルビノール還元；アルキルマグネシウムハライドまたはアルキルリチウムなどの有機金属反応材での処理によるエステルの3級カルビノールへの変換；三フッ化ジメチルアミノ硫黄(DAST)などの反応材での処理による、カルビノールのフルオライドへの変換；アシルクロライドまたはアシル無水物での処理により、カルビノールのエステルへの変換；5-メチル-1H-テトラゾール存在下のジベンジルジイソプロピルホスホロアミダイトなどの適当なリン材との反応、続いて過酸化水素での酸化と、その後の還元的脱ベンジル化による、カルビノールのリン酸への変換；またはシアノまたはカルボキシレートエステルなどの電子求引性基で置換されたオレフィンでの処理による窒素のアルキル化などを含むが、これらに限定されないその他の変換を含む。また、所望の1個以上の化合物を得るために、合成の種々の工程を、記載している順序と異なる順序で実施し得ることは、有機化学分野の当業者には認識される。

10

【実施例】

【0124】

次の実施例は、本発明の特定のおよび好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。化学的略語および記号ならびに科学的略語および記号は、特に断らない限り、その通常のおよび慣習的意味を有する。実施例および本明細書の他の箇所に使用する他の略語を次に定義する。共通中間体は、一般に1個以上の実施例化合物の製造に有用であり、中間体番号およびそれが製造された工程(例えば、中間体1、工程A)によりまたは化合物が表題化合物であるとき中間体番号のみにより、順次特定する。実施例の化合物は、該化合物が中間体であるならば、実施例番号およびそれが製造された工程(例えば、実施例1、工程A)によりまたは該化合物が実施例の表題化合物であるならば、実施例番号のみにより、順次特定する。いくつかの例で、中間体または実施例の別の製造法が記載される。しばしば合成の分野の知識を有する化学者は、より短い反応時間、より安価な出発物質、操作または単離の容易さ、収率の改善、触媒作用への適合性、毒性反応材の回避、特殊化した装置の利便性、直線的工程数の減少などの考察の1以上に基づき、望ましいものであり得る別の製造を考案し得る。別の製造を記載する意図は、本発明の実施例化合物の製造をさらに可能とすることである。いくつかの場合、概要を述べる実施例および特許請求の範囲におけるある官能基を、当分野で知られる周知の生物学的等価性置換(bioisosteric replacement)により、例えば、カルボン酸基をテトラゾールまたはリン酸基での置換により、置換できる。製造が明記されていない出発物質および中間体は、市販されているか、文献から知られているかまたは文献から知られる類似化合物と同様に製造し得る。

20

30

【0125】

残存水分を除去するための有機溶液の乾燥は、無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウム上での静置、続いてデカンテーションまたは濾過により行った。溶媒除去は、減圧下の濃縮により実施した。カラムクロマトグラフィーは、一般に、CombiFlash(登録商標)自動化クロマトグラフィー装置(Teledyne Isco)を使用し、記載する溶媒または溶媒混合物で溶出する充填剤シリカゲルカートリッジで実施した。分析および分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、一般に分離する物質の量に適するサイズの逆相カラムを使用して実施し、一般にカラムサイズおよび達成すべき分離に適する溶出速度で、0.05%または0.1%トリフルオロ酢酸または10mM 酢酸アンモニウムもまた含む水中のメタノールまたはアセトニトリルの濃度を増加させる勾配により溶出した。エナンチオマーまたはジアステレオマーのキラル超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)分離を、個々の例で記載する条件を使用して実施した。マススペクトルデータを、エレクトロスプレーイオン化を使用する液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)により得た。

40

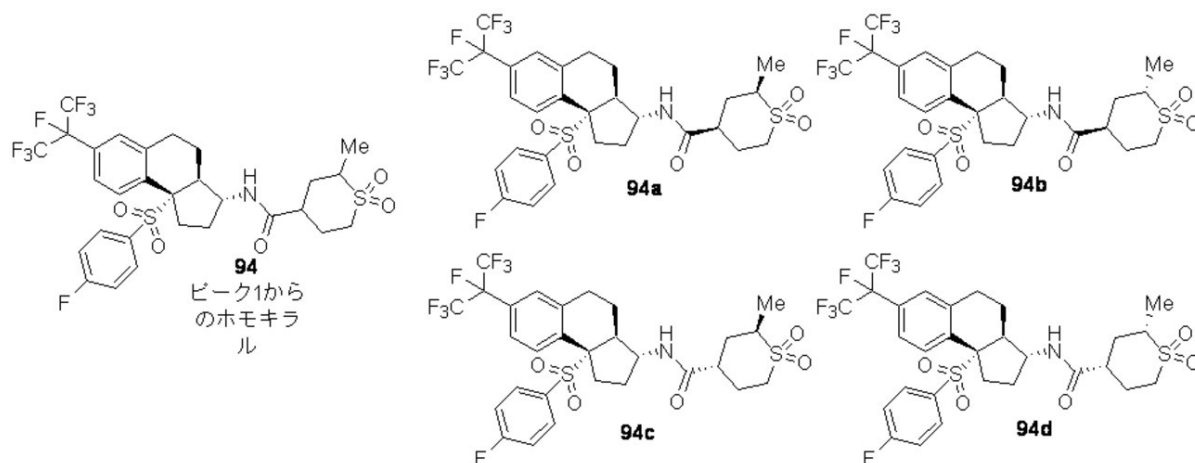
【0126】

多くの中間体および実施例化合物はホモキラル(完全にまたは大部分単一エナンチオマー)である。中間体または実施例化合物の不斉中心での絶対配置が知られているかまたは不斉中心が絶対配置が知られる前駆体に由来するならば、これは、中間体または実施例化合物

50

の構造において明示的に示す。ある場合、中間体または実施例化合物はホモキラルであるが、全ての不斉中心で絶対配置は証明されていない。このような場合、未知不斉中心の立体化学は明示的に示さず、構造下の文章により、該化合物がホモキラルであり、該化合物をキラル S F C 分離中に溶出する特定のピークから得たことを示す。例えば、下記構造 94 は、該物質がホモキラルであるが、該物質の S F C 分離中の最初に溶出するピークに由来した 2 箇所の不斉中心の絶対配置は未知であるが、該物質は、94 a、94 b、94 c または 94 d に示す絶対配置のいずれかを有することを示す。

【化 28】



【0127】

ある場合、中間体または実施例化合物はジアステレオマー混合物であり、不斉中心の 1 箇所、数箇所または全てが未定絶対配置または両絶対配置の混合物である。このような場合、構造下の文章は、化合物がジアステレオマー混合物であることを示す。

【0128】

化学名を ChemBioDraw Ultra, version 14.0.0.126 (PerkinElmer Inc.) を使用して決定した。次の略語を使用する。

10

20

30

40

50

【表 1】

略語	NAME
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
DAST	三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
DCM	ジクロロメタン
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基)
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド
EtOAc	酢酸エチル
h	時間
HATU	O-(7-アザ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
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IPA	2-プロパノール
LCMS	液体クロマトグラフィー-マスマスペクトロメトリー
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
mCPBA	m-クロロ過安息香酸
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
min	分
MsCl	メタンスルホニルクロライド
rt	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R	クロマトグラフィー保持時間

【0129】

HPLC方法

方法A：(分析)

カラム：Acquity UPLC(登録商標) BEH C₁₈ 2.1×50mm、1.7 μm(Waters Corp.)
 ；移動相A：0.05% TFA含有水；移動相B：0.05% TFA含有MeCN；温度：
 50℃；流速0.80 mL/分；勾配：1分かけて2～98% B、次いで98% Bで0.5分
 定組成。

【0130】

方法B：(分析)

カラム：Acquity UPLC(登録商標) BEH C₁₈ 2.1×50mm、1.7 μm(Waters Corp.)
 ；移動相A：5：95 MeCN-10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：
 5 MeCN-10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；流速1.0 mL/分；勾
 配：3分かけて0～100% B、次いで100% Bで0.75分定組成。

【0131】

方法C：(分析)

10

20

30

40

50

カラム：Acquity UPLC(登録商標) BEH C₁₈ 2.1×50 mm、1.7 μm(Waters Corp.)
 ; 移動相 A : 5 : 95 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 温度 : 50 °C ; 流速 1.0 mL / 分 ; 勾配 : 3 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 0.75 分定組成。

【0132】

方法 D : (分析)

カラム：Kinetex(登録商標) C₁₈ 2.1×50 mm、2.6 μm(Phenomenex Inc.) ; 移動相 A : 10 : 90 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 移動相 B : 90 : 10 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 温度 : 40 °C ; 流速 1.0 mL / 分 ; 勾配 : 1.5 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B で定組成。

【0133】

方法 E : (分取)

カラム：XBridgeTM C₁₈ 19×200 mm、5 μm(Waters Corp.) ; 移動相 A : 5 : 95 MeCN - 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 MeCN - 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 流速 20 mL / 分 ; 勾配 : B を増加、次いで 100 % B で定組成。

【0134】

方法 F : (分取)

カラム：XBridgeTM C₁₈ 19×200 mm、5 μm(Waters Corp.) ; 移動相 A : 5 : 95 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 流速 20 mL / 分 ; 勾配 : B を増加、次いで 100 % B で定組成。

【0135】

方法 G : (分取)

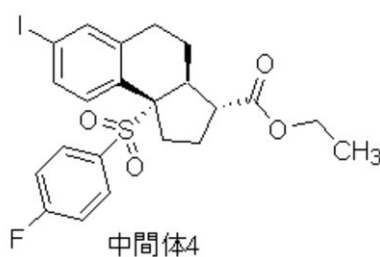
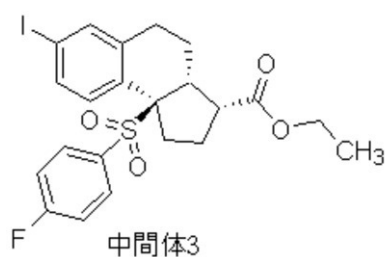
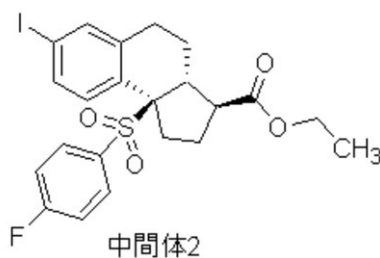
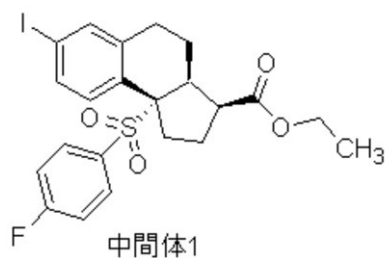
カラム：SunfireTM C₁₈ 19×200 mm、5 μm(Waters Corp.) ; 移動相 A : 10 : 90 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 移動相 B : 90 : 10 MeCN - 0.1% TFA 含有水 ; 流速 20 mL / 分 ; 勾配 : B を増加、次いで 100 % B で定組成。

【0136】

中間体 1 - 4

エチル 9b - ((4-フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - ヨード - 2,3,3a,4,5,9b - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - カルボキシレート (4 個のエナンチオマー)

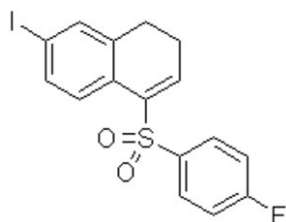
【化 29】



【0137】

工程 A : 4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-1,2-ジヒドロナフタレン

【化 30】



氷水浴中の 6-ヨード-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(13.3 g、48.9 mmol)および TiCl_4 (DCM 中 1 M; 48.9 mL、48.9 mmol) の THF (326 mL) 溶液を、4-フルオロベンゼンチオール(6.3 mL、58.7 mmol)および Et_3N (13.6 mL、98.0 mmol) の THF (25 mL) 溶液で温度が 10℃未満のままであるような速度で処理した。溶液を r_t で 60 分攪拌し、水(200 mL)で処理し、濃縮して、大部分の有機溶媒を除去した。水性残留物をジエチルエーテル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、粗製(4-フルオロフェニル)(6-ヨード-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)スルファン(20 g)を(6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,1-ジイル)ビス((4-フルオロフェニル)スルファン)との混合物で得て、これを直接使用した。HPLC t_R 1.36 分(方法 B)

【0138】

上記反応からの混合物(18.7 g)の DCM (978 mL) 溶液を氷水浴で冷却し、mCPBA (21.9 g、98.0 mmol) で少しずつ処理した。混合物を r_t に温め、1 時間攪拌し、その時点で LCMS は出発物質の消費と、主生成物としての 4-((4-フルオロフェニル)スルフィニル)-7-ヨード-1,2-ジヒドロナフタレンを示した。さらに mCPBA (11.0 g、48.9 mmol) を r_t で加えた。混合物を 30 分攪拌し、その時点で LCMS はごく少量のスルホキシド(t_R 1.00 分、方法 B)を示した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で 2 回洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、 EtOAc -ヘキサン(0~10%の勾配)で溶出した。得られた物質を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液で 2 回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-1,2-ジヒドロナフタレンを白色非晶質固体(12.0 g、2 工程で 59%)として得た。LCMS m/z 455.9 ($\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}$)⁺, HPLC t_R 1.09 分(方法 A). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -102.7 (s, 1F)

【0139】

別法:

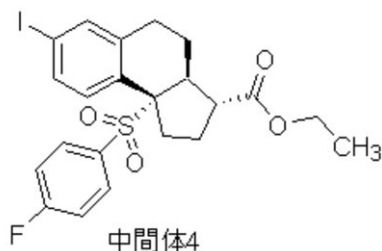
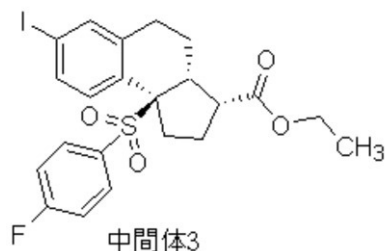
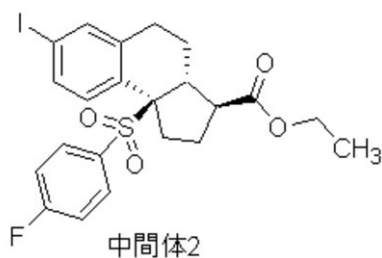
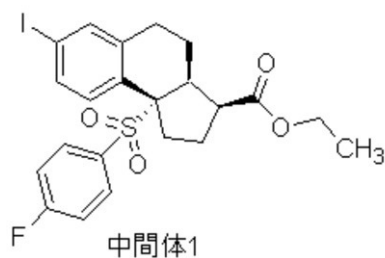
6-ヨード-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(5.0 g、18.4 mmol)、4-フルオロベンゼンチオール(4.1 mL、38.6 mmol)および無水エタノール(20 mL)を氷水浴で冷却し、飽和に達するまで(白色沈殿の形成により観察される)、 HCl ガスでバブリングした。混合物を r_t に温め、一夜攪拌した。混合物をジエチルエーテル(250 mL)に溶解し、水(2×125 mL)、0.5 M Na_2CO_3 水溶液(3×100 mL)および塩水(100 mL)で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、固体(9.20 g)を得た。これは(4-フルオロフェニル)(6-ヨード-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)スルファンと(6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,1-ジイル)ビス((4-フルオロフェニル)スルファン)の混合物であり、この固体をクロロホルム(150 mL)に溶解し、氷水浴で冷却した。mCPBA(35.0 g、156 mmol)の DCM (200 mL) 溶液を塩水(50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、フィルターケーキを DCM (50 mL)で洗浄した。合わせた濾液を、LCMS により試験して反応が完了するまで、(4-フルオロフェニル)(6-ヨード-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)スルファンと(

6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,1-ジイル)ビス((4-フルオロフェニル)スルファン)の混合物のクロロホルム溶液に少しずつ滴下した(mCPBA溶液175 mLが必要であった)。混合物を氷浴で冷却し、濾過して不溶物を除去し、濾液を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(120 mL)と5分攪拌した。有機相を分離し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2×120 mL)、10% Na_2CO_3 水溶液(3×200 mL)および塩水(150 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、EtOAc-ヘキサン(0~20%の勾配)で溶出して、4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-1,2-ジヒドロナフタレン(5.3 g、70%収率)を白色非晶質固体として得た。

【0140】

工程B：エチル9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキシレート(4つの単一エナンチオマー)

【化31】



エチル4-クロロブタノエート(4.9 mL、35 mmol)および4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-1,2-ジヒドロナフタレン(4.8 g、12.0 mmol)のTHF(120 mL)溶液を-78℃に冷却し、LDA(THF中1.0 M; 35 mL、35 mmol)の滴下により処理した。混合物を-78℃で45分攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した。混合物をrtに温め、EtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキササンで溶出して、エチル9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキシレート(4.4 g、72%収率)のジアステレオマー混合物を得た。物質をLux Cell-4カラム(46×250 mm、5 μm)上の分取キラルSFCで35℃で分離し、 CO_2 -MeOH(80:20)で100バルで溶出して、4種のホモキラル生成物を得た。

【0141】

ピーク1：エチル(3S,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキシレート(中間体1、789 mg)。LCMS m/z 529.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC t_R 1.16分(方法B)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.52 (dt, $J=11.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.32

(m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 1H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -103.1 (s, 1F). 絶対配置を、Flack法を使用する異常分散シグナルでの、実施例 2 1 化合物の単結晶 X 線解析により決定した(Acta Cryst. B, 2013, 69, 249.)

【0142】

ピーク 2 : エチル(3 S, 3 a R, 9 b R) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - ヨード - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - カルボキシレート(中間体 2、1.9 g)。LCMS m/z 529.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC t_R 1.16 分(方法 A)。 ^1H NMR (499 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 3.36 (ddd, $J=10.0, 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J=13.9, 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J=10.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (ddd, $J=15.6, 11.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 1H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -103.1 (s, 1F)。絶対配置を、Flack法を使用する異常分散シグナルでの、実施例 2 化合物の単結晶 X 線解析により決定した。

10

【0143】

ピーク 3 : エチル(3 R, 3 a R, 9 b R) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - ヨード - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - カルボキシレート(中間体 3、286 mg)。LCMS m/z 529.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC t_R 1.16 分(方法 B)。 ^1H NMR (499 MHz, CDCl_3) δ 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.52 (dt, $J=11.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 1H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -103.1 (s, 1F)。絶対配置を、Flack法を使用する異常分散シグナルでの、実施例 9 化合物の単結晶 X 線解析により決定した。

20

【0144】

ピーク 4 : エチル(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - ヨード - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - カルボキシレート(中間体 4、1.8 g)。LCMS m/z 529.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC t_R 1.16 分(方法 B)。 ^1H NMR (499 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 4.27 - 4.09 (m, 2H), 3.36 (ddd, $J=10.0, 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J=13.9, 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J=10.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (ddd, $J=15.6, 11.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 1H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -103.1 (s, 1F)。絶対配置を、Flack法を使用する異常分散シグナルでの、実施例 1 4 化合物の単結晶 X 線解析により決定した。

30

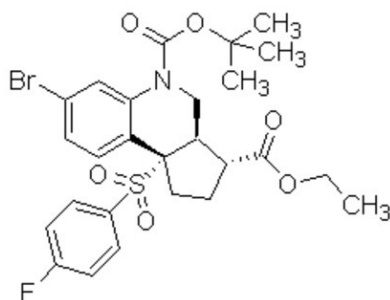
【0145】

中間体 5

5 - (tert - ブチル) 3 - エチル(3 R, 3 a R, 9 b S) - 7 - ブロモ - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 1, 2, 3, 3 a, 4, 9 b - ヘキサヒドロ - 5 H - シクロペンタ[c]キノリン - 3, 5 - ジカルボキシレート

40

【化 3 2】

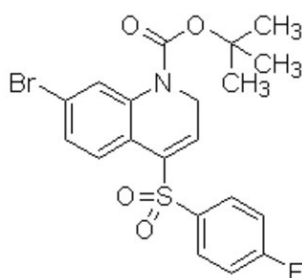


10

【0146】

工程 A : tert-ブチル 7-ブロモ-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)キノリン-1(2H)-カルボキシレート

【化 3 3】



20

7-ブロモ-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン(8.0 g、35 mmol)および 4-フルオロベンゼンチオール(7.9 mL、74 mmol)のエタノール(44 mL)溶液を氷水浴で冷却した。HCl ガスを、飽和に達するまで(白色沈殿の形成により示される)、混合物にバブリングした。混合物を氷水浴で1時間、rtでさらに1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた油状物をDCM(250 mL)に溶解し、1M NaOH水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗製7-ブロモ-4,4-ビス((4-フルオロフェニル)チオ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを固体(16.4 g、定量的収率)として得た。HPLC t_R 1.27分(方法B)

30

この物質を1,4-ジオキサン(180 mL)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(13 g、106 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(25 mL、106 mmol)で処理した。混合物をrtで16時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、1M HCl水溶液で2回洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル 7-ブロモ-4,4-ビス((4-フルオロフェニル)チオ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートを得た(20 g、定量的収率)。HPLC t_R 1.37分(方法B)

この物質をDCM(350 mL)に溶解し、氷水浴で冷却した。mCPBA(22 g、172 mmol)を加え、混合物を1時間攪拌した。さらにmCPBA(22 g、172 mmol)を加え、攪拌をさらに1時間続けた。混合物を濾過し、濾液を10%Na₂S₂O₃水溶液(120 mL)で処理し、5分攪拌した。有機相を分離し、10%Na₂S₂O₃水溶液(2×120 mL)、10%Na₂CO₃水溶液(3×200 mL)および塩水(150 mL)で連続的に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製tert-ブチル 7-ブロモ-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)キノリン-1(2H)-カルボキシレート(17 g、定量的収率)を得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 468.0 (M+H+MeCN)⁺; HPLC t_R 1.16分(方法B)

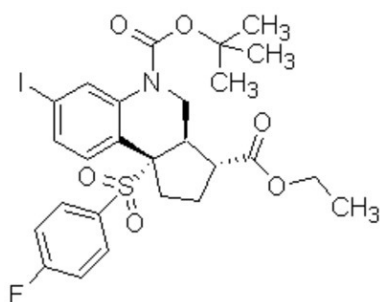
40

【0147】

工程 B : 5-(tert-ブチル)3-エチル(3R,3aR,9bS)-7-ブロモ-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ[c]キノリン-3,5-ジカルボキシレート

50

【化 3 4】



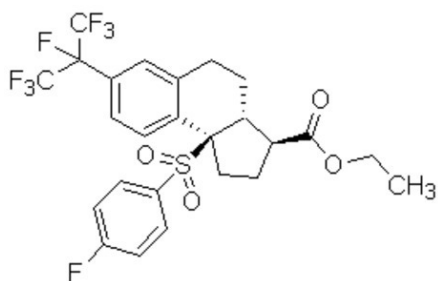
エチル 4-クロロブタノエート (6 mL、43 mmol) および *tert*-ブチル 7-ブロモ-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)キノリン-1(2H)-カルボキシレート (13 g、28 mmol) の THF (240 mL) 溶液を -78°C に冷却し、LDA (THF 中 1 M; 36 mL、36 mmol) の滴下により処理した。混合物を -78°C で 45 分攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した。水相を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキサンで溶出して、5-(*tert*-ブチル)3-エチル7-ブロモ-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ[c]キノリン-3,5-ジカルボキシレートのジアステレオマー混合物を得た (8 g、48% 収率)。この物質を Chiralcel (登録商標) IC カラム (46 × 250 mm、5 μm ; Chiral Technologies Inc.) 上の分取キラル SFC で 35°C で分離し、 $\text{CO}_2\text{-MeOH}$ (81 : 19) で 320 mL/分 および 140 バールで溶出した。4 番目に溶出したピーク (t_R 7.11 分) から、5-(*tert*-ブチル)3-エチル(3R,3aR,9bS)-7-ブロモ-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ[c]キノリン-3,5-ジカルボキシレート (2.4 g) を得た。LCMS m/z 366.0 ($\text{M}-(\text{C}_6\text{H}_4\text{FSO}_2+\text{tBu})+\text{H}^+$), HPLC t_R 1.11 分 (方法 B)。絶対配置を、Flack 法を使用する異常分散シグナルでの、実施例 216 化合物、工程 A の単結晶 X 線解析により決定した。

【0148】

中間体 6

エチル(3S,3aR,9bR)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキシレート

【化 3 5】



活性化銅を、亜鉛末 (24.6 g、376 mmol) を攪拌しながら CuSO_4 五水和物 (45.1 g、283 mmol) の水 (250 mL) 溶液に 10 分かけて少しずつ加えることにより調製した。混合物をさらに 10 分攪拌し、次いで上清を赤色沈殿からデカントした。これを水で 2 回、デカンテーションにより洗浄し、次いで 1 M HCl 水溶液 (400 mL) と 2.5 時間攪拌した。上清をデカントし、上清の pH が約 7 になるまで、新しい水との攪拌後のデカンテーションを繰り返して洗浄した。固体を水および不活性雰囲気 (窒素またはアルゴン) 下に保存した。使用のために、固体を MeOH からのデカンテーションにより 2 回、次いでジエチルエーテルからのデカンテーションにより 2 回洗浄し、減圧下乾燥させた。

バイアル中、窒素下の乾燥活性化銅(240 mg、3.8 mmol)を、排気および窒素の戻し充填により空気を除いた。エチル(3S,3aR,9bR)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキシレート(中間体2; 200 mg、0.38 mmol)のDMF(1.9 mL)溶液、続いて1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-2-ヨードプロパン(270 μ L、1.9 mmol)を加えた。バイアルを窒素雰囲気下で密封し、120°Cで4時間加熱した。混合物をrtに冷却し、EtOAcで希釈し、セライトで濾過した。固体をEtOAcで洗浄し、合わせた濾液を塩水で4回洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキサンで溶出して、エチル(3S,3aR,9bR)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキシレートを得た(150 mg、70%収率)。LCMS m/z 571.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.20分(方法B). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.0 Hz, 4H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.04 (br dd, J=14.2, 5.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 4H). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)

【0149】

表1の中間体を、適切な前駆体から、中間体6の製造に使用した方法または類似方法を使用して、製造した。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1

中間体番号	構造	観察されたLCMS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC C方法
7		571.2 (M+H) ⁺	1.20	B
8		571.2 (M+H) ⁺	1.20	B
9		571.2 (M+H) ⁺	1.20	B
10		616.0 (M+H-C ₄ H ₈) ⁺	1.23	A

【0150】

中間体 11

(3S, 3aR, 9bR)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボン酸

10

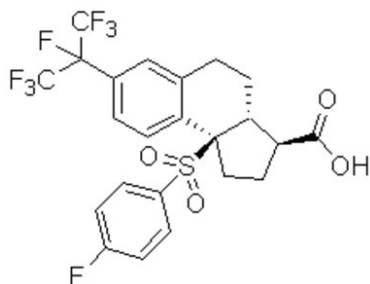
20

30

40

50

【化 3 6】



エチル(3*S*, 3*aR*, 9*bR*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-ヨード-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-カルボキシレート(中間体6; 140 mg、0.25 mmol)のTHF(2.5 mL)および水(1.2 mL)の混合物中の溶液を、LiOH水和物(59 mg、2.5 mmol)で処理した。反応物を65℃に加熱し、1時間攪拌した。混合物をr tに冷却し、EtOAcで希釈し、1M HCl水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、(3*S*, 3*aR*, 9*bR*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-カルボン酸(133 mg、99%収率)を得て、さらに精製することなく使用した。LCMS *m/z* 543.1 (*M*+*H*)⁺; HPLC *t_R* 1.08分(方法B). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.64 (br d, *J*=16.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 1H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -103.1 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)

【0151】

表2の中間体を、適切な前駆体から、中間体11の製造に使用した方法または類似する方法を使用して、製造した。

【表 3】

表 2

中間体番号	構造	観察されたLCMS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
1 2		543.1 (M+H) ⁺	1.08	B
1 3		543.1 (M+H) ⁺	1.08	B
1 4		543.1 (M+H) ⁺	1.08	B
1 5		588.0 (M+H-C ₄ H ₈) ⁺	1.14	A

【0152】

中間体 16

(3R,3aR,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩

10

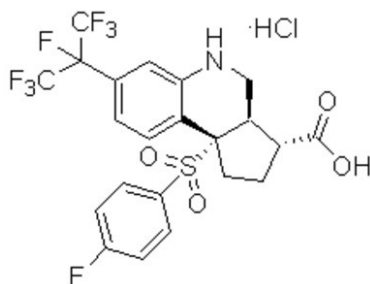
20

30

40

50

【化 3 7】



10

(3R,3aR,9bS)-5-(tert-butylcarbamoyl)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(perfluoropropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-siklopenta[c]キノリン-3-カルボン酸(中間体 15; 400 mg、0.62 mmol)を HCl (1,4-ジオキサン中 4 M; 10 mL)に溶解した。2 時間後、溶媒を減圧下除去して、(3R,3aR,9bS)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(perfluoropropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-siklopenta[c]キノリン-3-カルボン酸塩酸塩(360 mg、100% 収率)を得た。LCMS m/z 544.0 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.02 分(方法 A)

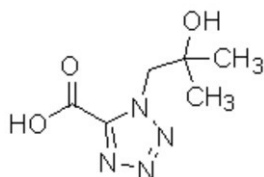
【0153】

中間体 17

20

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-テトラゾール-5-カルボン酸

【化 3 8】



エチル 1H-テトラゾール-5-カルボキシレート(300 mg、2.11 mmol)、2,2-ジメチルオキシラン(152 mg、2.11 mmol)および K_2CO_3 (583 mg、4.22 mmol)の tert-butanol (2 mL)中の混合物を、密封バイアル中、100 °C で一夜加熱した。混合物を r.t. に冷却し、濃縮し、残留物を THF (3 mL) および MeOH (1 mL) に懸濁した。この混合物を LiOH 水和物 (266 mg、6.33 mmol) の水 (1 mL) 溶液で処理し、r.t. で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を 1 M HCl 水溶液で pH 1 まで酸性化した。この混合物を -78 °C に凍結させ、一夜凍結乾燥させて、1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-テトラゾール-5-カルボン酸を LiCl および KCl との混合物として得た。混合物をさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 187.0 ($M+H$)⁺, HPLC t_R 0.39 分(方法 A)

30

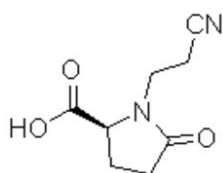
【0154】

中間体 18

40

(S)-1-(2-シアノエチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸

【化 3 9】



NaOH (2.72 g、68.0 mmol) の水 (11.3 mL) 溶液を r.t. で攪拌し、L-グルタミン酸 (5.00 g、34.0 mmol) で処理し、徐々に溶液を形成させた。アクリロニトリル

50

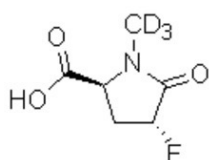
(2.68 mL、40.8 mmol)を加え、混合物を50℃で一夜加熱した。20時間後、混合物を氷水浴で冷却し、濃HCl水溶液(5.2 mL、64.6 mmol)でゆっくり処理した。溶液を濃縮し、残留物をアセトン(40 mL)に懸濁し、一夜加熱還流した。20時間後、混合物をrtに冷却した。白色沈殿を濾過により除去し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。この物質をPrinceton Cyanoカラム(30×250 mm、5 μm)上の分取SFCで40℃で精製し、CO₂-MeOH(80:20)で160 mL/分および100バールで溶出した。(S)-1-(2-シアノエチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸を白色固体として単離した(3.72 g、60%収率)。LCMS m/z 183.1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0.39分(方法A). ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (br. s., 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.75 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.73 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H)

10

【0155】

中間体19

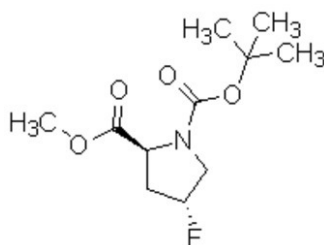
(2S,4R)-4-フルオロ-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸
【化40】



20

【0156】

工程A: 1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,4R)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート
【化41】



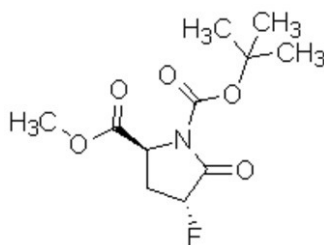
30

(2S,4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(10.0 g、40.8 mmol)のDCM(204 mL)溶液を氷水浴で冷却し、DAST(6.5 mL、48.9 mmol)でゆっくり処理した。混合物をrtで5.5時間攪拌し、次いで水およびさらなるDCMに分配した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,4R)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを淡黄色シロップ状物(10.6 g、94%収率、90%推定純度)として得た。LCMS m/z 270.2 (M+Na)⁺; HPLC t_R 0.80分(方法A)

【0157】

40

工程B: 1-(tert-ブチル)2-メチル(2S,4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート
【化42】



50

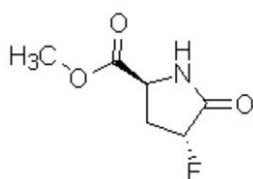
過ヨウ素酸ナトリウム(44.6 g、209 mmol)の水(435 mL)溶液をRuCl₃水和物(7.84 g、34.8 mmol)で処理し、暗赤色溶液を形成した。これを粗製(2S, 4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(9.55 g、34.8 mmol)のEtOAc(145 mL)溶液でゆっくり処理した。混合物をrtで17時間攪拌し、次いでIPA(80 mL)で処理し、rtで3時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、固体を水およびEtOAcで洗浄した。合わせた濾液をさらにEtOAcおよび水で希釈した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(120 g)で精製し、EtOAc-ヘキサン(10~50%)で溶出して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを淡黄色油状物(67%収率)として得た。LCMS m/z 284.0 (M+Na)⁺; HPLC t_R 0.76分(方法A). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.68 (dd, J=9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)

10

【0158】

工程C：メチル(2S, 4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート

【化43】



20

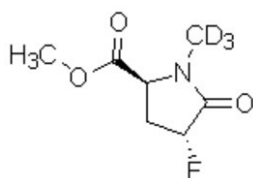
(2S, 4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-フルオロ-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(7.75 g、25.8 mmol)のDCM(32 mL)溶液を氷水浴で冷却し、TFA(12 mL)で処理した。混合物をrtで2時間攪拌し、次いで濃縮し、残留物を水およびEtOAcに分配した。有機相を1.5 M K₂HPO₄水溶液および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。水相をクロロホルム-I PA(3:1)で抽出して、さらに生成物を得た。両生成物を合併して、メチル(2S, 4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートを暗黄色シロップ状物として得て(3.38 g、81%収率)、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 162.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.41分(方法A). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (br. s., 1H), 5.23 - 5.03 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 2H)

30

【0159】

工程D：メチル(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート

【化44】



40

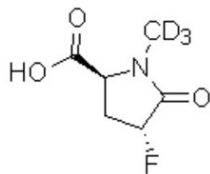
(2S, 4R)-メチル4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(0.48 g、2.98 mmol)およびCs₂CO₃(2.43 g、7.45 mmol)のMeCN(16.6 mL)中の混合物をヨードメタン-d₃(927 μL、14.9 mmol)で処理し、密封バイアルで45℃で一夜加熱した。18時間後、混合物をrtに冷却し、濾過し、濃縮して、メチル(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートを淡黄色固体として得て(0.53 g、定量的収率)、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 179.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.46分(方法A)

50

【0160】

工程 E : (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (メチル - d₃) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 4 5】



10

メチル(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (メチル - d₃) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシレート(530 mg、2.97 mmol)および LiOH - 水和物(221 mg、9.22 mmol)の THF - MeOH - 水(3 : 1 : 1)(29.7 mL)中の混合物を rt で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を HCl(1, 4 - ジオキサン中 4 M ; 2.4 mL、9.6 mmol)で処理し、混合物を再び濃縮乾固した。(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (メチル - d₃) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸および LiCl を含む粗製混合物を、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 165.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.35 分(方法 A)

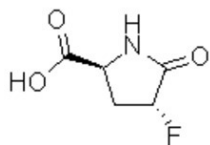
【0161】

中間体 20

(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸

20

【化 4 6】



メチル(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキシレート(中間体 19、工程 C ; 1.01 g、6.27 mmol)の THF(30 mL)および MeOH(10 mL)中の溶液を、LiOH - 水和物(407 mg、9.70 mmol)の水(10 mL)溶液で処理した。混合物を rt で 2 時間攪拌し、次いで 1 M HCl 水溶液(9.8 mL)で酸性化し、減圧下で濃縮して、有機溶媒を除去した。水性残留物を - 78 °C に凍結させ、凍結乾燥させて、(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸を、LiCl および残存水を含む粘性黄色 - 黄褐色非晶質固体(推定純度 60 %)として得て(1.55 g)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 189.4 (M+H+MeCN)⁺; HPLC t_R 0.29 分(方法 A)

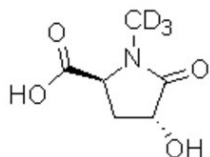
30

【0162】

中間体 21

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (メチル - d₃) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 4 7】



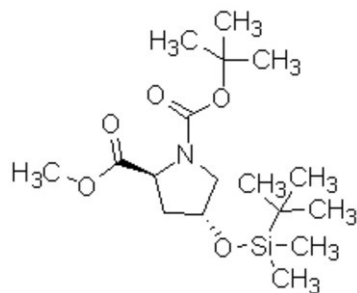
40

【0163】

工程 A : 1 - (tert - ブチル) 2 - メチル(2S, 4R) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

50

【化 4 8】

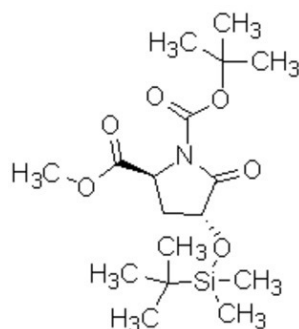


氷水浴で冷却した(2*S*, 4*R*)-1-tert-ブチル2-メチル4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.00 g、8.15 mmol)のTHF(48 mL)溶液をtert-ブチルクロロジメチルシラン(1.97 g、13.1 mmol)のTHF(6 mL)溶液、次いでイミダゾール(1.22 g、17.9 mmol)でゆっくり処理した。混合物をrtで一晩攪拌した。18時間後、混合物を50℃で6時間加熱し、次いでrtで3日間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をEtOAcおよび水に分配した。有機相を0.3 M HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2*S*, 4*R*)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレートをほぼ無色の油状物(3.22 g、定量的収率)として得た。LCMS *m/z* 260.2 (*M*+*H*-C₄H₈)⁺, 741.3 (2*M*+Na)⁺; HPLC *t_R* 1.16分(方法B). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

【0164】

工程B: 1-(tert-ブチル)2-メチル(2*S*, 4*R*)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

【化 4 9】



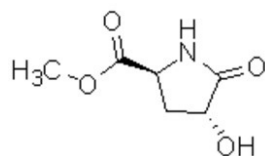
過ヨウ素酸ナトリウム(4.39 g、20.5 mmol)の水(78 mL)溶液をRuO₂水和物(271 mg、1.79 mmol)で処理し、rtで5分攪拌した。この混合物を次いで(2*S*, 4*R*)-1-tert-ブチル2-メチル4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(3.22 g、8.15 mmol)のEtOAc(58 mL)溶液で処理し、rtで攪拌した。5時間後、混合物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過し、固体を水およびEtOAcで洗浄した。合わせた濾液を水およびEtOAcに分配した。有機相を10% Na₂S₂O₃水溶液、飽和NaHCO₃水溶液および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮して、1-(tert-ブチル)2-メチル(2*S*, 4*R*)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを無色油状物(3.16 g、86%収率、約83%純度)として得て、さらに精製することなく使用した。LCMS *m/z* 274.2 (*M*+*H*-C₄H₈)⁺, 769.3 (2*M*+Na)⁺

【0165】

工程C: メチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレ

ート

【化50】



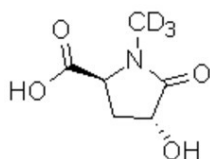
1-tert-ブチル2-メチル(2S,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(3.16g、7.02mmol)のDCM(9mL)溶液を氷水浴で冷却し、TFA(1.9mL)で処理した。混合物をrtに温め、一夜攪拌し、次いで濃縮して、粗製メチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートを黄色シロップ状物(2.08g)として得て、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 160.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.32分(方法B)

10

【0166】

工程D: (2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸

【化51】



20

中間体19の製造の工程DおよびEで使用した方法に従い、メチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレートを(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(メチル-d₃)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸に変換した。LCMS m/z 163.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.26分(方法B)

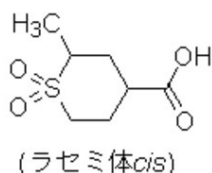
【0167】

中間体22

(2RS,4RS)-2-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸1,1-ジオキシド

30

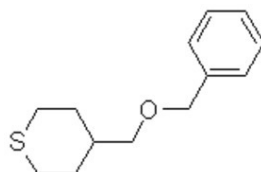
【化52】



【0168】

工程A: 4-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン

【化53】



40

NaH(鉱油中60%; 1.234g、30.9mmol)のDMF(50mL)懸濁液を、0℃で、(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノール(3.4g、25.7mmol)のDMF(2mL)で少しずつ処理し、混合物を15分攪拌した。臭化ベンジル(3.4mL、28.3mmol)を2分かけて滴下し、混合物をrtに温めた。1.5時間後、混合物を飽和NH₄

50

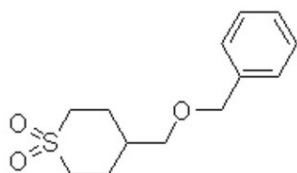
Ｃｌ水溶液(２０ｍＬ)で処理し、水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(７５ｍＬ)で抽出した。有機相を１０％ＬｉＣｌ水溶液(３×３０ｍＬ)および塩水(３０ｍＬ)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(１２０ｇ)で精製し、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン(０～１０％の勾配)で溶出して、４－((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－チオピランを無色油状物(３.４ｇ、６０％収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.31 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 2H)

【０１６９】

工程Ｂ：４－((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド

10

【化５４】



４－((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン(４.７ｇ、２１.１ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１２５ｍＬ)溶液を、０℃でｍＣＰＢＡ(７７％；９.９５ｇ、４４.４ｍｍｏｌ)で少しずつ処理し、氷浴を除いて、混合物をｒｔに温めた。２時間後、混合物を０℃に冷却し、濾過し、濾液をｒｔで１０分、１０％Ｎａ₂Ｓ₂Ｏ₃水溶液(１２０ｍＬ)と撹拌した。有機相を分離し、１０％Ｋ₂ＣＯ₃水溶液(２×１５０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(１２０ｇ)で精製し、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン(０～６０％の勾配)で溶出して、４－((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシドを白色固体(４.９ｇ、９１％収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 3.14 - 2.87 (m, 4H), 2.20 (d, J=11.9 Hz, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 3H)

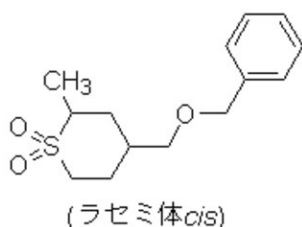
20

【０１７０】

工程Ｃ：(２ＲＳ,４ＲＳ)－４－((ベンジルオキシ)メチル)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド

30

【化５５】



ジイソプロピルアミン(５７９μＬ、４.１３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１２ｍＬ)溶液を、窒素下、－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム(ヘキサン中２.４Ｍ；１.５５６ｍＬ、３.７４ｍｍｏｌ)の滴下により処理し、混合物を３０分、次いでｒｔで１５分撹拌した。混合物を－７８℃に冷却し、３分かけて４－((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１,１－ジオキシド(１.００ｇ、３.９３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液で処理し、１時間撹拌した。混合物を次いでヨードメタン(２５７μＬ、４.１３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(０.５ｍＬ)溶液で処理した。４５分後、冷却浴を除き、混合物をｒｔに温め、次いで１時間撹拌した。混合物を飽和ＮＨ₄Ｃｌ水溶液(５０ｍＬ)で処理し、ＥｔＯＡｃ(２×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(８０ｇ)で精製し、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン(０～３５％の勾配)で溶出して、ラセミ体cis-４－((ベンジルオキシ)メチル)－２－メチルテトラヒドロ－

40

50

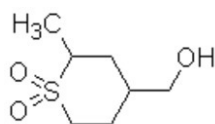
2 H-チオピラン 1,1-ジオキシドを白色固体(450 mg、43%収率)として得た。LCMS m/z 290.8 ($M+Na$)⁺; HPLC t_R 0.81分(方法B)。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.33 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.12 (dt, $J=14.3$, 3.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。ジメチル化副生成物(2R,4r,6S)-4-((ベンジルオキシ)メチル)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン 1,1-ジオキシドも75%純度(250 mg、23%収率)で単離された。LCMS m/z 283.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 0.88分(方法B)

【0171】

工程D: (2RS,4RS)-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン 1,1-ジオキシド

10

【化56】



(ラセミ体*cis*)

(2RS,4RS)-4-((ベンジルオキシ)メチル)-2-メチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン 1,1-ジオキシド(450 mg、1.68 mmol)のMeOH(2 mL)およびエタノール(10 mL)中の溶液をパラジウム炭素(160 mg、0.075 mmol)で処理し、水素雰囲気(バルーン圧)下、1.5時間攪拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を濃縮して、(2RS,4RS)-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン 1,1-ジオキシドを白色固体(280 mg、94%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.53 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 1H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

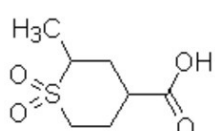
20

【0172】

工程E: (2RS,4RS)-2-メチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド

30

【化57】



(ラセミ体*cis*)

(2RS,4RS)-4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン 1,1-ジオキシド(275 mg、1.54 mmol)のMeCN(0.9 mL)および CCl_4 (0.9 mL)中の溶液を、過ヨウ素酸ナトリウム(1.35 g、6.33 mmol)の水(1.3 mL)溶液、次いで $RuCl_3$ 水和物(14 mg、0.062 mmol)で処理し、混合物をrtで攪拌した。30分後、混合物は黄色エマルジョンであり、攪拌を、間欠的に音波処理しながらrtで30分続けた。さらに $RuCl_3$ 水和物(14 mg、0.062 mmol)を加え、攪拌を、間欠的に音波処理しながら1時間続けた。混合物をEtOAc(125 mL)で希釈し、有機相を分離し、水(25 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をEtOAc(125 mL)およびMeOH(10 mL)で処理し、濾過し、濃縮して、(2RS,4RS)-2-メチルテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシドを灰色固体として得て(165 mg、56%収率)、さらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.69 (tt, $J=12.4$, 3.3 Hz, 1H), 2.37 (d quin, $J=14.1$, 3.5 Hz, 1H), 2.28 (dq, $J=14.2$, 3.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H)

40

50

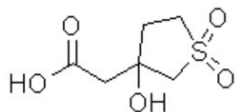
), 1.86 (dt, $J=14.3, 12.5$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0173】

中間体23

2-(3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル)酢酸(ラセミ体)

【化58】

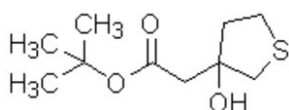


10

【0174】

工程A：tert-ブチル2-(3-ヒドロキシテトラヒドロチオフエン-3-イル)アセテート(ラセミ体)

【化59】



tert-ブチルアセテート(3.1 mL、23.4 mmol)のTHF(50 mL)溶液を、 -78°C で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0 M; 22.2 mL、22.2 mmol)でゆっくり処理した。混合物を45分攪拌し、次いでテトラヒドロチオフエン-3-オン(2.00 mL、23.4 mmol)のTHF(5 mL)溶液でゆっくり処理した。混合物を -78°C で20分攪拌し、次いで2 M HCl水溶液(12.3 mL)でゆっくり処理した。冷却浴を除き、混合物をrtに温め、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた有機相を1.5 M K_2HPO_4 水溶液および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗製ラセミ体tert-ブチル2-(3-ヒドロキシテトラヒドロチオフエン-3-イル)アセテートを無色油状物として得て、精製せずに使用した。LCMS m/z 163.0 ($\text{M}+\text{H}-\text{tBu}^+$); HPLC t_R 0.81分(方法A)

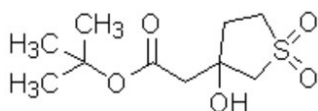
20

【0175】

工程B：tert-ブチル2-(3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル)アセテート

30

【化60】



粗製ラセミ体tert-ブチル2-(3-ヒドロキシテトラヒドロチオフエン-3-イル)アセテート(4.80 g、22.0 mmol)のDCM(75 mL)溶液を、 0°C で、mCPBA(70%、17.3 g、77.0 mmol)で少しずつ処理した。50分後、さらにmCPBA(3.79 g)を加えた。計2時間後、混合物をセライトで濾過し、固体をDCMで洗浄した。合わせた濾液を飽和 NaHCO_3 水溶液および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮して、ラセミ体tert-ブチル2-(3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル)アセテートを白色固体(5.55 g、定量的収率)として得た。 ^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.48 (s, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

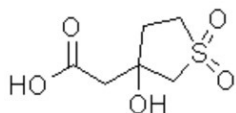
40

【0176】

工程C：2-(3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフエン-3-イル)酢酸(ラセミ体)

50

【化 6 1】



ラセミ体 *tert*-ブチル 2-(3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)アセテート(5.55 g、22.2 mmol)の DCM(60 mL)溶液を、rt で、TFA(12 mL、156 mmol)で処理した。2 時間後、溶液を濃縮し、減圧下乾燥させて、ラセミ体 2-(3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)酢酸を白色固体として得て(4.21 g、98%収率)、さらに精製することなく使用した。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 - 3.13 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H)

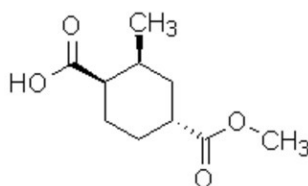
10

【0177】

中間体 24

(1R,2S,4R)-4-(メトキシカルボニル)-2-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸

【化 6 2】

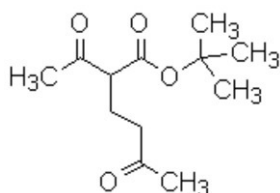


20

【0178】

工程 A: *tert*-ブチル 2-アセチル-5-オキソヘキサノエート(ラセミ体)

【化 6 3】



30

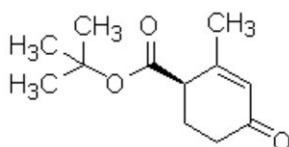
メチルビニルケトン(116 mL、1.43 mol)、*tert*-ブチルアセトアセテート(248 mL、1.50 mol)および TEA(994 μL、7.13 mmol)の混合物を、アセトンドライアイス浴で 12℃に冷却した。LiClO₄(15.2 g、143 mmol)を 30 分かけて少しずつ加え、次いで混合物を 25℃に温め、22 時間攪拌した。ジエチルエーテル(5 L)を加え、得られた混合物を水(75 mL)および塩水(75 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残存する濁った油状物(331.8 g)をエーテルに再溶解し、濾過し、濾液を濃縮して、ラセミ体 *tert*-ブチル 2-アセチル-5-オキソヘキサノエートを無色油状物(330.5 g、定量的収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40 - 3.40 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 9H)

40

【0179】

工程 B: *tert*-ブチル(R)-2-メチル-4-オキソシクロヘキシ-2-エン-1-カルボキシレート

【化 6 4】



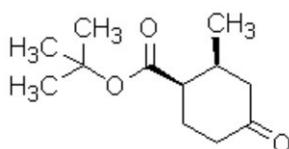
50

tert-ブチル 2-アセチル-5-オキソヘキサノエート(57.5 g、252 mmol)、THF(331 mL)、酢酸(13.7 mL、239 mmol)およびピペリジン(20.0 mL、202 mmol)の混合物を60℃に加熱し、44時間攪拌した。EtOAc(670 mL)、続いて1N HCl水溶液(200 mL)を加えた。混合物を10分攪拌し、次いで層を分離した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液(2×200 mL)および塩水(200 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、得られたラセミ体生成物を分取SFCにより分離して、*tert*-ブチル(R)-2-メチル-4-オキソシクロヘキシ-2-エン-1-カルボキシレート(18.0 g、34%収率)を得た。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 6.09 - 5.75 (m, 1H), 3.36 - 3.05 (m, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.50 (s, 9H) [0180]

10

工程C：*tert*-ブチル(1R, 2S)-2-メチル-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート

【化65】



tert-ブチル(R)-2-メチル-4-オキソシクロヘキシ-2-エンカルボキシレート(20.5 g、97 mmol)のTHF(195 mL)溶液を数分N₂でバブリングした。湿10% Pd炭素(2 g、1.88 mmol)を加え、混合物を水素雰囲気(バルーン圧)下、14時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、固体をTHF(500 mL)で濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、*tert*-ブチル(1R, 2S)-2-メチル-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(22.9 g、定量的収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.38 (m, 4H), 2.36 - 1.93 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 9H), 1.04 - 0.92 (m, 3H)

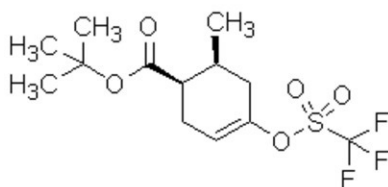
20

【0181】

工程D：*tert*-ブチル(1R, 6S)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキシ-3-エン-1-カルボキシレート

30

【化66】



N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン(50.1 g、140 mmol)および*tert*-ブチル(1R, 2S)-2-メチル-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(22.9 g、108 mmol)の無水THF(330 mL)中の混合物を、アセトンドライアイス浴で-70℃に冷却した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0 M; 140 mL、140 mmol)を、1時間かけて攪拌しながら滴下した。さらに1時間後、混合物を水(500 mL)で処理し、0℃に温めた。混合物をEtOAc(500 mL)で抽出し、有機相を水(500 mL)および塩水(500 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物(41 g)をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付して、*tert*-ブチル(1R, 2S)-2-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキシ-3-エンカルボキシレート(30.2 g、81%収率)を得た。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (td, J=5.4, 1.9 Hz, 1H), 2.99-2.09 (m, 5H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.48 (d, J=3.5 Hz, 9H), 1.05 - 0.99 (m, 3H)

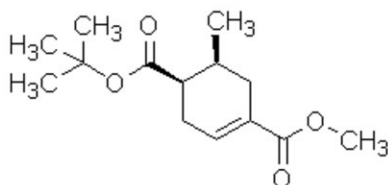
40

【0182】

50

工程 E : 4-(tert-ブチル)1-メチル(4R, 5S)-5-メチルシクロヘキシー1-エン-1,4-ジカルボキシレート

【化 6 7】

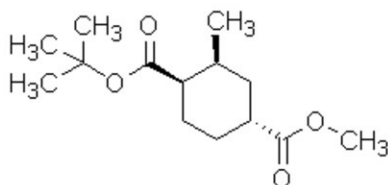


tert-ブチル(1R, 6S)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-シクロヘキシー3-エンカルボキシレート(29.6 g、86 mmol)の無水DMF(215 mL)およびMeOH(215 mL)中の溶液を、窒素で5分バブリングした。酢酸パラジウム(1.93 g、8.59 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(4.76 g、8.59 mmol)およびTEA(35.9 mL、258 mmol)を加えた。混合物を次いで一酸化炭素で10分バブリングし、rtで18時間、一酸化炭素雰囲気(バルーン圧)下で攪拌した。混合物をEtOAc(500 mL)で希釈し、10%LiCl水溶液(3×500 mL)および塩水(500 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーに付して、4-tert-ブチル1-メチル(4R, 5S)-5-メチルシクロヘキシー1-エン-1,4-ジカルボキシレート(14.1 g、65%収率)を得た。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 6.97 - 6.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.88-1.75 (m, 6H), 1.47 (d, J=3.8 Hz, 9H), 1.01 (d, J=7.2 Hz, 2H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 1H)

【0183】

工程 F : 1-(tert-ブチル)4-メチル(1R, 2S, 4R)-2-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化 6 8】



4-tert-ブチル1-メチル(4R, 5S)-5-メチルシクロヘキシー1-エン-1,4-ジカルボキシレート(14.09 g、55.4 mmol)のDCM(554 mL)溶液を、窒素で10分バブリングした。(1,5-シクロオクタジエン)-ピリジン(トリシクロヘキシルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート(クラブトリー触媒; 1.12 g、1.39 mmol)を加え、混合物を3回排気し、水素でパージした。混合物を水素雰囲気(バルーン圧)下、17時間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付して、1-tert-ブチル4-メチル(1R, 2S, 4R)-2-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレートを無色油状物(14.1 g、99%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.54 - 2.34 (m, 3H), 2.00 (ddd, J=13.2, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 10H), 0.92 (d, J=7.1 Hz, 3H)

【0184】

工程 G : (1R, 2S, 4R)-4-(メトキシカルボニル)-2-メチルシクロヘキサン-1-カルボン酸

10

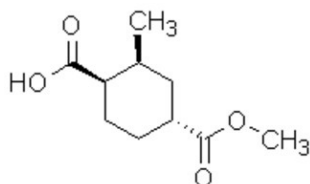
20

30

40

50

【化 6 9】



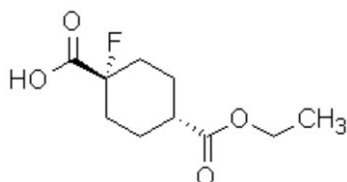
1-tert-ブチル4-メチル(1R,2S,4R)-2-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(27.5 g、107 mmol)のDCM(37.2 mL)溶液をTFA(37.2 mL、483 mmol)で処理し、rtで撹拌した。9時間後、混合物を濃縮し、残留物をヘプタン(100 mL)で処理し、再び濃縮した。残留物をさらに2回ヘプタン(2×20 mL)で処理し、高減圧下濃縮した。残留物を5%tert-ブチルメチルエーテル-ヘプタンから結晶化させて、(1R,2S,4R)-4-(メトキシカルボニル)-2-メチルシクロヘキサンカルボン酸を白色固体(17.3 g、80%収率)として得た。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (s, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 3H), 2.04 (dq, J=13.3, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.83 (dq, J=14.0, 3.9 Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.7, 176.3, 51.7, 45.1, 37.0, 34.8, 29.5, 27.6, 21.1, 13.9

【0185】

中間体 25

(1s,4s)-4-(エトキシカルボニル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸

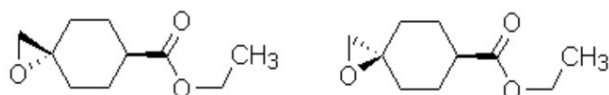
【化 7 0】



【0186】

工程 A : エチル(3r,6r)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレートとエチル(3s,6r)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレートの混合物

【化 7 1】

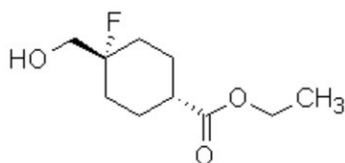


カリウムtert-ブトキシド(5.03 g、44.8 mmol)の乾燥THF(100 mL)懸濁液を、トリメチルスルホニウムヨード(10.2 g、46.4 mmol)で処理し、混合物を窒素下、2時間還流温度で撹拌した。混合物をrtに冷却し、2分かけてエチル4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5.3 g、31.1 mmol)のTHF(30 mL)溶液の滴下により処理し、次いで2.5時間加熱還流した。混合物をrtに冷却し、EtOAc(250 mL)および水(150 mL)に分配し、水相をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(80 g)で精製し、EtOAc-ヘキサン(0~15%の勾配)で溶出して、エチル(3r,6r)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレートとエチル(3s,6r)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレートの混合物(3.8 g、66%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2.2H), 2.63 (s, 2H), 2.60 (s, 0.2H), 2.47 - 2.29 (m, 1.2H), 2.13 - 2.04 (m, 0.2H), 2.02 - 1.94 (m, 1.2H), 1.93 - 1.89 (m, 0.2H), 1.89 - 1.81 (m, 9.6H), 1.81 - 1.78 (m, 1.6H), 1.77 - 1.70 (m, 0.4H), 1.56 - 1.45 (m, 0.2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3.2H)

【0187】

工程B：エチル(1s, 4s)－4－フルオロ－4－(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン－1－カルボキシレート

【化72】

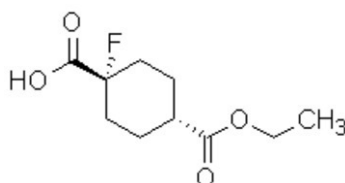


フッ化水素(ピリジン中70%; 5 mL、5.43 mmol)をポリプロピレンバイアル中－78℃に冷却し、工程Aからのエチル(3r, 6r)－1－オキサスピロ[2.5]オクタン－6－カルボキシレートとエチル(3s, 6r)－1－オキサスピロ[2.5]オクタン－6－カルボキシレートの混合物(1.0 g、5.43 mmol)のDCM(5 mL)溶液で処理した。混合物を－78℃で4.5時間攪拌し、次いで氷冷2 M NH₄OH水溶液(25 mL)およびDCM(25 mL)に注加した。混合物を濃NH₄OH水溶液を使用してpH8に調節し、DCM(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を1 M HCl水溶液(50 mL)および塩水(50 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(24 g)、EtOAc－ヘキサン(0～30%の勾配)で溶出して、(1s, 4s)－エチル4－フルオロ－4－(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキシレートを固体(390 mg、35%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.57 (dd, J=19.6, 5.7 Hz, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.05 (dd, J=12.4, 9.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H). (1s, 4r)－エチル4－フルオロ－4－(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキシレートもまた単離された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)

【0188】

工程C：(1s, 4s)－4－(エトキシカルボニル)－1－フルオロシクロヘキサン－1－カルボン酸

【化73】



(1s, 4s)－エチル4－フルオロ－4－(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(760 mg、3.72 mmol)のMeCN(8 mL)およびテトラクロロメタン(8.00 mL)中の溶液を、過ヨウ素酸(3.48 g、15.26 mmol)の水(12.00 mL)溶液、次いでRuCl₃水和物(34 mg、0.149 mmol)で処理した。混合物をrtで1.5時間攪拌し、次いでジエチルエーテル(60 mL)で希釈し、rtで10分攪拌した。混合物を濾過し、相を分離し、水相をジエチルエーテル(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水(2×30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製(1s, 4s)－4－(エトキシカルボニル)－1－フルオロシクロヘキサンカルボン酸を固体として得て(740 mg、91%収率)、さらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H)

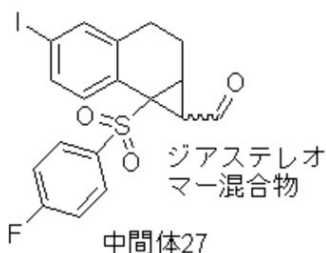
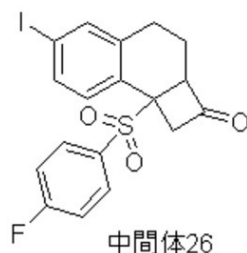
【0189】

中間体26および27

8b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－6－ヨード－2a, 3, 4, 8b－テトラヒド

ロシクロブタ[a]ナフタレンー 2 (1 H)ーオン(ラセミ体)および 7 bー((4ーフルオロフェニル)スルホニル)ー 5ーヨードー 1 a, 2, 3, 7 bーテトラヒドロー 1 Hーシクロプロパ[a]ナフタレンー 1ーカルボアルデヒド(ジアステレオマー混合物)

【化 7 4】

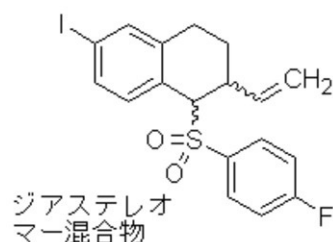


10

【 0 1 9 0 】

工程 A : 1ー((4ーフルオロフェニル)スルホニル)ー 6ーヨードー 2ービニルー 1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレン(ジアステレオマー混合物)

【化 7 5】



20

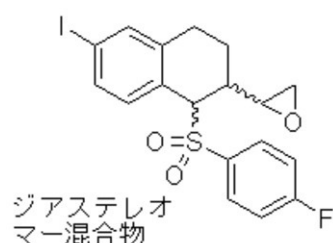
4ー((4ーフルオロフェニル)スルホニル)ー 7ーヨードー 1, 2ージヒドロナフタレン(中間体 1、工程 A ; 2.00 g、4.83 mmol)の THF (40 mL)溶液をドライアイスーアセトン浴上で攪拌し、10分かけてビニルマグネシウムブロマイド(THF 中 1.0 M ; 7.0 mL、7.00 mmol)を滴下することにより処理した。溶液をー 78℃で 70分攪拌し、次いで r t に温めた。さらに 80分後、混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で処理した。混合物を水で希釈し、E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(220 g)に付し、E t O A cーヘキサン(0~22%の勾配)で溶出して、1ー((4ーフルオロフェニル)スルホニル)ー 6ーヨードー 2ービニルー 1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンのジアステレオマー混合物を白色固体(1.55 g、72%)として得た。LCMS m/z 906.9 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 1.08分(方法A). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 0.6H), 6.41 (d, J=8.1 Hz, 0.4H), 6.38 - 6.25 (m, 0.4H), 5.76 (ddd, J=17.2, 10.4, 6.9 Hz, 0.6H), 5.17 - 4.99 (m, 2H), 4.33 (d, J=3.5 Hz, 0.4H), 4.20 (d, J=3.1 Hz, 0.6H), 3.13 - 2.17 (m, 4H)

30

【 0 1 9 1 】

工程 B : 2ー(1ー((4ーフルオロフェニル)スルホニル)ー 6ーヨードー 1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー 2ーイル)オキシラン(ジアステレオマー混合物)

【化 7 6】



50

1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-2-ビニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(1.50 g、3.39 mmol)のTHF(40 mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、濁るまで水で処理した(約22 mL)。混合物を約5分かけてN-ブロモスクシンイミド(0.724 g、4.07 mmol)で少しずつ処理し、混合物を0℃で一夜、暗所に維持した。20時間後、混合物をなお遮光しながらrtに温めた。さらに2.5時間後、混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をMeOH(16 mL)に溶解し、氷水浴上で攪拌し、K₂CO₃(0.656 g、4.75 mmol)で処理した。6.25時間後、混合物を濃縮し、残留物をEtOAcおよび水に分配した。水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し(120 g)、EtOAc-ヘキサン(10~40%の勾配)で溶出して、2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシランのジアステレオマー混合物(744 mg、48%収率)を灰白色非晶質固体として得た。LCMS m/z 459.3 (M+H)⁺, 939.0 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 1.06分(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.41 (m, 4H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.84 - 6.62 (2d, 1H), 4.32 - 4.18 (2d, 1H), 3.04 - 2.75 (4m, 3H), 2.74 - 2.52 (2m, 3H), 2.44 - 2.13 (2m, 2H) [0192]

10

また得られたのは、灰白色非晶質固体(166 mg、9%収率)としての中間体ブロモヒドリン、2-ブromo-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタン-1-オール

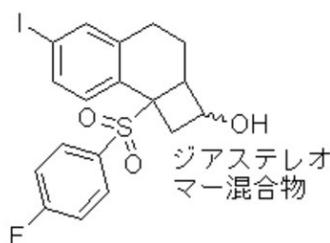
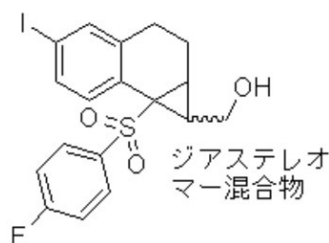
のジアステレオマー混合物であり、これを、上記のとおり、K₂CO₃のMeOH溶液での処理によりさらにジアステレオマー混合物としての2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシランに変換できた。LCMS m/z 538.8, 540.8 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.08分(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 - 7.51 (m, 4H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.38 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=12.1, 6.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=12.1, 7.2 Hz, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 1H), 2.50 (dt, J=15.1, 3.2 Hz, 1H), 2.02 - 2.16 (m, 2H), 1.45 - 1.57 (m, 1H) [0193]

20

工程C: (7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メタノールと8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,2a,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2-オールの混合物(ジアステレオマー混合物)

30

【化77】



40

2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシランのジアステレオマー混合物(277 mg、0.574 mmol)のTHF(12 mL)溶液をドライアイス-アセトン浴上で攪拌し、約1分かけてメチルマグネシウムブロマイド(ジエチルエーテル中3 M; 574 μL、1.72 mmol)で処理した。得られた溶液を-78℃で30分攪拌し、次いで50分かけてrtに温めた。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(24 g)に付し、EtOAc-ヘキサン(0~60%の勾配)で溶出して、(7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-

50

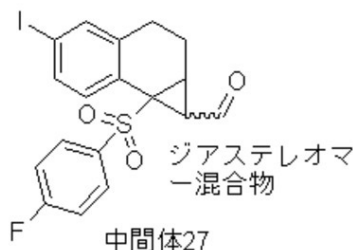
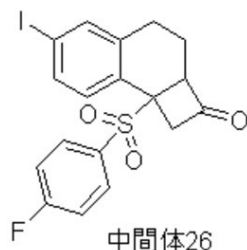
イル)メタノールと 8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,2a,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2-オール(ジアステレオマー混合物として)を白色非晶質固体として得て(202 mg、77%収率)、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 440.9 (M+H-H₂O)⁺, 521.9 (M+Na+MeCN)⁺; HPLC t_R 0.93, 0.94分(方法A)

【0194】

工程D: 8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-2a,3,4,8b-テトラヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2(1H)-オン(ラセミ体)および 7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-カルボアルデヒド(ジアステレオマー混合物)

10

【化78】



(7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メタノールと 8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,2a,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2-オールの混合物(ジアステレオマー混合物として; 199 mg、0.434 mmol)のDCM(5 mL)溶液をセライト(500 mg、0.434 mmol)、次いでクロロクロム酸ピリジニウム(206 mg、0.955 mmol)で処理し、rtで攪拌した。3.5時間後、混合物をエーテルで希釈し、音波処理し、rtで45分攪拌した。混合物をFlorisil(登録商標)パッドで濾過し、固体をエーテルで徹底的に洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(24 g)に付し、EtOAc-ヘキサン(0~40%の勾配)で溶出して、2生成物を得た。

20

【0195】

最初に溶出した生成物は灰白色非晶質固体としてのラセミ体 8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-2a,3,4,8b-テトラヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2(1H)-オンであった(51 mg、26%収率)。LCMS m/z 519.8 (M+Na+MeCN)⁺, 935.0 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 0.97分(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.44 (dt, J=15.0, 3.4 Hz, 1H), 2.13 (ddt, J=13.1, 9.6, 3.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)

30

【0196】

二番目に溶出した生成物は白色非晶質固体としての 7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-カルボアルデヒドのジアステレオマー混合物であった(87 mg、44%収率)。LCMS m/z 478.9 (M+Na)⁺, 519.9 (M+Na+MeCN)⁺, 935.0 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 0.96-1.01分(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (d, J=5.9 Hz, 0.4H), 9.14 (d, J=4.8 Hz, 0.6H), 7.69 - 7.33 (m, 5H), 7.11 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.28 (dd, J=9.8, 5.0 Hz, 0.6H), 3.17 (dt, J=8.8, 6.4 Hz, 0.4H), 2.69 (td, J=9.6, 7.0 Hz, 0.6H), 2.63 - 2.52 (m, 0.4H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 0.6H), 1.39 - 1.32 (m, 0.4H)

40

【0197】

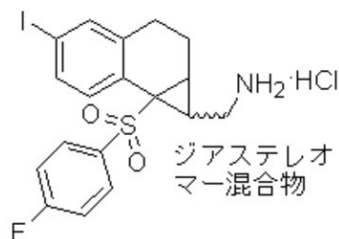
中間体28

(7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒド

50

ロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(ジアステレオマー混合物)

【化79】

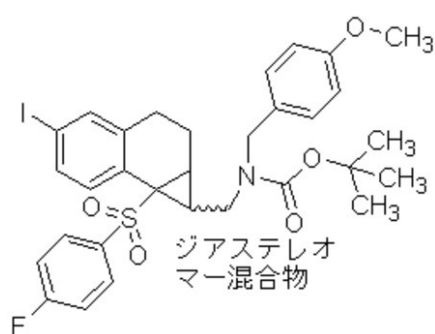


10

【0198】

工程A: tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化80】



20

7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-カルボアルデヒド(中間体27; 316 mg、0.693 mmol)および粉末化活性化モレキュラー・シーブ(1.3 g)の1,2-ジクロロエタン(6 mL)中の混合物をrtで攪拌し、(4-メトキシフェニル)メタンアミン(109 μ L、0.831 mmol)および酢酸(59 μ L、1.04 mmol)で処理した。15.5時間後、溶液をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(323 mg、1.52 mmol)で処理し、攪拌をrtで続けた。7時間後、混合物を濾過し、固体をEtOAcで洗浄した。合わせた濾液を1.5 M Na₂HPO₄水溶液、水および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗製1-(7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンアミンのジアステレオマー混合物を褐色ガム状物として得て、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 578.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.86および0.88分(方法A)。この物質をDCM(5 mL)に溶解し、TEA(338 μ L、2.42 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(529 mg、2.42 mmol)で処理した。混合物をrtで4日間攪拌し、次いでさらにDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し(40 g)、EtOAc-ヘキサン(5~50%)で溶出して、tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)カルバメートのジアステレオマー混合物を灰白色ガラス状固体として得て(188 mg、40%収率、純度約85%)、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 578.0 (M+H-Boc)⁺, 1377.6 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 1.24分(方法A)

30

40

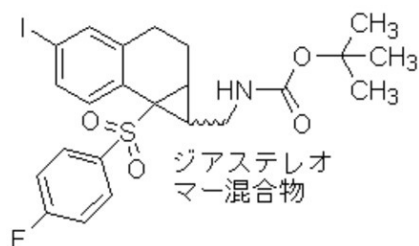
【0199】

工程B: tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)カ

50

ルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化 8 1】

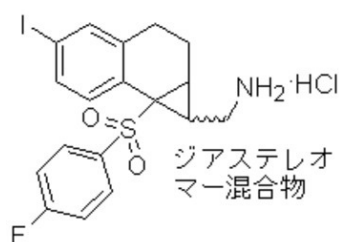


tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)カルバメートのジアステレオマー混合物(約85%純度; 50mg、0.074mmol)のMeCN(0.6mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、約3分かけて硝酸セリウムアンモニウム(121mg、0.221mmol)の水(0.3mL)溶液で処理し、0℃で攪拌した。1時間後、混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(4g)に付し、EtOAc-ヘキサン(5~40%の勾配)で溶出して、tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)カルバメートのジアステレオマー混合物を灰白色非晶質固体(31.9mg、78%収率)として得た。LCMS m/z 457.9 (M+H-Boc)⁺; HPLC t_R 1.12分(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.55 (br s, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (2s, 9H), 1.40 - 1.31 (m, 1H)

【0200】

工程C: (7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(ジアステレオマー混合物)

【化 8 2】



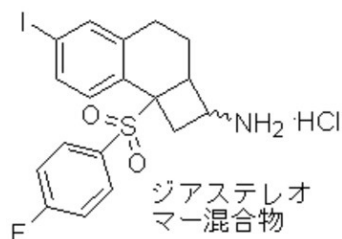
tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)カルバメート(29mg、0.052mmol)のEtOAc(1mL)溶液をHCl(1,4-ジオキサン中4M; 1mL、4.00mmol)で処理し、rtで静置した。75分後、溶液を濃縮して、粗製の(7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メタンアミン塩酸塩のジアステレオマー混合物を淡黄色非晶質固体として得て(31.8mg)、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 458.0 (M+H)⁺, 498.9 (M+H+MeCN)⁺, 915.0 (2M+H)⁺, 937.0 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 0.77, 0.79分(方法A)。¹H NMR (499 MHz, MeOH-d₄) δ 7.72 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 2.98 (dd, J=13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (td, J=9.4, 7.3 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=13.8, 9.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 1.79 (td, J=14.2, 4.1 Hz, 1H)

【0201】

中間体29

8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,2a,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2-アミン塩酸塩(ジアステレオマー混合物)

【化83】



10

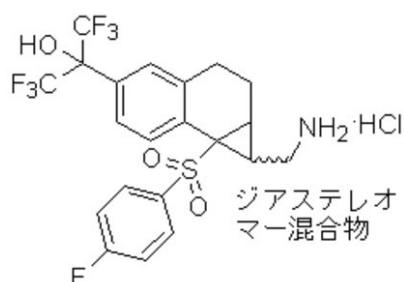
中間体28の製造に使用した方法に従い、ラセミ体8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-2a,3,4,8b-テトラヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2(1H)-オン(中間体26; 178mg、0.390mmol)を粗製の8b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-ヨード-1,2,2a,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロブタ[a]ナフタレン-2-アミン塩酸塩のジアステレオマー混合物(35mg、9%収率、約50%純度)に添加し、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 458.0 ($M+H$)⁺, 498.9 ($M+H+MeCN$)⁺, 915.7 ($2M+H$)⁺; HPLC t_R 0.76分(方法A)

【0202】

中間体30

2-(1-(アミノメチル)-7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩(ジアステレオマー混合物)

【化84】

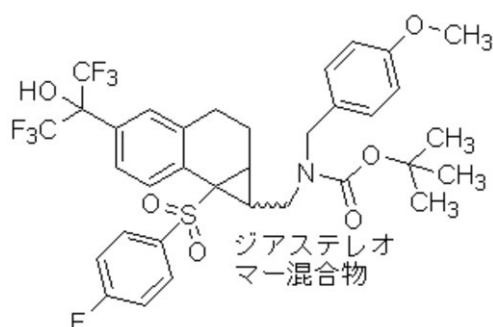


30

【0203】

工程A: tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化85】



40

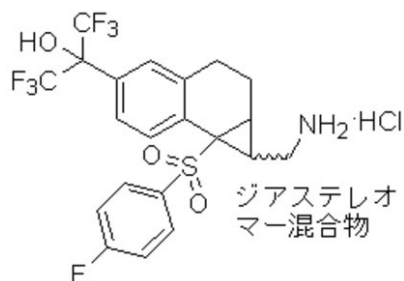
50

tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-ヨード-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(中間体27; 106 mg、0.156 mmol)のジエチルエーテル(2 mL)溶液をドライアイス-アセトン浴上で攪拌し、約30秒かけてtert-ブチルリチウム(ペンタン中1.7 M; 202 μ L、0.344 mmol)の滴下により処理し、黄色-褐色となった。10分後、ヘキサフルオロアセトン(約25秒かけて、溶液表面の上から針により導入し、急速な退色を引き起こした。(約0.25~0.5 gのヘキサフルオロアセトンを加えた。))混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いでrtに温め、25分攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で処理し、EtOAcおよび水で希釈し、層を混合し、分離させた。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(12 g)に付し、EtOAc-ヘキサン(0~50%の勾配)で溶出して、tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)カルバメートのジアステレオマー混合物を白色非晶質固体として得て(37.5 mg、33%収率)、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 618.2 (M+H-Boc)⁺, 662.3 (M+H-C₄H₈)⁺, 1457 (2M+Na)⁺; HPLC t_R 1.15分(方法A)

【0204】

工程B: 2-(1-(アミノメチル)-7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩(ジアステレオマー混合物)

【化86】



中間体28の製造に使用した方法に従い、tert-ブチル((7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-1-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)カルバメートのジアステレオマー混合物(32.4 mg、0.045 mmol)を、無色非晶質固体としての2-(1-(アミノメチル)-7b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1a,2,3,7b-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩のジアステレオマー混合物(15.6 mg、48%収率)に変換し、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 498.1 (M+H)⁺, 539.3 (M+H+MeCN)⁺, 995.2 (2M+H)⁺; HPLC t_R 0.77分(方法A)

【0205】

実施例1

((3S,3aR,9bR)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メタノン

10

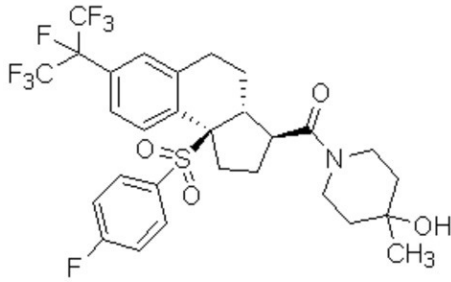
20

30

40

50

【化 8 7】



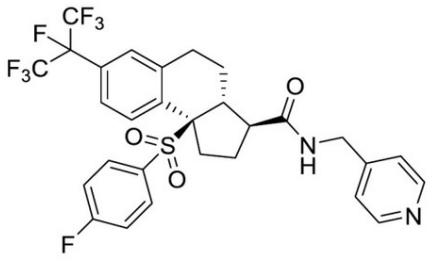
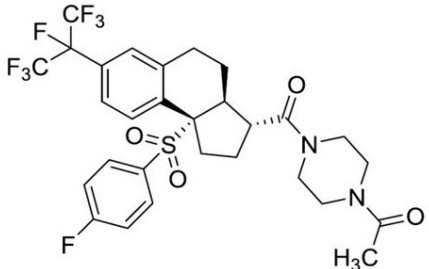
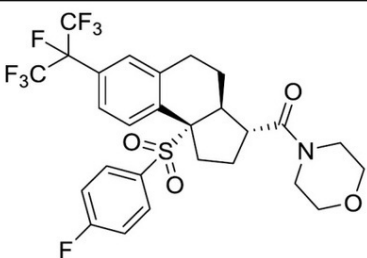
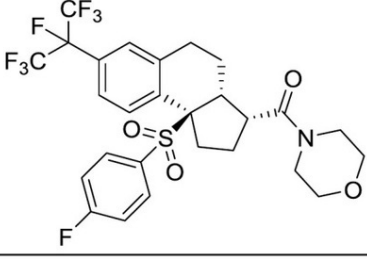
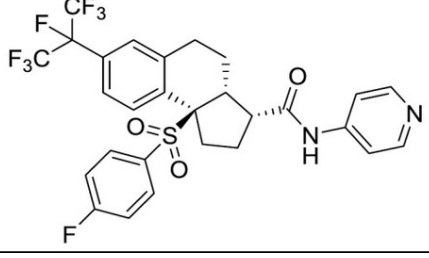
(3*S*, 3*aR*, 9*bR*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-カルボン酸(中間体 11; 20 mg、0.037 mmol)の DMF (370 μ L) 溶液を 4-メチルピペリジン-4-オール(13 mg、0.11 mmol)、DIEA(32 μ L、0.184 mmol)および HATU(21 mg、0.055 mmol)で処理した。混合物を *r t* で 30 分攪拌し、次いで分取 HPLC (方法 E、勾配 45~90% B、20 分)で精製して、(3*S*, 3*aR*, 9*bR*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メタノン(11.5 mg、49%収率)を得た。LCMS m/z 640.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.03 分(方法 A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.31 (br t, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.92 (br s, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 1H), 1.44 (br s, 2H), 1.33 (br t, $J=10.1$ Hz, 2H), 1.18 - 1.06 (m, 4H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -103.1 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)

【0206】

表 3 の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例 1 の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表 4】

表 3

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
2		633.2 (M+H) ⁺	0.91	B
3		653.3 (M+H) ⁺	1.00	A
4		612.2 (M+H) ⁺	1.05	A
5		612.2 (M+H) ⁺	1.06	A
6		619.1 (M+H) ⁺	0.91	A

10

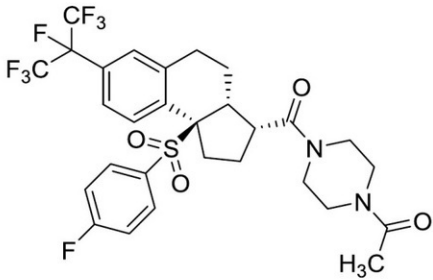
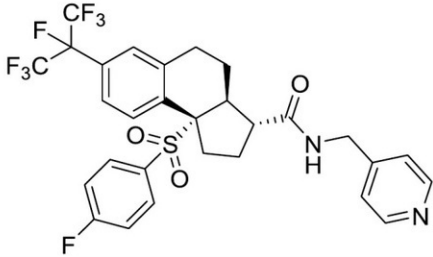
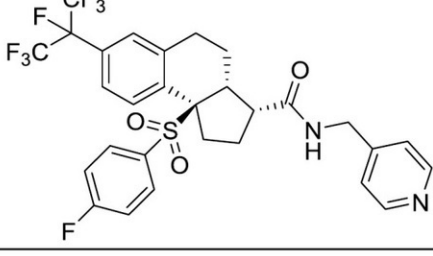
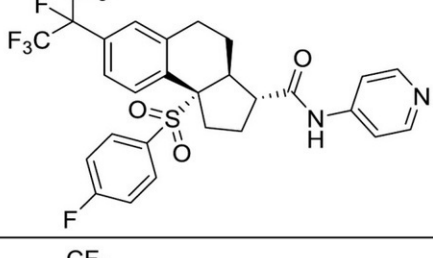
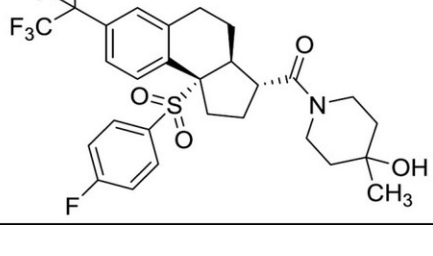
20

30

40

50

【表 5】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
7		653.1 (M+H) ⁺	2.15	C
8		633.2 (M+H) ⁺	0.91	B
9		633.2 (M+H) ⁺	0.87	A
10		619.1 (M+H) ⁺	0.94	B
11		640.2 (M+H) ⁺	1.07	B

【0207】

10

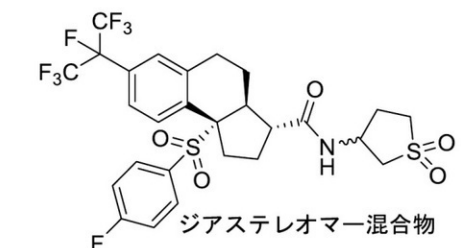
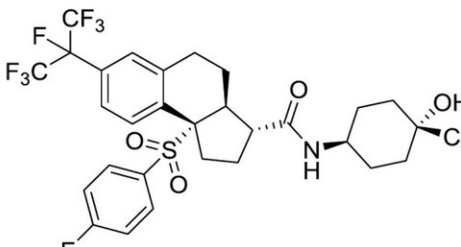
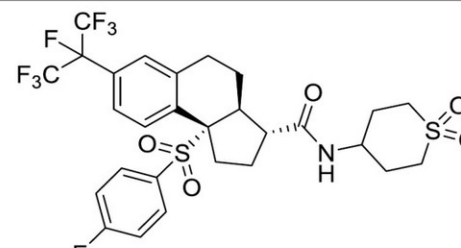
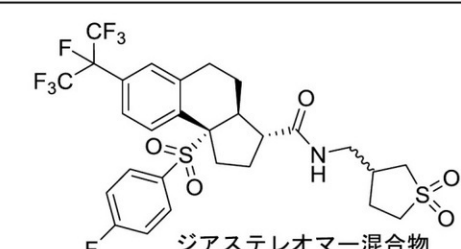
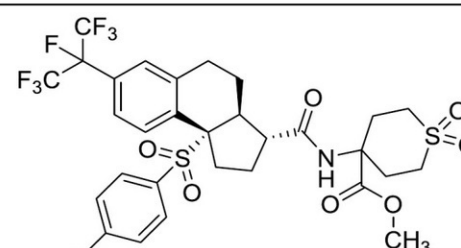
20

30

40

50

【表 6】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
1 2	 ジアステレオマー混合物	6 6 0 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	A
1 3		6 5 4 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 3	A
1 4		6 7 4 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	A
1 5	 ジアステレオマー混合物	6 7 4 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 1	A
1 6		7 3 2 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 5	A

10

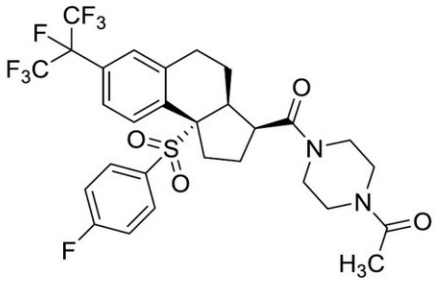
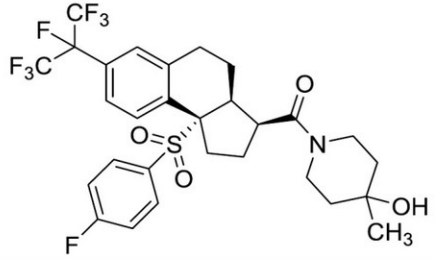
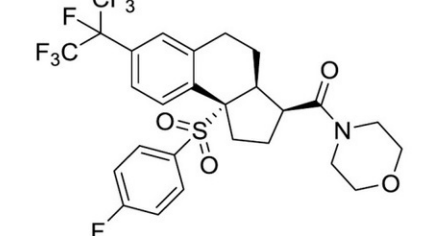
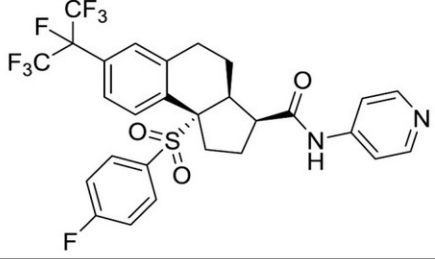
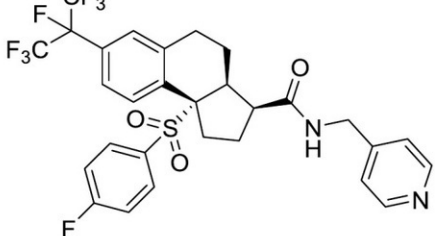
20

30

40

50

【表 7】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
17		653.2 (M+H) ⁺	1.01	A
18		640.2 (M+H) ⁺	1.04	A
19		612.2 (M+H) ⁺	1.06	A
20		619.2 (M+H) ⁺	0.91	A
21		633.2 (M+H) ⁺	0.87	A

【0208】

10

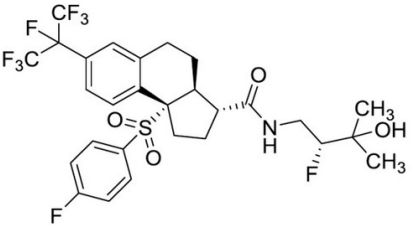
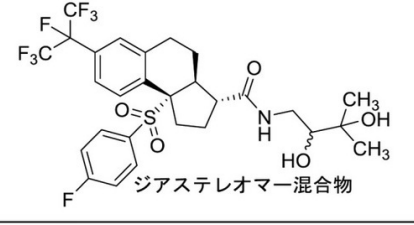
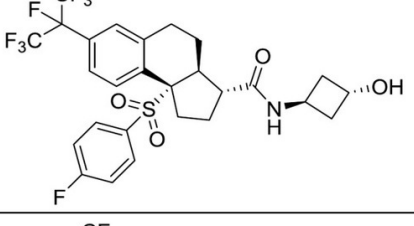
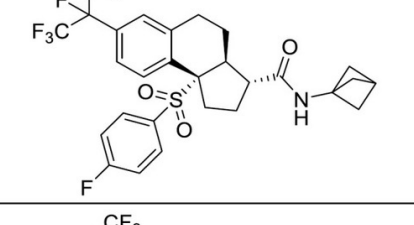
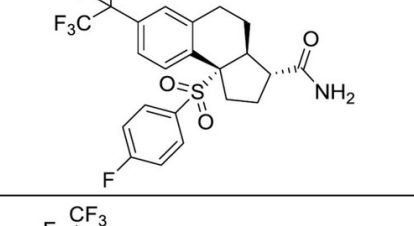
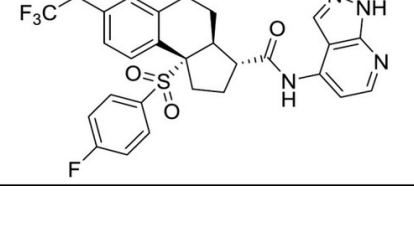
20

30

40

50

【表 8】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
2 2		6 4 6 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 6	B
2 3	 ジアステレオマー混合物	6 4 4 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 0	B
2 4	 ジアステレオマー混合物	6 1 2 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 1	B
2 5	 ジアステレオマー混合物	6 0 8 . 2 (M+H) ⁺	1 . 1 4	B
2 6	 ジアステレオマー混合物	5 4 2 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 3	B
2 7	 ジアステレオマー混合物	6 5 9 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 4	B

10

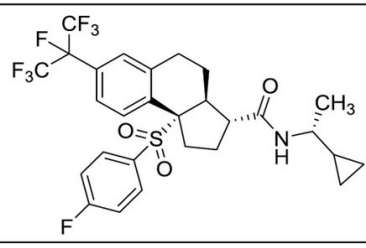
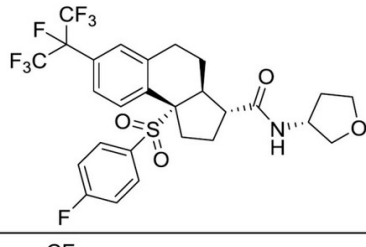
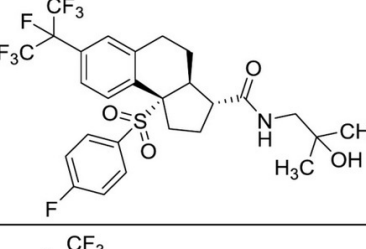
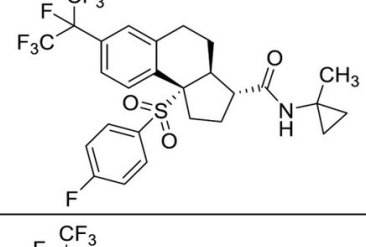
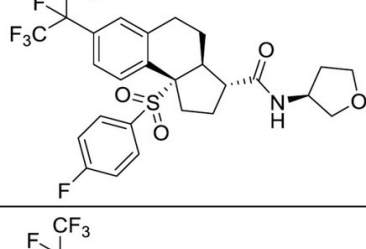
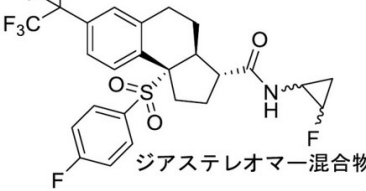
20

30

40

50

【表 9】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
28		610.2 (M+H) ⁺	1.14	B
29		612.2 (M+H) ⁺	1.05	B
30		614.2 (M+H) ⁺	1.04	B
31		596.2 (M+H) ⁺	1.11	B
32		612.2 (M+H) ⁺	1.05	B
33	 ジアステレオマー混合物	600.1 (M+H) ⁺	1.07	B

【0209】

10

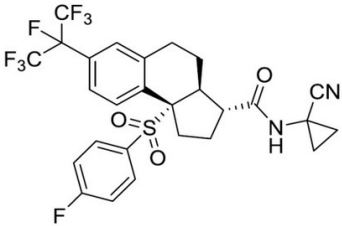
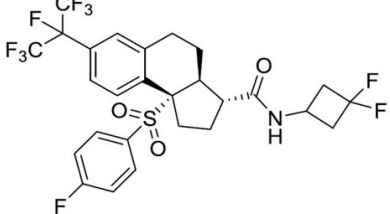
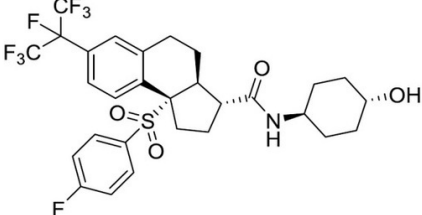
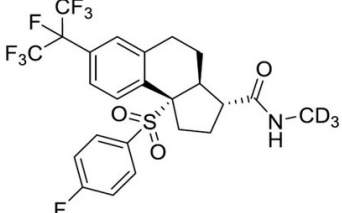
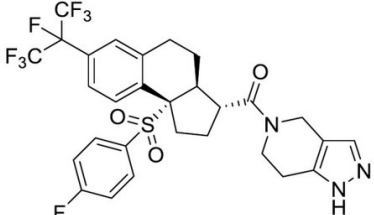
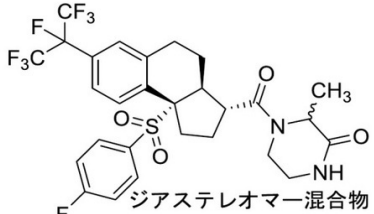
20

30

40

50

【表 10】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
34		607.1 (M+H) ⁺	1.07	B
35		632.1 (M+H) ⁺	1.11	B
36		640.3 (M+H) ⁺	1.03	B
37		559.1 (M+H) ⁺	1.05	B
38		648.2 (M+H) ⁺	1.00	B
39	 ジアステレオマー混合物	639.1 (M+H) ⁺	1.01	B

10

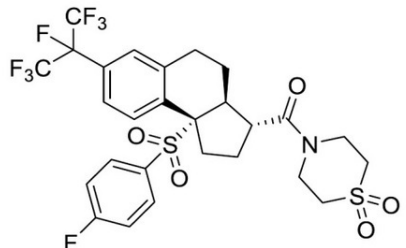
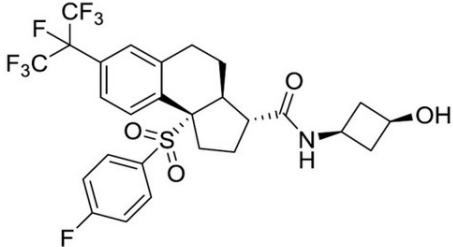
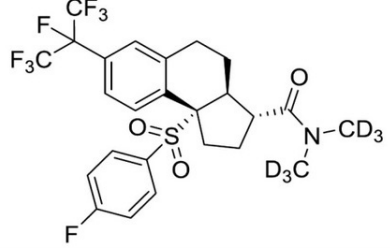
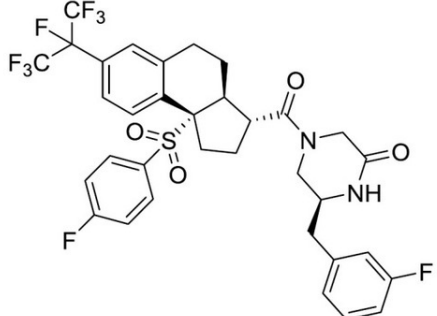
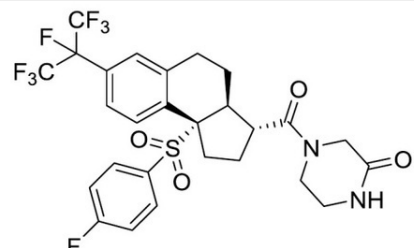
20

30

40

50

【表 1 1】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
4 0		6 6 0 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 5	B
4 1		6 1 2 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 1	B
4 2		5 7 6 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 8	A
4 3		7 3 3 . 2 (M+H) ⁺	1 . 1 0	B
4 4		6 2 5 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 0	B

【 0 2 1 0 】

10

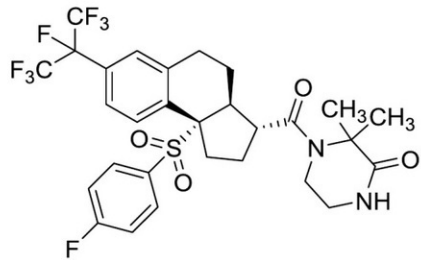
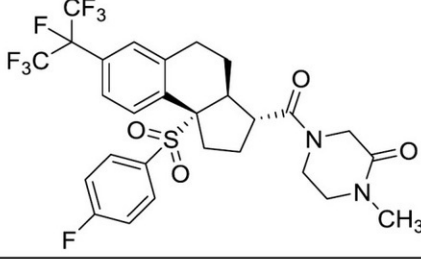
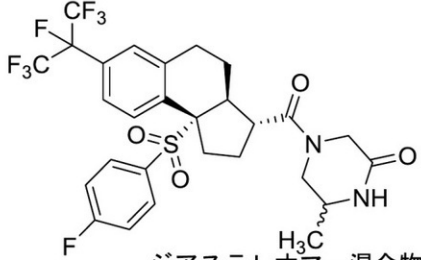
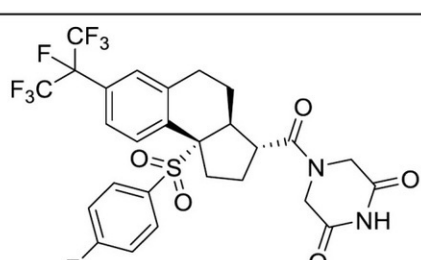
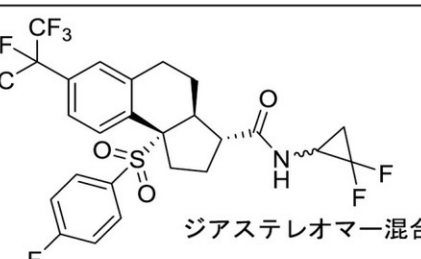
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
4 5		6 5 3 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 5	B
4 6		6 3 9 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
4 7	 ジアステレオマー混合物	6 3 9 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	B
4 8		6 3 9 . 0 (M+H) ⁺	1 . 0 4	B
4 9	 ジアステレオマー混合物	6 1 8 . 2 (M+H) ⁺	1 . 1 0	B

10

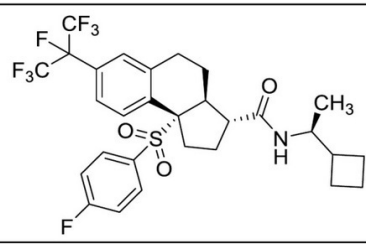
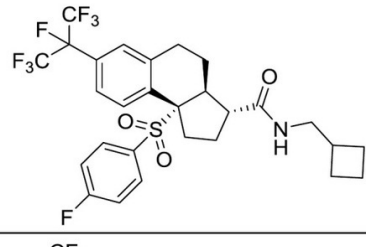
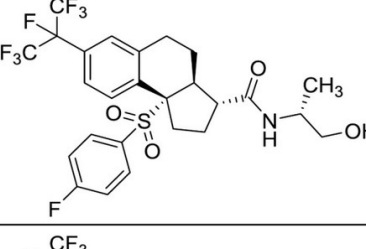
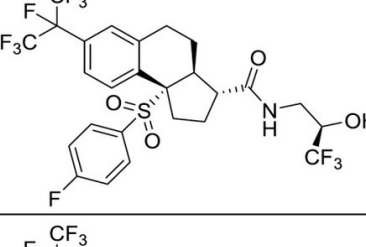
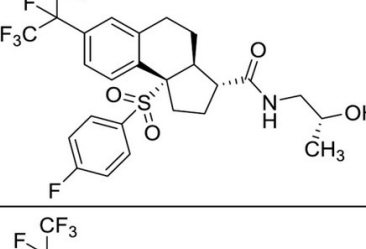
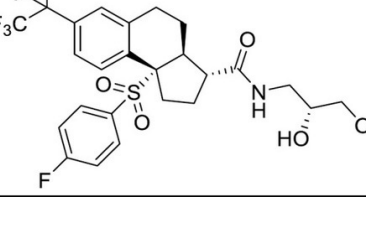
20

30

40

50

【表 1 3】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
5 0		6 2 4 . 2 (M+H) ⁺	1 . 1 6	B
5 1		6 1 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 1 5	B
5 2		6 0 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
5 3		6 5 4 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 7	B
5 4		6 0 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
5 5		6 1 6 . 2 (M+H) ⁺	0 . 9 7	B

【 0 2 1 1 】

10

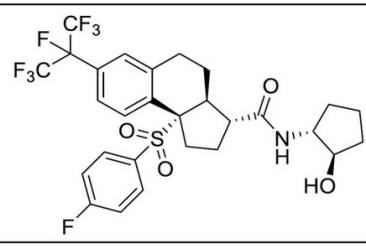
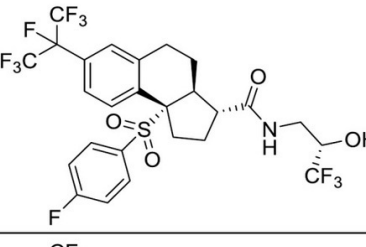
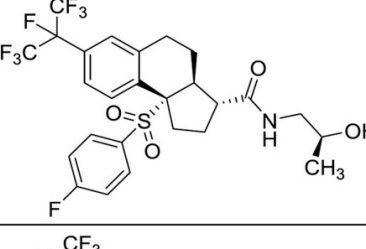
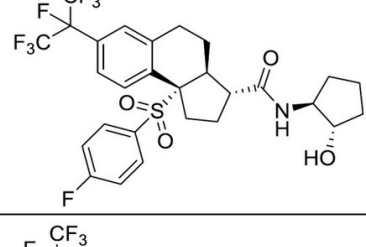
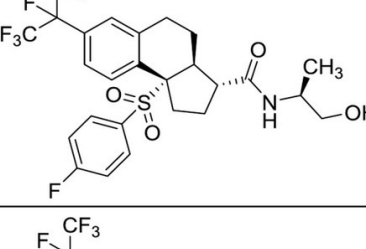
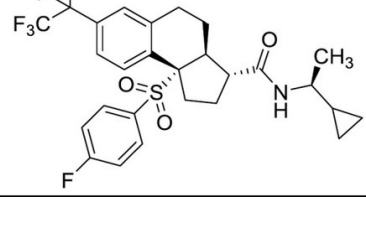
20

30

40

50

【表 1 4】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
5 6		6 2 6 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 6	B
5 7		6 5 4 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 7	B
5 8		6 0 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
5 9		6 2 6 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 6	B
6 0		6 0 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
6 1		6 1 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 1 4	B

10

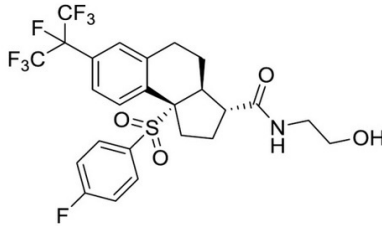
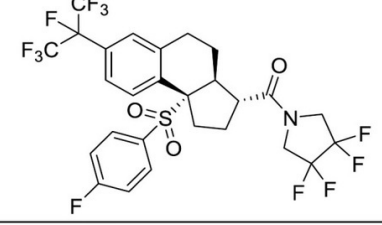
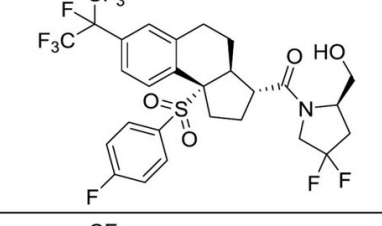
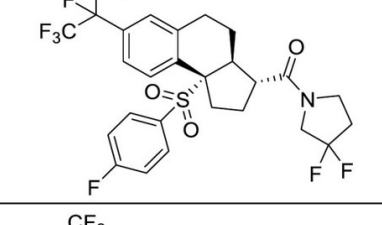
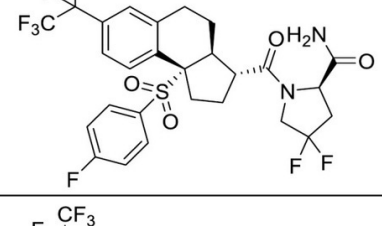
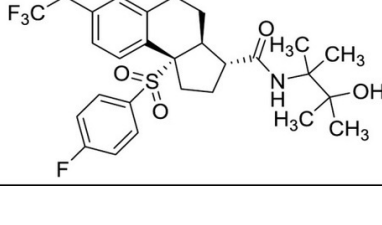
20

30

40

50

【表 1 5】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
6 2		5 8 6 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 0	A
6 3		6 6 8 . 0 (M+H) ⁺	1 . 1 6	A
6 4		6 6 2 . 0 (M+H) ⁺	1 . 0 8	A
6 5		6 3 2 . 0 (M+H) ⁺	1 . 1 3	A
6 6		6 7 5 . 0 (M+H) ⁺	1 . 0 4	A
6 7		6 4 2 . 1 (M+H) ⁺	1 . 1 2	A

【 0 2 1 2 】

10

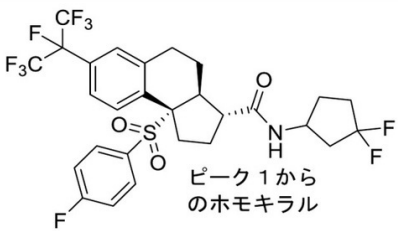
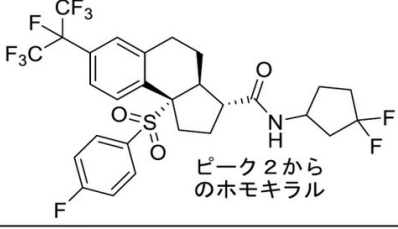
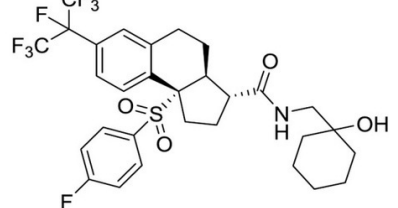
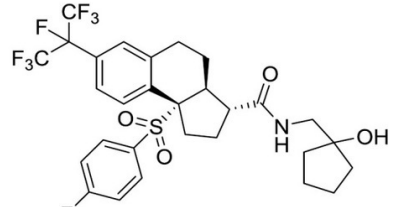
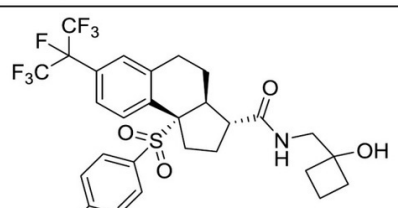
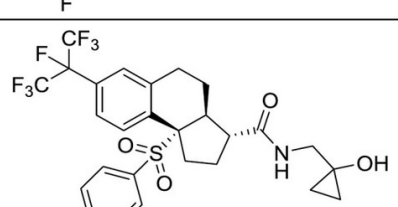
20

30

40

50

【表 16】

実施例番号	構造	観察されたLCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
68	 ピーク 1からの ホモキラル	646.1 (M+H) ⁺	1.13	A
69	 ピーク 2からの ホモキラル	646.1 (M+H) ⁺	1.13	A
70		654.2 (M+H) ⁺	1.08	B
71		640.2 (M+H) ⁺	1.05	B
72		626.2 (M+H) ⁺	1.04	B
73		612.2 (M+H) ⁺	1.01	B

10

20

30

40

50

【表 17】

実施例番号	構造	観察されたLCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
74		669.2 (M+H) ⁺	0.84	B
75		611.0 (M+H) ⁺	1.00	B
76		656.1 (M+H) ⁺	1.05	A
77		702.9 (M+H) ⁺	2.22	A
78		570.0 (M+H) ⁺	1.99	A

【0213】

10

20

30

40

50

【表 18】

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
79		611.3 (M+H) ⁺	1.81	A
80		704.0 (M+H) ⁺	1.01	A
81		634.0 (M+H) ⁺	0.87	A
82		679.0 (M+H) ⁺	2.08	C
83		679.2 (M+H) ⁺	2.03	C

10

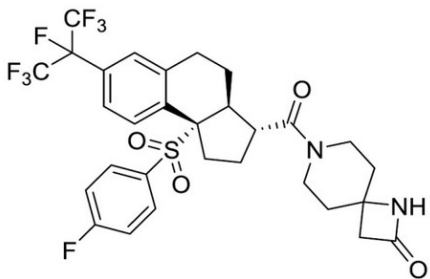
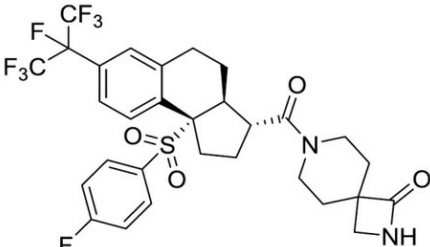
20

30

40

50

【表 19】

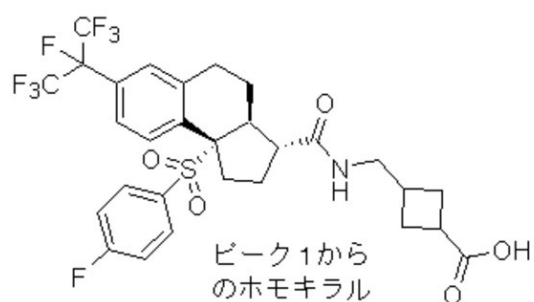
実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
84		665.2 (M+H) ⁺	2.11	C
85		664.7 (M+H) ⁺	2.18	C

【0214】

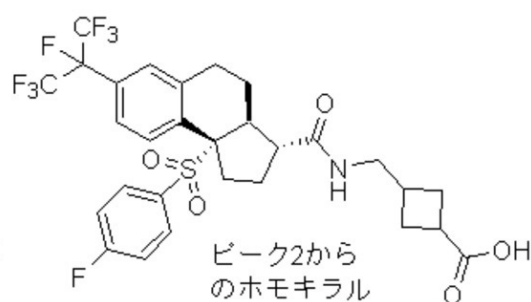
実施例 86 および 87

3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(2個の単一幾何異性体)

【化 88】



実施例 86



実施例 87

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボン酸(中間体 60 mg、0.11 mmol)の DMF (1.1 mL) 溶液をメチル 3-(アミノメチル)シクロブタン-カルボキシレート (32 mg、0.22 mmol)、DIEA (77 μL、0.44 mmol) および HATU (63 mg、0.17 mmol) で処理した。混合物を rt で 30 分攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、1M HCl 水溶液、1M NaOH 水溶液および塩水で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、メチル 3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)メチル)シクロブタンカルボキシレート (74 mg、100%) を cis および trans 異性体の混合物として得た。LCMS m/z 668.2 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.10 分(方法A)

この物質をChiralcel(登録商標)OD-Hカラム(50×250mm、5μm; Chiral Technologies Inc.)上の分取キラルSFCで35℃で分離し、CO₂-MeOH(90:10)で300mL/分および100バールで溶出した。分離した幾何異性体を2ピークから単離した: t_R 2.45分で溶出したピーク1およびt_R 3.55分で溶出したピーク2

ピーク1からの物質(30mg、0.045mmol)のTHF(450μL)溶液をLiOH水和物(22mg、0.90mmol)および水(0.5mL)で処理した。混合物をrtで2時間攪拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45~90%B、20分)で精製して、3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)メチル)シクロブタンカルボン酸の一方の幾何異性体(実施例86; 13mg、43%収率)を得た。LCMS m/z 654.2 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.02分(方法A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 6H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.74 (m, 4H), 1.35 - 1.14 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H)

【0215】

同じ方法を使用して、ピーク2からの物質(30mg、0.045mmol)を3-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)メチル)シクロブタンカルボン酸の他方の幾何異性体(実施例87; 18.6mg、63%収率)に変換した。LCMS m/z 654.2 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.02分(方法A) シクロブタン環の絶対配置(cisまたはtrans)は未決定。

【0216】

表4の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例86および87の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

10

20

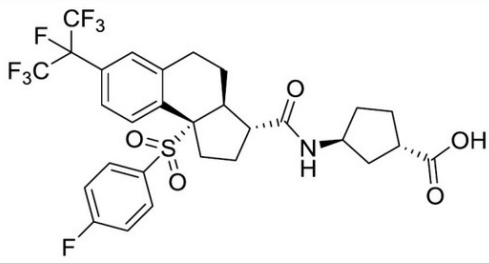
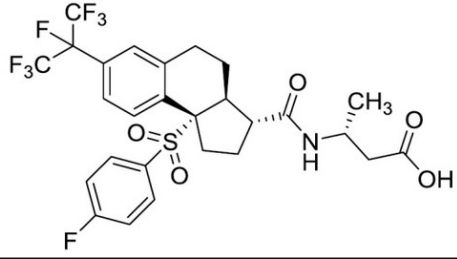
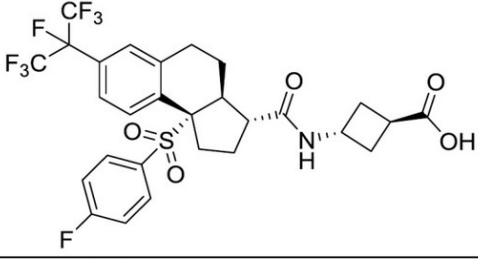
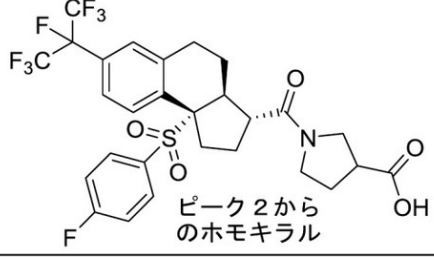
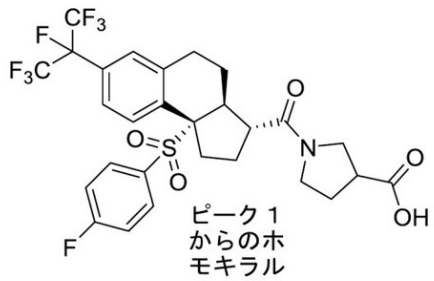
30

40

50

【表 20】

表 4

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
88		654.1 (M+H) ⁺	1.01	B
89		628.2 (M+H) ⁺	1.02	A
90		640.2 (M+H) ⁺	1.03	A
91		640.3 (M+H) ⁺	1.03	A
92		640.2 (M+H) ⁺	1.03	A

10

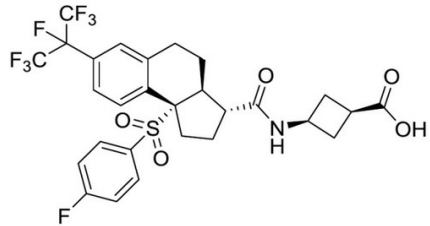
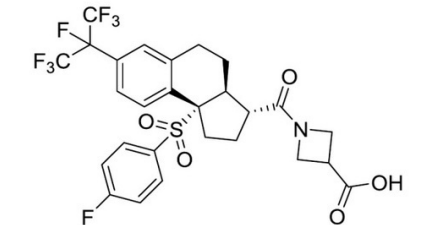
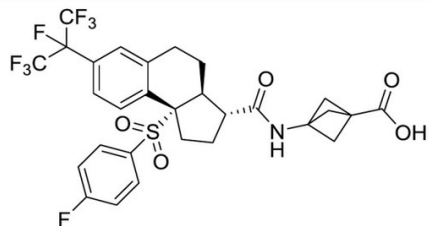
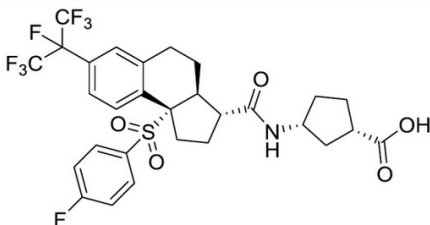
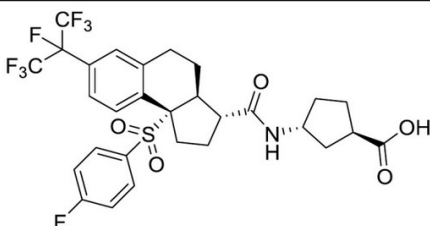
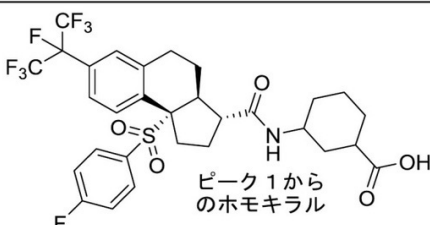
20

30

40

50

【表 2 1】

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
9 3		6 4 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 2	A
9 4		6 2 6 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	A
9 5		6 5 2 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 4	A
9 6		6 5 4 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	B
9 7		6 5 4 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	B
9 8		6 6 8 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 3	B

【 0 2 1 7 】

10

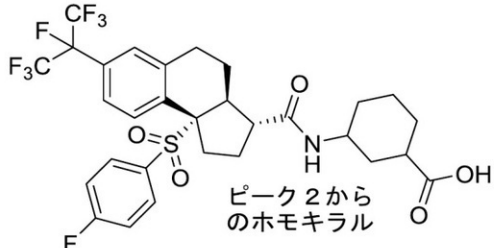
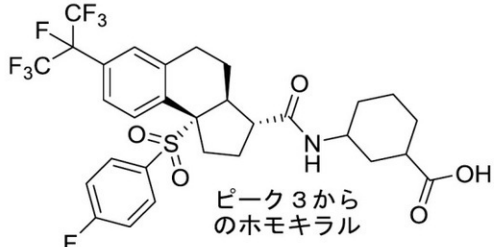
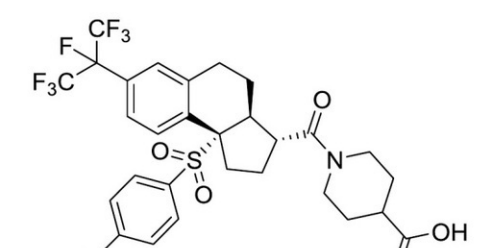
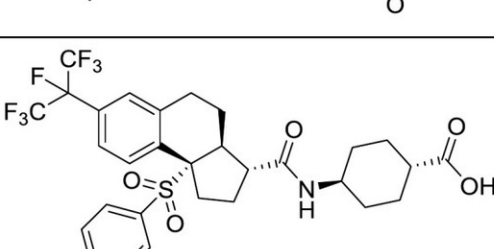
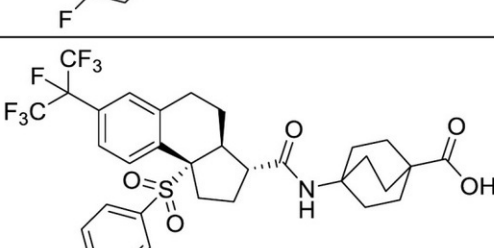
20

30

40

50

【表 2 2】

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
99	 ピーク 2 からの ホモキラル	668.1 (M+H) ⁺	1.03	B
100	 ピーク 3 からの ホモキラル	668.1 (M+H) ⁺	1.03	B
101	 ピーク 4 からの ホモキラル	654.0 (M+H) ⁺	2.18	C
102	 ピーク 5 からの ホモキラル	668.4 (M+H) ⁺	2.18	C
103	 ピーク 6 からの ホモキラル	694.5 (M+H) ⁺	2.28	C

10

20

30

40

50

【表 2 3】

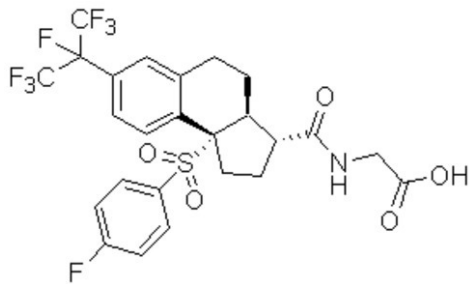
実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
104		654.4 (M+H) ⁺	2.22	C
105		668.1 (M+H) ⁺	2.21	C

【0218】

実施例 106

((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)グリシン

【化 8 9】



((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボン酸(中間体 14; 25 mg、0.046 mmol)の DMF (460 μL) 溶液を tert-ブチル 2-アミノアセテート (12 mg、0.092 mmol)、DIEA (32 μL、0.18 mmol) および HATU (26 mg、0.069 mmol) で処理し、混合物を rt で 30 分攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1M HCl 水溶液、1M NaOH 水溶液および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を TFA (1 mL) に溶解し、混合物を rt で 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、残留物を分取 HPLC (方法 E、勾配 45 ~ 90% B、20 分) で精製して、((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)グリシン (14 mg、49% 収率) を得た。LCMS m/z 600.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.01 分 (方法 A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.11 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.

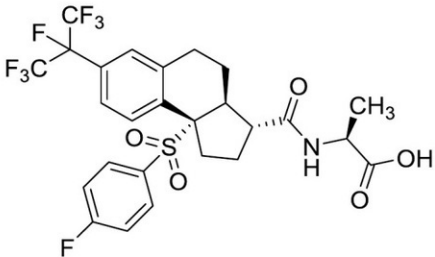
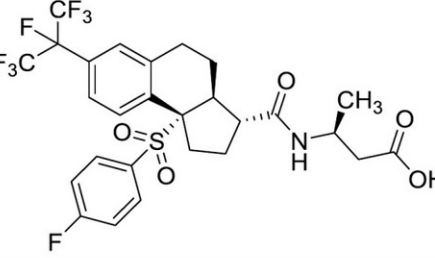
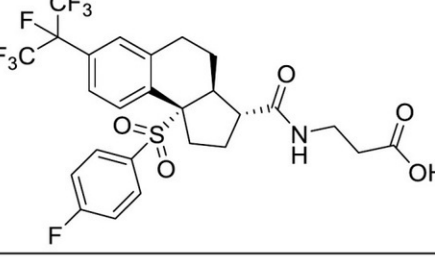
3.8 - 7.24 (m, 4H), 3.87 - 3.65 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.78 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 1H)

【0219】

表5の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例106の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表24】

表5

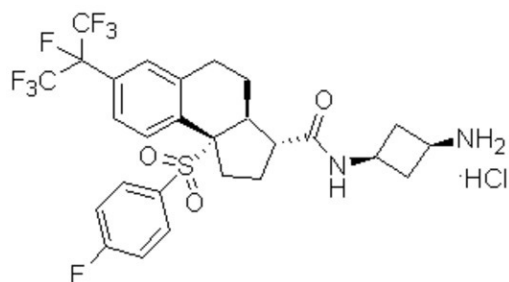
実施例番号	構造	観察されたLCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
107		614.2 (M+H) ⁺	1.03	A
108		628.2 (M+H) ⁺	1.03	A
109		614.1 (M+H) ⁺	1.01	A

【0220】

実施例110

(3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-アミノシクロブチル)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化90】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナ

フタレン-3-カルボン酸(中間体14; 100 mg、0.18 mmol)のDMF(1.8 mL)溶液をtert-ブチル((1s, 3s)-3-アミノシクロブチル)カルバメート(69 mg、0.37 mmol)、DIEA(130 μ L、0.74 mmol)およびHATU(105 mg、0.28 mmol)で処理した。混合物をrtで30分攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、1M HCl水溶液、1M NaOH水溶液および塩水で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル((1s, 3s)-3-((3R, 3aS, 9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド)シクロブチル)カルバメート(130 mg、100%)を得て、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 711.2 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.12分(方法A)。この物質をHCl(1,4-ジオキサン中4 M; 1.8 mL、7.4 mmol)に溶解し、混合物をrtで攪拌した。30分後、混合物を濃縮して、(3R, 3aS, 9bS)-N-((1s, 3S)-3-アミノシクロブチル)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド(110 mg、95%収率)を得た。LCMS m/z 611.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.85分(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 - 8.05 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 3.91 - 3.61 (m, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.54 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 2H)

【0221】

表6の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例110の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表25】

表6

実施例番号	構造	観察されたLC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC方法
111		611.1 (M+H) ⁺	0.90	A
112		625.2 (M+H) ⁺	0.90	A
113		625.2 (M+H) ⁺	0.85	B

10

20

30

40

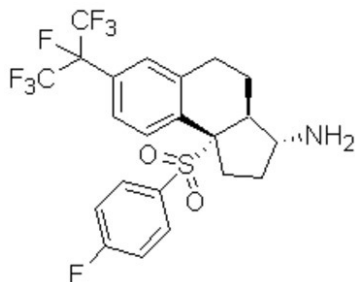
50

【0222】

実施例114

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン

【化91】



10

(3R,3aS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボン酸(中間体14; 200mg、0.369mmol)のトルエン(6mL)懸濁液を氷/水浴で冷却し、TEA(154μL、1.11mmol)で処理した。得られた溶液を0℃で5分攪拌し、次いでジフェニルリン酸アジド(254μL、1.11mmol)で処理し、rtに温めた。1時間攪拌後、混合物を水で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物を2-(トリメチルシリル)エタノール(3mL、20.9mmol)に懸濁し、混合物を80℃に温めた。1.5時間後、混合物を減圧下濃縮した。水およびEtOAcを加え、有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた油状物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(24g)に付し、EtOAc-ヘキサン(0~50%の勾配)で溶出した。得られた無色油状物(680mg)をDCM(5mL)に溶解し、TFA(1mL)で処理した。1時間後、混合物を濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗製(3S,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(トリフルオロ酢酸塩)を黄色油状物(373mg)として得た。この一部(23.2mg)を分取HPLC(方法E、勾配30~70%B、20分)で精製して、(3S,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(5.3mg、28%収率)を得た。LCMS m/z 514.3 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.78分(方法C)。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 - 8.05 (m, 1H), 7.49 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 5.30 - 4.31 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.41 (br d, J=2.6 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -181.78 (br d, J=8.5 Hz, 3F), -103.20 (br s, 1F), -75.06 (m, 6F), -74.33 (s, 1F)

20

30

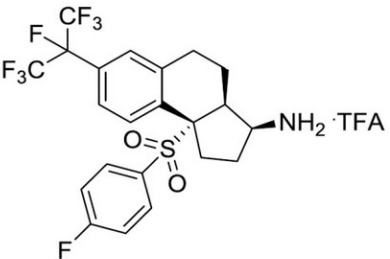
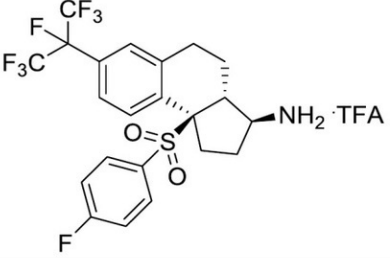
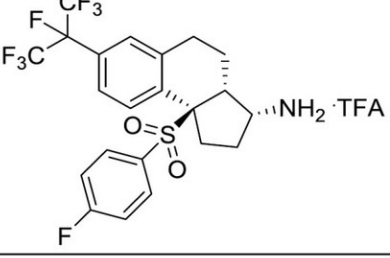
40

【0223】

表7の実施例化合物は、適切なカルボン酸出発物質から、実施例114の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表 2 6】

表 7

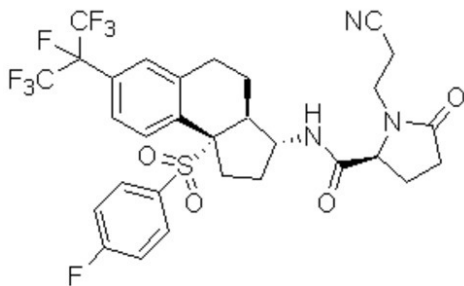
実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
115		514.1 (M+H) ⁺	0.87	B
116		514.1 (M+H) ⁺	0.87	B
117		514.1 (M+H) ⁺	0.87	B

【0224】

実施例 118

(S)-1-(2-シアノエチル)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【化 9 2】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例 114; 23 mg、0.037 mmol)の DMF (1 mL) 溶液を (S)-1-(2-シアノエチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(中間体 18; 20 mg、0.111 mmol)、DIEA (97 μL、0.554 mmol) および HATU (42 mg、0.111 mmol) で処理した。混合物を rt で 30 分攪拌し、次いで分

取HPLC(方法E、20分かけて勾配45~90%B)で精製して、(S)-1-(2-シアノエチル)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(13.1mg、52%収率)を得た。LCMS m/z 678.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.01分(方法A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.0 Hz, 4H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (dt, J=13.8, 7.0 Hz, 1H), 3.50 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.03 (br dd, J=13.6, 6.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.20 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.25 (br d, J=10.1 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -103.3 (s, 1F), -75.1 (m, 6F), -75.0 (m, 1F)

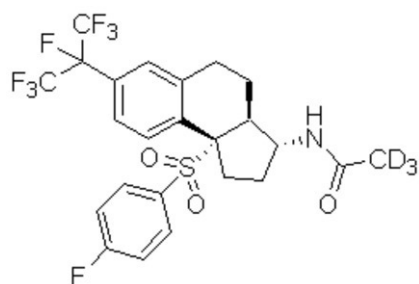
10

【0225】

実施例119

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド-2,2,2-d₃

【化93】



20

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114; 25mg、0.040mmol)のDMF(1mL)溶液を酢酸無水物-d₆(20μL、0.199mmol)およびDIEA(84μL、0.478mmol)で処理した。混合物をrtで2時間攪拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45~90%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド-2,2,2-d₃(12.4mg、56%収率)を得た。LCMS m/z 558.9 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.16分(方法B). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H)

30

【0226】

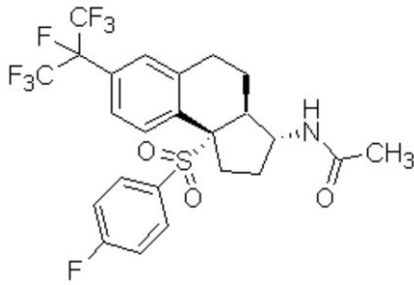
40

実施例120

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド

50

【化 9 4】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 40mg、0.078mmol)のDCM(2mL)溶液をアセチルクロライド(8mg、0.101mmol)およびトリエチルアミン(11μL、0.078mmol)で処理し、rtで撹拌した。2時間後、混合物を水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法E、勾配40~80%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド(11.2mg、26%収率)を得た。LCMS m/z 556.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.08分(分析的HPLC 方法A); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 6H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 2H)

【0227】

表8の実施例化合物は、適切なアミンおよびカルボン酸、カルボン酸クロライドまたはカルボン酸無水物出発物質から、実施例118~120の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表 2 7】

表 8

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
1 2 1		6 3 3 . 1 (M+H) ⁺	0 . 9 2	B
1 2 2		6 3 3 . 1 (M+H) ⁺	0 . 9 2	B
1 2 3		6 9 0 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 3	B
1 2 4		7 1 9 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
1 2 5		6 6 7 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 1	A

10

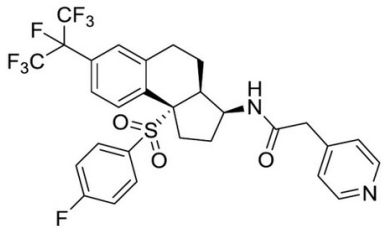
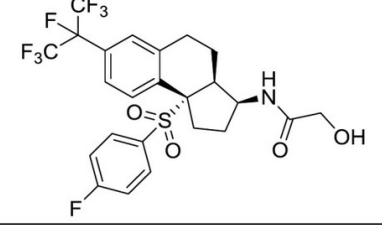
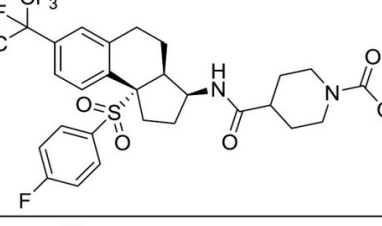
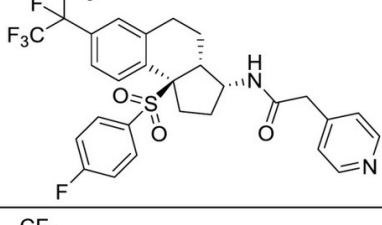
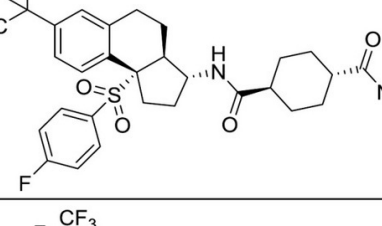
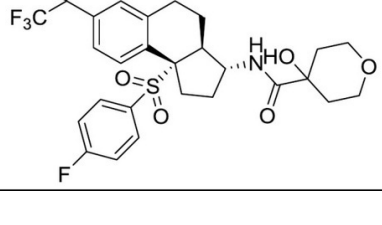
20

30

40

50

【表 2 8】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
1 2 6		6 3 3 . 2 (M+H) ⁺	0 . 9 1	A
1 2 7		5 7 2 . 1 (M+H) ⁺	0 . 9 8	A
1 2 8		6 6 7 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 0	A
1 2 9		6 3 3 . 2 (M+H) ⁺	0 . 9 1	B
1 3 0		6 6 7 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	B
1 3 1		6 4 2 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 4	B

【 0 2 2 8 】

10

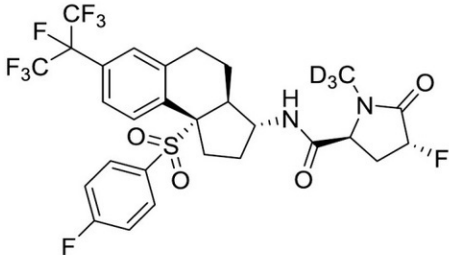
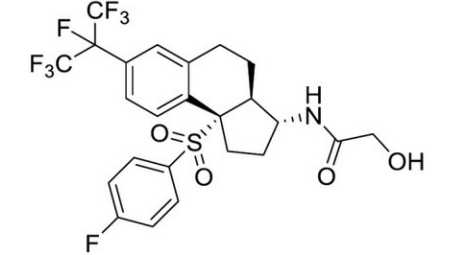
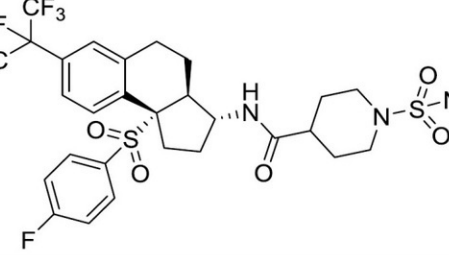
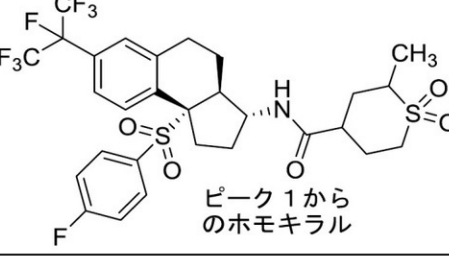
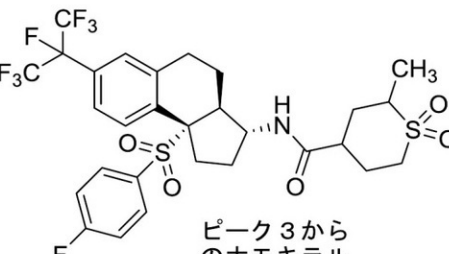
20

30

40

50

【表 2 9】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
1 3 2		6 6 0 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 2	A
1 3 3		5 7 2 . 0 (M+H) ⁺	1 . 0 2	B
1 3 4		7 0 4 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 1	A
1 3 5	 ピーク 1 からの ホモキラル	6 8 8 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 5	B
1 3 6	 ピーク 3 からの ホモキラル	6 8 8 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0 5	B

10

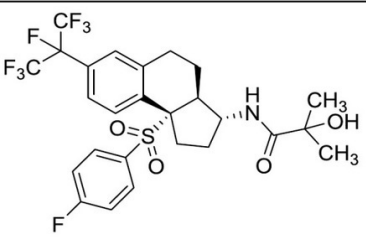
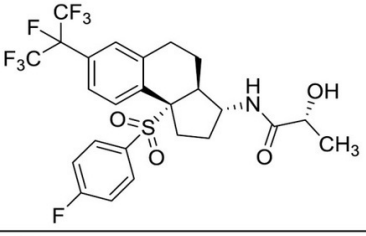
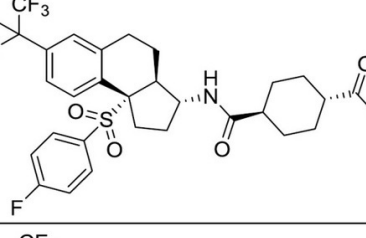
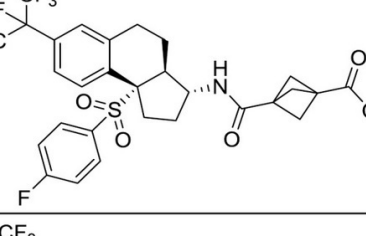
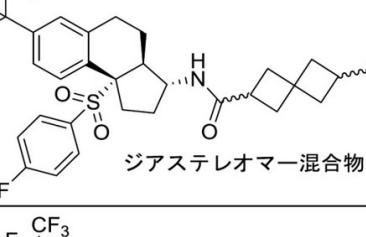
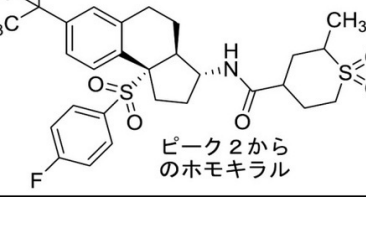
20

30

40

50

【表 3 0】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
1 3 7		6 0 0 . 0 (M+H) ⁺	1 . 0 6	B
1 3 8		5 8 6 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 4	B
1 3 9		6 6 8 . 6 (M+H) ⁺	2 . 1 8	A
1 4 0		6 5 2 . 4 (M+H) ⁺	2 . 1 6	A
1 4 1		6 8 0 . 1 (M+H) ⁺	2 . 3 0	A
1 4 2		6 8 8 . 2 (M+H) ⁺	2 . 1 7	A

【 0 2 2 9 】

10

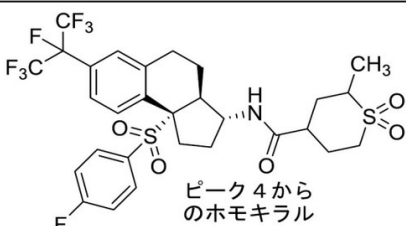
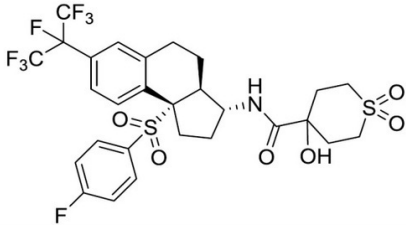
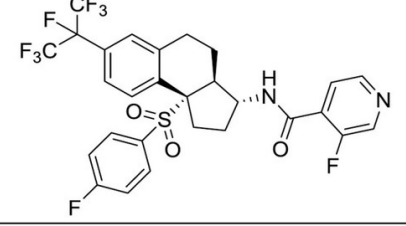
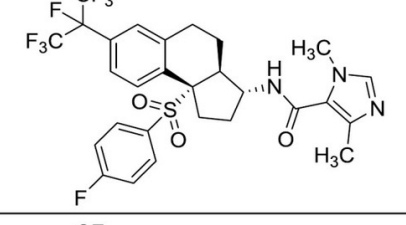
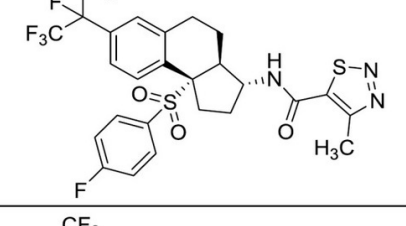
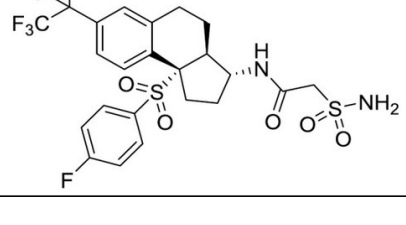
20

30

40

50

【表 3 1】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
1 4 3	 ピーク 4 から のホモキラル	6 8 8 . 3 (M+H) ⁺	2 . 1 7	A
1 4 4		6 9 0 . 9 (M+H) ⁺	1 . 9 8	A
1 4 5		6 9 0 . 9 (M+H) ⁺	2 . 0 0	A
1 4 6		6 3 6 . 1 (M+H) ⁺	1 . 9 3	A
1 4 7		6 3 9 . 9 (M+H) ⁺	2 . 3 5	A
1 4 8		6 3 4 . 9 (M+H) ⁺	1 . 9 9	A

10

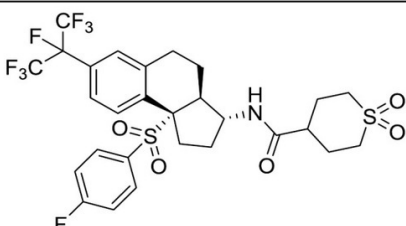
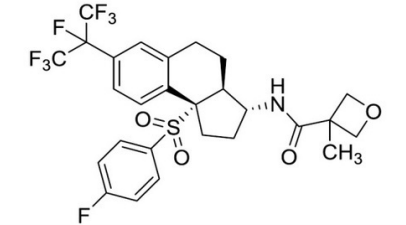
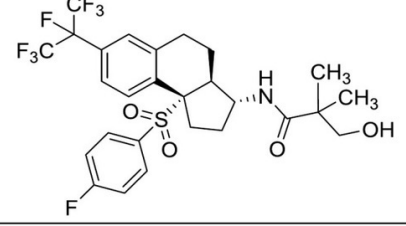
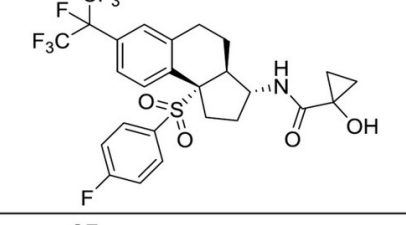
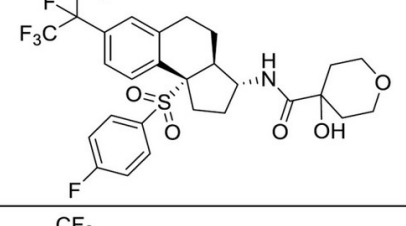
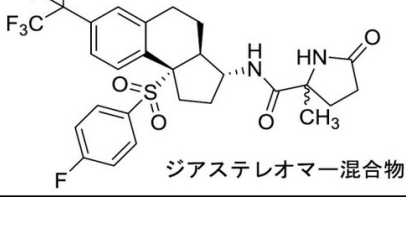
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
1 4 9		6 7 4 . 0 (M+H) ⁺	2 . 1 4	A
1 5 0		6 1 2 . 3 (M+H) ⁺	2 . 2 1	A
1 5 1		6 1 4 . 1 (M+H) ⁺	2 . 2 1	A
1 5 2		5 9 8 . 0 (M+H) ⁺	2 . 1 5	A
1 5 3		6 4 2 . 0 (M+H) ⁺	2 . 0 7	A
1 5 4	 ジアステレオマー混合物	6 3 9 . 1 (M+H) ⁺	2 . 0 7	A

【 0 2 3 0 】

10

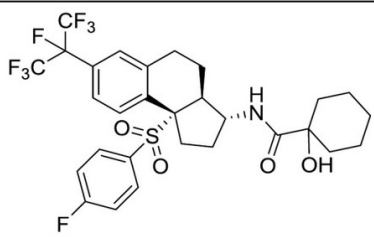
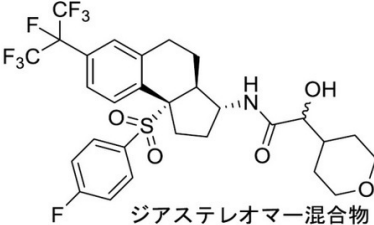
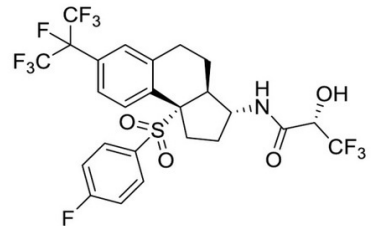
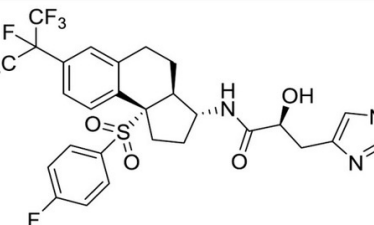
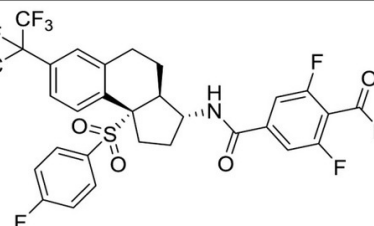
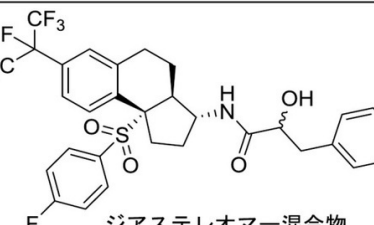
20

30

40

50

【表 3 3】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
155		640.3 (M+H) ⁺	2.38	A
156	 ジアステレオマー混合物	656.3 (M+H) ⁺	2.13	A
157		640.0 (M+H) ⁺	2.28	A
158		652.2 (M+H) ⁺	1.78	A
159		697.1 (M+H) ⁺	2.22	A
160	 ジアステレオマー混合物	662.9 (M+H) ⁺	1.81	A

10

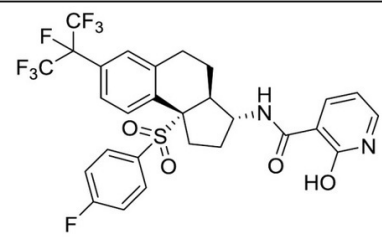
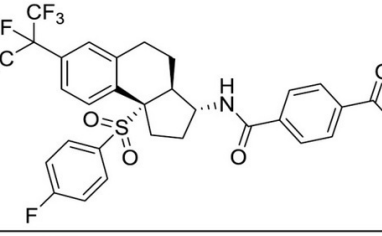
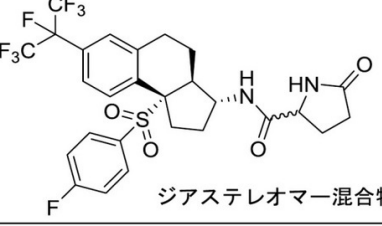
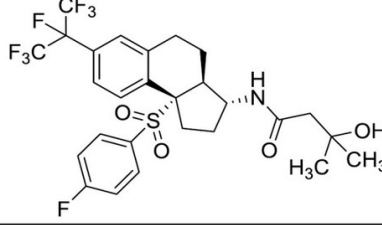
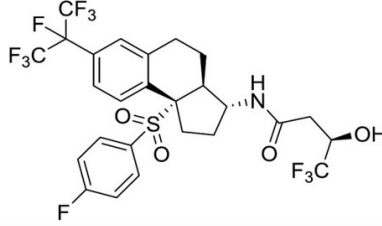
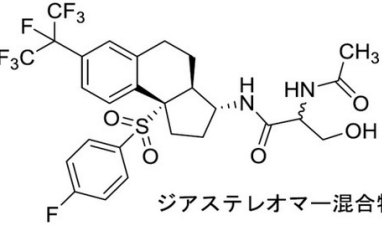
20

30

40

50

【表 3 4】

実施例 番号	構造	観察されたLC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
1 6 1		6 3 4 . 9 (M+H) ⁺	2 . 1 1	A
1 6 2		6 6 1 . 9 (M+H) ⁺	2 . 2 7	A
1 6 3	 ジアステレオマー混合物	6 2 5 . 2 (M+H) ⁺	1 . 9 9	A
1 6 4		6 1 4 . 3 (M+H) ⁺	2 . 2 8	A
1 6 5		6 5 4 . 2 (M+H) ⁺	2 . 2 7	A
1 6 6	 ジアステレオマー混合物	6 4 3 . 2 (M+H) ⁺	1 . 9 2	A

【 0 2 3 1 】

10

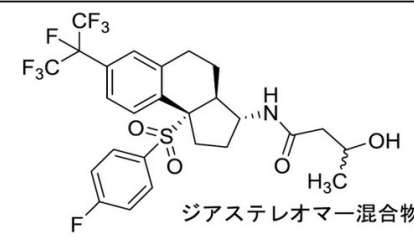
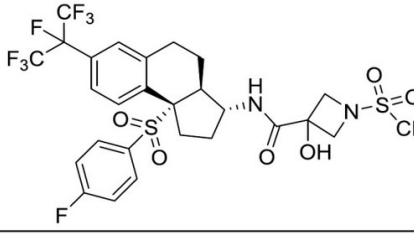
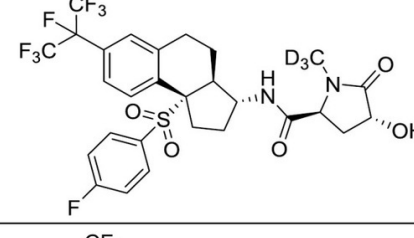
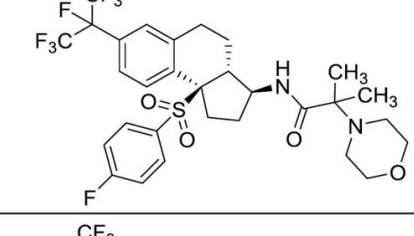
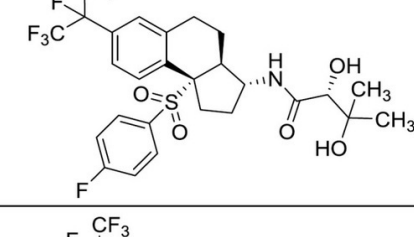
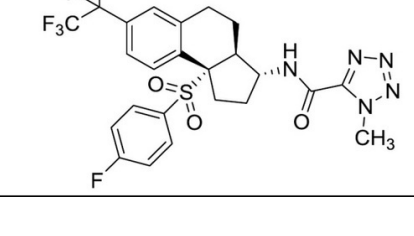
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
167	 ジアステレオマー混合物	600.3 (M+H) ⁺	2.18	A
168		691.2 (M+H) ⁺	2.16	A
169		658.1 (M+H) ⁺	2.12	A
170		669.1 (M+H) ⁺	0.91	A
171		630.1 (M+H) ⁺	1.07	A
172		624.1 (M+H) ⁺	2.24	C

10

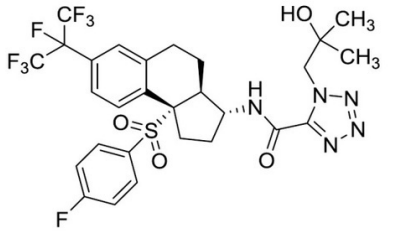
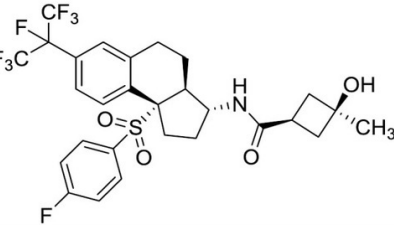
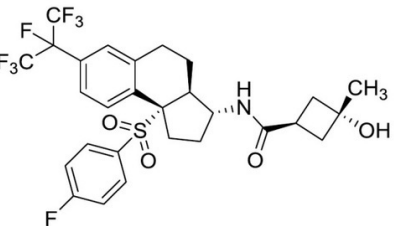
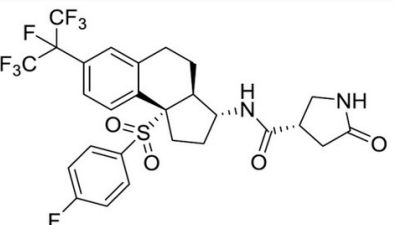
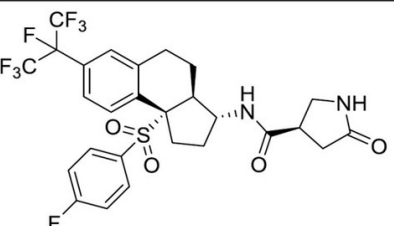
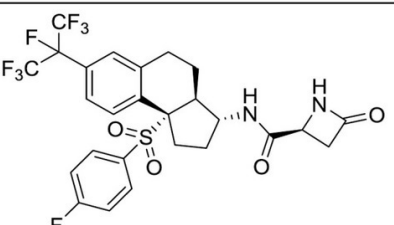
20

30

40

50

【表 3 6】

実施例 番号	構造	観察されたLC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
173		682.2 (M+H) ⁺	2.26	C
174		626.5 (M+H) ⁺	1.07	A
175		626.5 (M+H) ⁺	1.07	A
176		625.2 (M+H) ⁺	2.03	C
177		625.2 (M+H) ⁺	2.02	C
178		611.0 (M+H) ⁺	2.14	C

【0232】

10

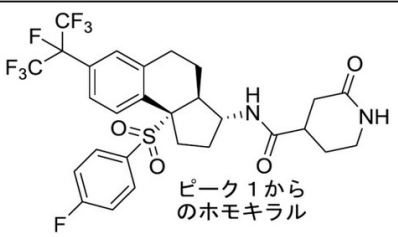
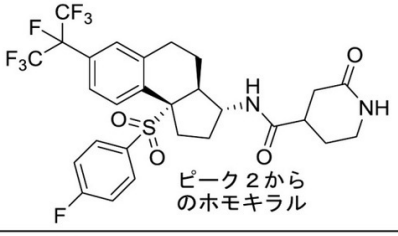
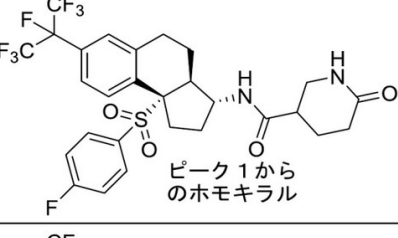
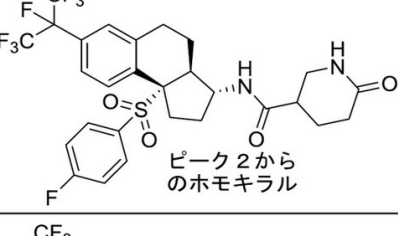
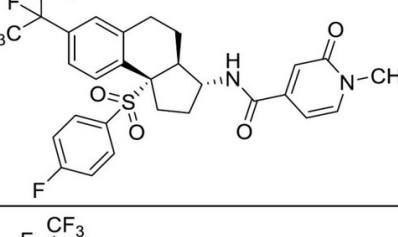
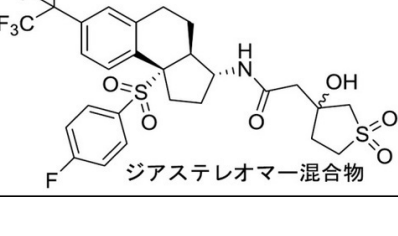
20

30

40

50

【表 3 7】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
179	 ピーク 1 からの ホモキラル	639.1 (M+H) ⁺	2.08	C
180	 ピーク 2 からの ホモキラル	639.1 (M+H) ⁺	2.11	C
181	 ピーク 1 からの ホモキラル	639.3 (M+H) ⁺	2.06	C
182	 ピーク 2 からの ホモキラル	639.3 (M+H) ⁺	2.06	C
183		649.0 (M+H) ⁺	2.23	C
184	 ジアステレオマー混合物	690.1 (M+H) ⁺	2.11	C

10

20

30

40

50

【表 3 8】

実施例 番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
185		613.3 (M+H) ⁺	2.10	C
186		641.3 (M+H) ⁺	2.16	B
187		628.1 (M+H) ⁺	2.34	C
188		635.1 (M+H) ⁺	2.20	C
189		649.3 (M+H) ⁺	2.20	C
190		635.1 (M+H) ⁺	2.20	C

【0233】

実施例 191

(1s, 4s)-4-(((3R, 3aS, 9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸

10

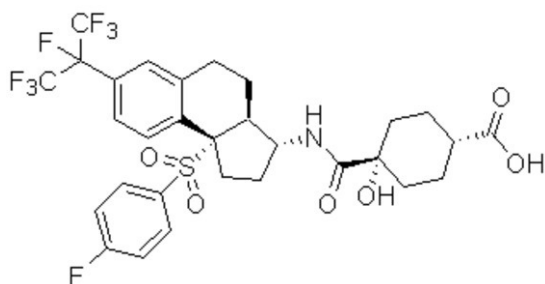
20

30

40

50

【化 9 5】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114; 25mg、0.040mmol)および(1s,4s)-4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサノカルボン酸(22mg、0.100mmol)のDMF(1mL)溶液をDIEA(84μL、0.478mmol)およびHATU(38mg、0.100mmol)で処理し、混合物をrtで撹拌した。3時間後、混合物をEtOAcで希釈し、10%LiCl水溶液(1回)および塩水(2回)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をTHF(3mL)に溶解し、1M NaOH水溶液(2.1mL、2.1mmol)を加えた。混合物が均一となるまでMeOHを加えた。一夜、rtで撹拌後、混合物を濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し、1M HCl水溶液(3mL)で処理した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配40~80%B、19分; 次いで方法F、勾配30~70%B、27分)で精製して、(1s,4s)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸(9.7mg、35%収率)を得た。LCMS m/z 684.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.11分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.48 (m, 9H), 1.26 (br s, 1H)

【0234】

表9の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例191の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

10

20

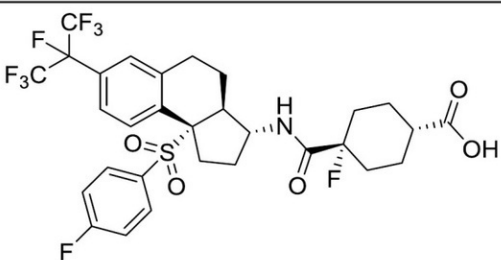
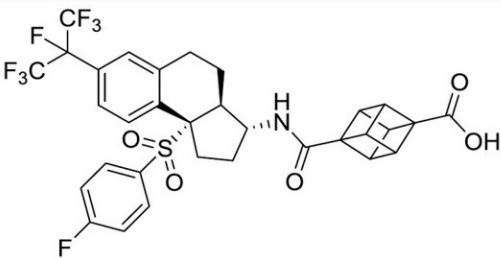
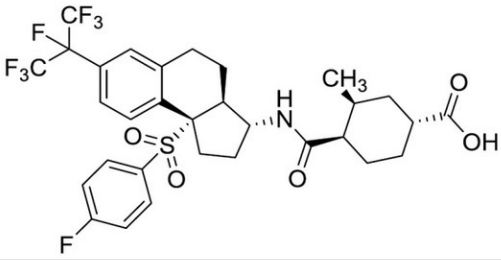
30

40

50

【表 39】

表 9

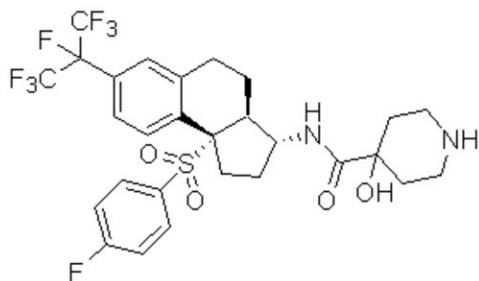
実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
192		686.3 (M+H) ⁺	2.28	C
193		688.0 (M+H) ⁺	2.25	C
194		681.9 (M+H) ⁺	2.21	C

【0235】

実施例 195

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化96】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114、110mg、0.175mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸(64.5mg、0.263mmol)、DMF(3mL)、DIEA(306μL、1.75mmol)およびHATU(100mg、0.263mmol)の混合物をrtで攪拌した。1時間後、混合物をEtOAcおよび水で希釈し、層を分離した。有機相を飽和Na₂CO₃水溶液、10%LiCl水溶液および塩水で連続的に洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮した。残留物をDCM(5

mL)に溶解し、HCl(1,4-ジオキサン中4M; 394 μ L、1.58 mmol)で処理した。一夜、rtで静置後、混合物を減圧下濃縮した。残留物のサンプル(19.6 mg)を分取HPLC(方法E、勾配30~70%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド(15.9 mg、86%収率)を得た。LCMS m/z 641.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.81分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.32 (br s, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 6H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 1H)

【0236】

表10の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例195の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

10

20

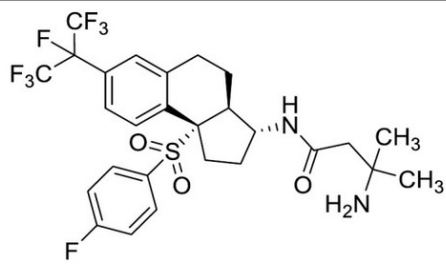
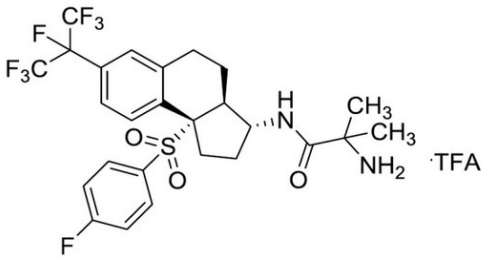
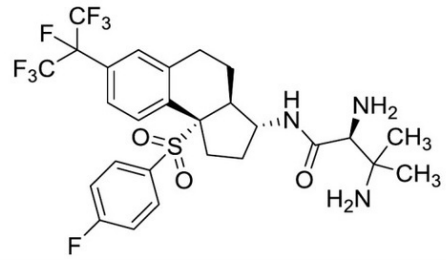
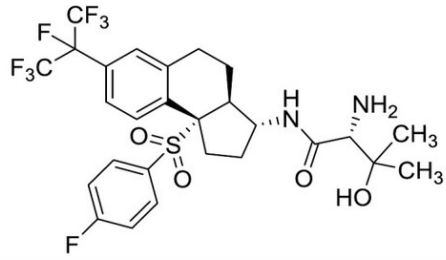
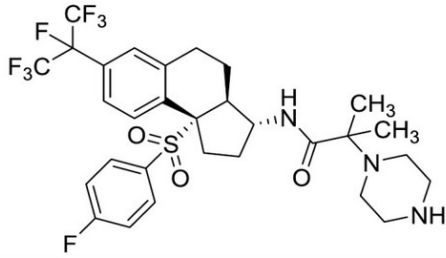
30

40

50

【表 40】

表 10

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
196		613.1 (M+H) ⁺	0.88	A
197		599.1 (M+H) ⁺	0.87	A
198		628.1 (M+H) ⁺	0.88	A
199		629.1 (M+H) ⁺	1.09	A
200		668.1 (M+H) ⁺	0.96	A

【0237】

実施例 201

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メタンスルホンアミド

10

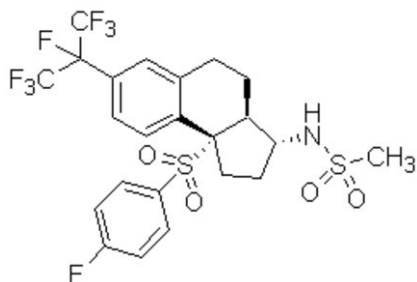
20

30

40

50

【化 9 7】



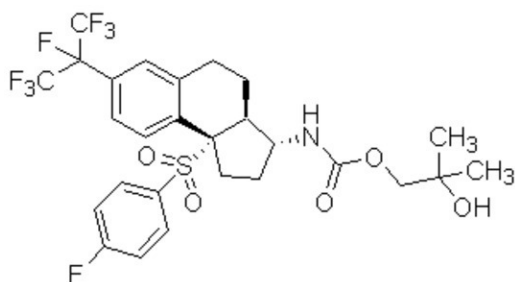
(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114; 40mg、0.078mmol)のDCM(2mL)溶液をrtでメタンスルホニルクロライド(11.6mg、0.101mmol)およびTEA(11μL、0.078mmol)で処理し、2時間撹拌した。混合物を水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法B、勾配41~81%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メタンスルホンアミド(6.8mg、15%収率)を得た。LCMS m/z 592.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.10分(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.25 (m, 5H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)

【0238】

実施例202

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバメート

【化 9 8】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114トリフルオロ酢酸塩; 40mg、0.078mmol)のDCM(2mL)溶液を氷水浴上で撹拌し、ホスゲン(42.4mg、0.086mmol)およびTEA(43μL、0.312mmol)で処理し、0℃で0.5時間撹拌した。混合物をrtに温め、濃縮し、残留物をDCM(4mL)に溶解し、2-メチルプロパン-1,2-ジオール(35.1mg、0.390mmol)およびTEA(43μL、0.312mmol)で処理した。混合物をrtで5時間撹拌し、次いで水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法B、勾配40~100%B、20分)で精製して、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン

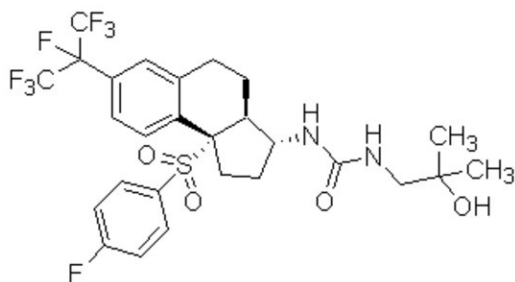
－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)カルバメート(2.1 mg、4 %収率)を得た。LCMS m/z 630.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.34分(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.21 (ddd, J = 14.3, 11.0, 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)

【0239】

実施例203

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)尿素

【化99】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114トリフルオロ酢酸塩; 50 mg、0.097 mmol)のDCM(2 mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、ホスゲン(53.0 mg、0.107 mmol)およびTEA(54 μ L、0.390 mmol)で処理し、0℃で30分攪拌した。混合物をrtに温め、濃縮し、残留物をDCM(4 mL)に溶解した。混合物を1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(43.4 mg、0.487 mmol)およびTEA(54 μ L、0.390 mmol)で処理し、rtで2時間攪拌した。混合物を水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法B、勾配39～79 % B、20分)で精製して、1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)尿素(11.4 mg、18 %収率)を得た。LCMS m/z 629.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.06分(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 5.92 - 5.85 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 6H)

【0240】

表11の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例203の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

10

20

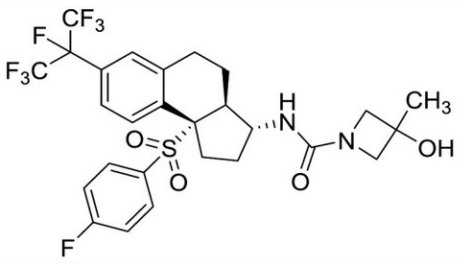
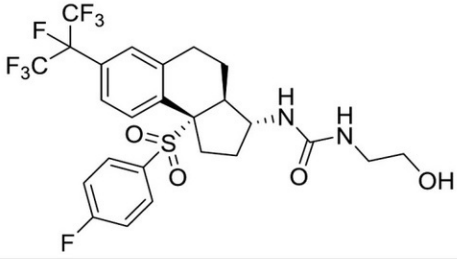
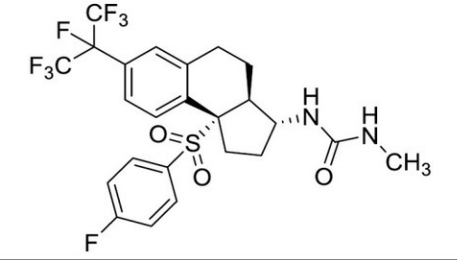
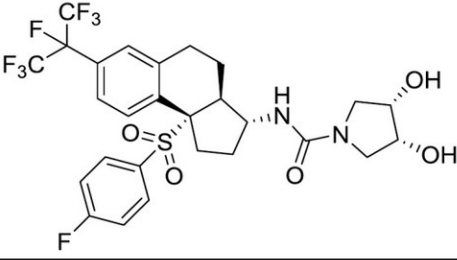
30

40

50

【表 4 1】

表 1 1

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
204		627.2 (M+H) ⁺	2.08	C
205		601.1 (M+H) ⁺	1.01	A
206		571.1 (M+H) ⁺	1.05	A
207		643.1 (M+H) ⁺	0.99	A

【0241】

実施例 208 および 209

2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-N-メチルアセトアミドおよび 2,2'-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アザンジイル)ビス(N-メチルアセトアミド)

10

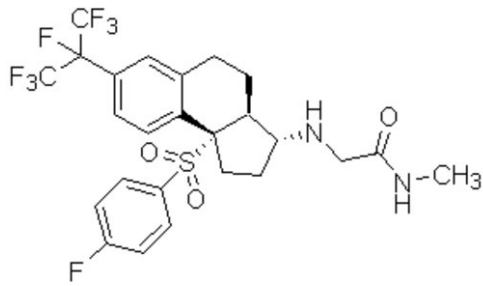
20

30

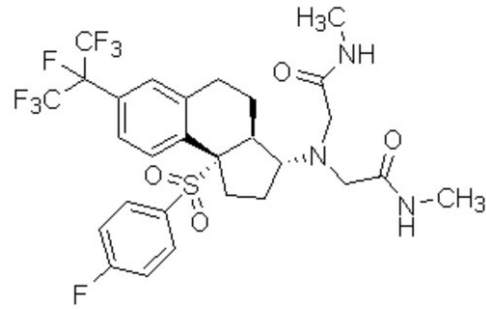
40

50

【化 1 0 0】



実施例 2 0 8



実施例 2 0 9

10

(3R, 3aS, 9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミントリフルオロ酢酸塩(実施例 114 トリフルオロ酢酸塩; 26.4 mg、0.042 mmol)の DMF (1 mL) 溶液を 2-クロロ-N-メチルアセトアミド (5.9 mg、0.055 mmol) および DIEA (95 μ L、0.546 mmol) で処理した。反応物を r t で 3 時間、次いで 80°C で攪拌した。さらに 2 回の 2-クロロ-N-メチルアセトアミド (10 mg、0.093 mmol) を 3 時間後および一夜加熱後加えた。混合物を r t に冷却し、分取 LCMS (方法 E、勾配 40 ~ 80 % B、22 分) に付して、2-(((3R, 3aS, 9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-N-メチルアセトアミド(実施例 208; 9.1 mg、35 % 収率)を得た。LCMS m/z 585.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.89 分(方法 A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 3.77 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 2H), 3.00 (br dd, $J=14.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.63 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H)

20

【0 2 4 2】

二番目の生成物を単離し、分取 LCMS (方法 F、勾配 40 ~ 65 % B、25 分) で再び精製して、2,2'-(((3R, 3aS, 9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アザンジイル)ビス(N-メチルアセトアミド)(実施例 209; 4.4 mg、16 % 収率)を得た。LCMS m/z 656.4 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.89 分(方法 A)

30

【0 2 4 3】

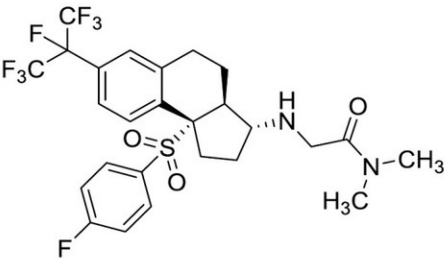
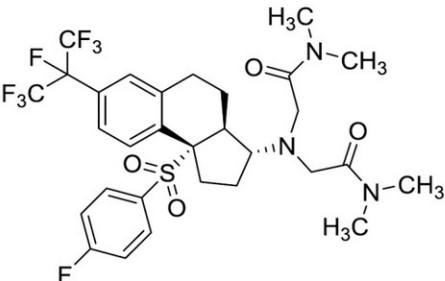
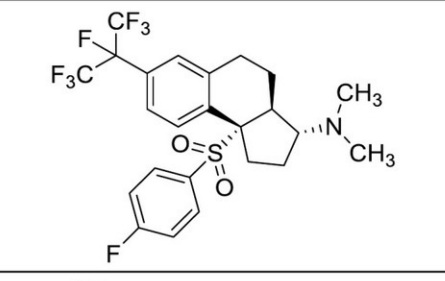
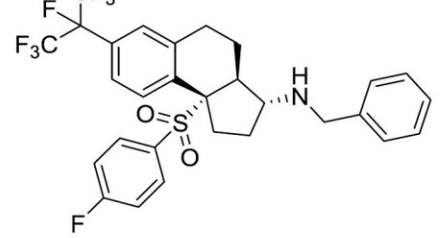
表 12 の実施例化合物は、実施例 208 および 209 の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

40

50

【表 4 2】

表 1 2

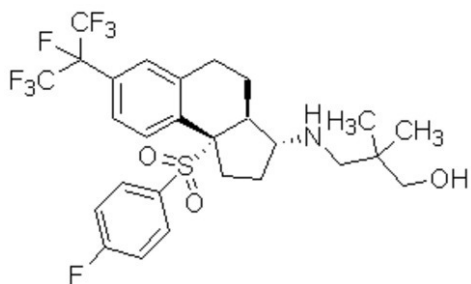
実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC 方法
2 1 0		5 9 9 . 3 (M+H) ⁺	1 . 9 5	A
2 1 1		6 8 4 . 0 (M+H) ⁺	2 . 2 6	B
2 1 2		5 4 2 . 1 (M+H) ⁺	1 . 8 2	A
2 1 3		6 0 4 . 1 (M+H) ⁺	2 . 0 3	A

【 0 2 4 4 】

実施例 2 1 4

3 - (((3 R , 3 a S , 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 3 - イル) アミノ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール

【化 1 0 1】



10

20

30

40

50

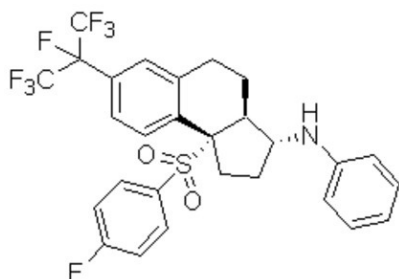
(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - アミン(実施例 1 1 4 ; 2 0.0 mg、0.0 3 9 mmol)の D C M (1 mL) 溶液を D I E A (1 4 μ L、0.0 7 8 mmol) および 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパナール(3 9.8 mg、0.3 9 0 mmol)で処理し、r t で攪拌した。4 5 分後、混合物をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(3 3.0 mg、0.1 5 6 mmol)で処理し、r t で一夜攪拌した。混合物を 1 滴の飽和 N a H C O ₃ 水溶液で処理し、濃縮し、分取 H P L C (方法 E、勾配 4 8 ~ 8 8 % B、2 0 分)で精製して、3 - (((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - イル)アミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール(7.2 mg、3 0 % 収率)を得た。LCMS m/z 600.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.91 分(方法 C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (s, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.98 (br dd, J=10.8, 3.5 Hz, 1H), 2.82 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.61 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 1H), 0.82 (2s, 6H)

【0 2 4 5】

実施例 2 1 5

(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - N - フェニル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - アミン

【化 1 0 2】

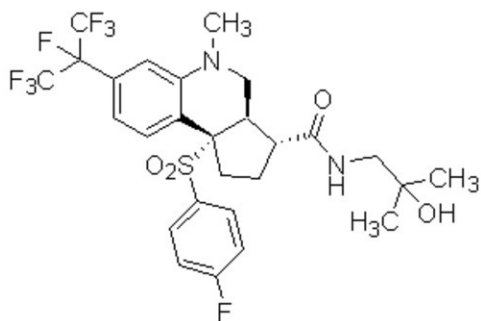


(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - アミントリフルオロ酢酸塩(実施例 1 1 4 トリフルオロ酢酸塩 ; 2 0 mg、0.0 3 2 mmol)、ブロモベンゼン(1 0.0 mg、0.0 6 4 mmol)およびトルエン(1 mL)の混合物を窒素で 2 分パージした。酢酸パラジウム(II)(1.4 mg、6.3 7 μ mol)、B I N A P (6.0 mg、9.5 6 μ mol) およびナトリウム t e r t - ブトキシド(1 2.3 mg、0.1 2 7 mmol)を加え、混合物を 1 0 5 °C で、窒素下一夜加熱した。混合物を r t に冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取 H P L C (方法 F、勾配 5 2 ~ 9 2 % B、1 9 分 ; 次いで方法 E、勾配 5 8 ~ 9 8 % B、2 0 分)で精製して、(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - N - フェニル - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - アミン(3.2 mg、1 7 % 収率)を得た。LCMS m/z 590.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.55 分(方法 C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 7.06 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 6.62 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.51 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 5.82 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.63 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.00 (br t, J=12.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H)

【0 2 4 6】

実施例 2 1 6

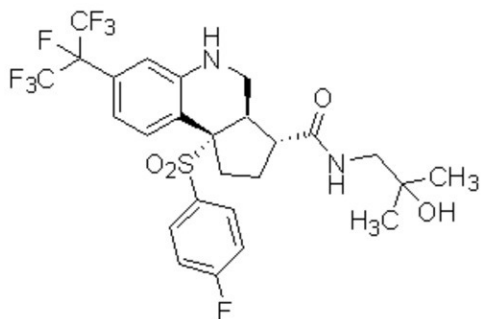
(3 R, 3 a R, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[c]キノリン - 3 - カルボキサミド
 【化 1 0 3】



10

【 0 2 4 7 】

工程 A : (3 R, 3 a R, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[c]キノリン - 3 - カルボキサミド
 【化 1 0 4】



20

30

(3 R, 3 a R, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[c]キノリン - 3 - カルボン酸塩酸塩(中間体 1 6 ; 5 0 mg、0.0 9 2 mmol)の DMF (9 2 0 μL) 溶液を 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(8.2 mg、0.0 9 2 mmol)、D I E A (6 4 μL、0.3 7 mmol) および H A T U (5 3 mg、0.1 4 mmol) で処理した。混合物を r t で 3 0 分攪拌し、次いで分取 H P L C (方法 E、勾配 4 5 ~ 9 0 % B、2 0 分) で精製して、(3 R, 3 a R, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[c]キノリン - 3 - カルボキサミド(1 4 mg、4 8 % 収率)を得た。LCMS m/z 615.0 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.99 分(方法 A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 7.64 (br dd, J=8.2, 5.2 Hz, 2H), 7.42 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.32 (br t, J=4.9 Hz, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.60 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 1.01 (d, J=2.4 Hz, 6H)

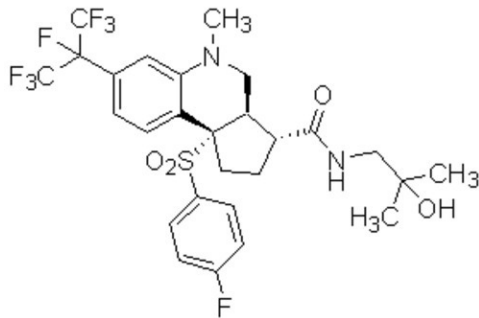
40

【 0 2 4 8 】

工程 B : (3 R, 3 a R, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - メチル - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[c]キノリン - 3 - カルボキサミド

50

【化 1 0 5】



10

(3R,3aR,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-3-カルボキサミド(30mg、0.049mmol)のMeOH(0.5mL)溶液をホルムアルデヒド(40mg、0.49mmol)、酢酸(56μL、0.98mmol)およびナトリウムシアノボロハイドライド(31mg、0.49mmol)で処理した。混合物をrtで30分攪拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45~90%B、20分)で精製して、(3R,3aR,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチル-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-3-カルボキサミド(11mg、36%収率)を得た。LCMS m/z 629.0 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.04分(方法A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 6.89 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.48 - 2.28 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.03 (s, 6H)

20

【0249】

表13の実施例化合物は、実施例216の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

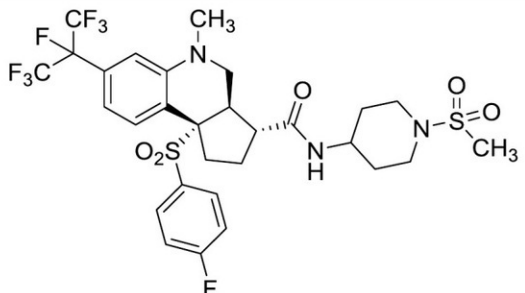
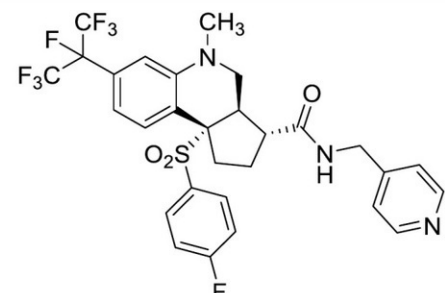
30

40

50

【表 4 3】

表 1 3

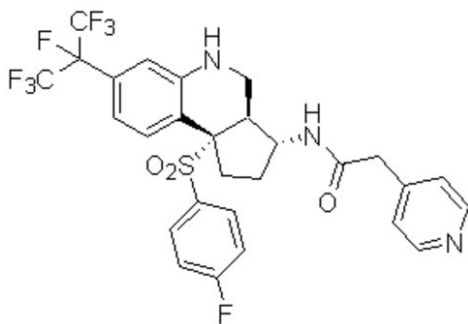
実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
217		718.0 (M+H) ⁺	1.05	A
218		648.0 (M+H) ⁺	0.91	A

【0250】

実施例 219

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド

【化106】



【0251】

工程 A : (3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-3-アミンビス-トリフルオロ酢酸塩

10

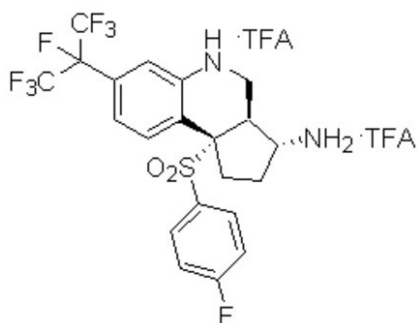
20

30

40

50

【化107】



10

(3R,3aS,9bS)-5-(tert-butylcarbamoyl)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(pentafluoropropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline-3-carboxamide (中間体15; 1.0 g、1.9 mmol)のトルエン(20 mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、トリエチルアミン(1.1 mL、7.8 mmol)で処理した。混合物を0℃で5分攪拌し、次いでジフェニルリン酸アジド(1.8 mL、7.8 mmol)を加え、混合物をrtに温め、1時間攪拌した。混合物を水で処理し、EtOAcで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を2-(トリメチルシリル)エタノール(6.0 mL、42 mmol)に懸濁し、80℃で3時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキサンで溶出して、tert-butyl(3R,3aS,9bS)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(pentafluoropropyl)-3-(((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-1,2,3,3a,4,9b-hexahydro-5H-cyclopenta[c]quinoline-5-carboxylateを得た。この物質をDCM(8 mL)に溶解し、TFA(5 mL)で処理した。混合物をrtで2時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、(3R,3aS,9bS)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(pentafluoropropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline-3-aminobis(trifluoroacetate) (1.0 g、87%収率)を得て、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 515.0 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.85分(方法A)

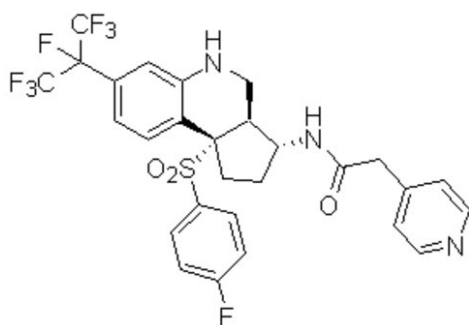
20

30

【0252】

工程B: N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(pentafluoropropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline-3-yl)-2-(pyridin-4-yl)acetamide

【化108】



40

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-7-(pentafluoropropyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline-3-aminobis(trifluoroacetate) (50 mg、0.097 mmol)溶液をDMF(970 μL)に溶解し、2-(pyridin-4-yl)酢酸(53 mg、0.39 mmol)、DIEA(100 μL、0.58 mmol)およびHATU(55 mg、0.15 mmol)で処理した。混合物

50

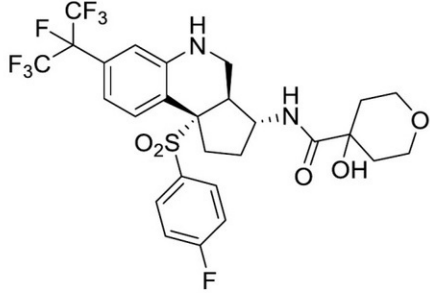
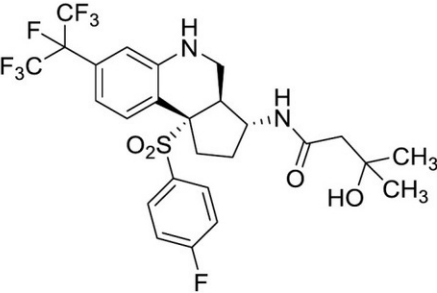
を室温で30分攪拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45～90%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド(11mg、17%収率)を得た。LCMS m/z 634.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.84分(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.44 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 6.82 - 6.68 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.11 (br dd, J=12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 1H), 1.85 (br dd, J=12.5, 7.3 Hz, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H) 【0253】

10

表14の実施例化合物は、実施例219の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表44】

表14

実施例番号	構造	観察されたLCMS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC方法
220		643.1 (M+H) ⁺	0.98	B
221		615.3 (M+H) ⁺	1.01	B

20

30

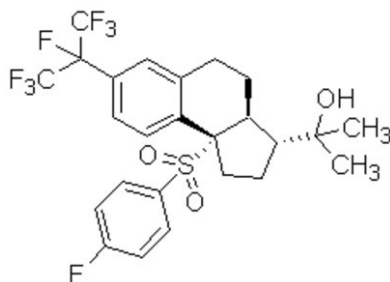
【0254】

実施例222

2-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)プロパン-2-オール

40

【化109】



50

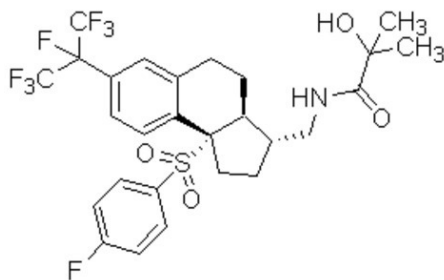
(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - カルボン酸(中間体 1 4 ; 2 0 mg、0.037 mmol)、BOP(19.6 mg、0.044 mmol)およびDCM(1 mL)の混合物をDIEA(19 μ L、0.111 mmol)で処理した。得られた溶液をrtで1.5時間攪拌した。混合物をシリカゲルパッドで濾過し、固体をEtOAcで濯ぎ、合わせた濾液を濃縮した。残留物をTHF(2 mL)に溶解し、氷水浴で冷却した。溶液をメチルマグネシウムブロマイド(ジエチルエーテル中3 M ; 31 μ L、0.092 mmol)の滴下により処理し、混合物をrtで3日間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)で処理し、EtOAc(2 $\times$ 1 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配46 ~ 90 % B、20分)で精製して、2 - ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - イル)プロパン - 2 - オール(4.1 mg、20 % 収率)を得た。LCMS m/z 579.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.46分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 3.03 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 6H)

【0255】

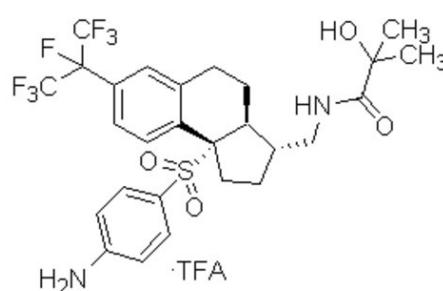
実施例223および224

N - ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - イル)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミドおよびN - (((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - アミノフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - イル)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化110】



実施例223

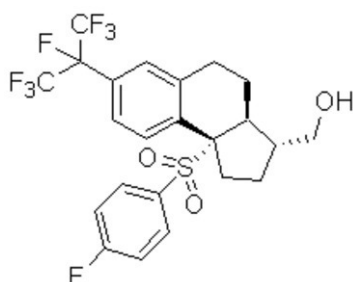


実施例224

【0256】

工程A : ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - イル)メタノール

【化111】



10

20

30

40

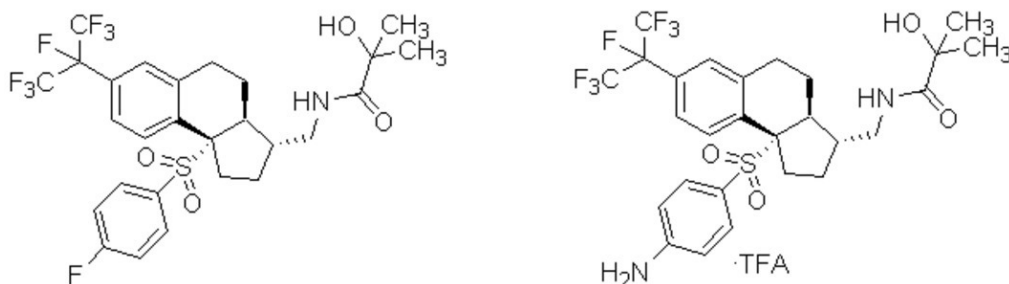
50

((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メタノール(80mg、82%収率)を得た。LCMS m/z 570.1 ($M+H+MeCN$)⁺; HPLC t_R 1.35分(方法D)

【0257】

工程B：N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドおよびN-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-アミノフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化112】



((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メタノール(80mg、0.151mmol)のDCM(4mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、メタンスルホニルクロライド(23μL、0.303mmol)で処理した。DIEA(106μL、0.606mmol)を次いで滴下し、混合物を0℃で攪拌した。2時間後、混合物をアンモニア水溶液で処理した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をDMF(0.5mL)に溶解し、ナトリウムアジド(49.2mg、0.757mmol)で処理した。混合物をrtで数日攪拌し、次いで水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付した。単離アジド中間体(40mg)をMeOH(2mL)に溶解した。パラジウム炭素(20mg、0.019mmol)および1M HCl水溶液(72μL、0.072mmol)を加え、混合物をrtで水素雰囲気(バルーン圧)下、4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCM(1mL)に溶解し、DIEA(101μL、0.578mmol)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(15.0mg、0.145mmol)およびBOP(63.9mg、0.145mmol)で処理した。混合物をrtで4時間攪拌し、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法F、勾配42~82%B、25分)に付して、N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(実施例223; 6mg、11%収率)を得た。LCMS m/z 614.4 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.30分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO

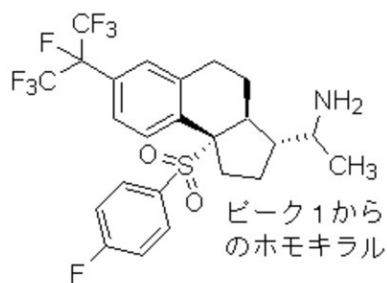
-d₆) δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H), 1.17 - 1.04 (m, 1H) 【0258】

また単離されたのは、N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-アミノフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩(実施例224; 18.8mg、35%収率)であった。LC MS m/z 611.4 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.01分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 2H), 6.13 - 6.07 (m, 2H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 6H), 1.09 - 0.97 (m, 1H) 【0259】

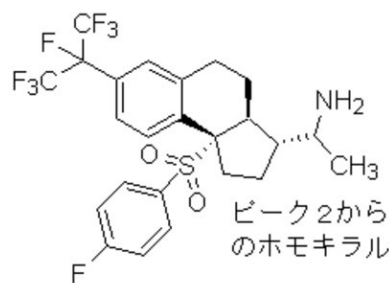
実施例225および226

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エタン-1-アミン(2個の単一ジアステレオマー)

【化113】



実施例225

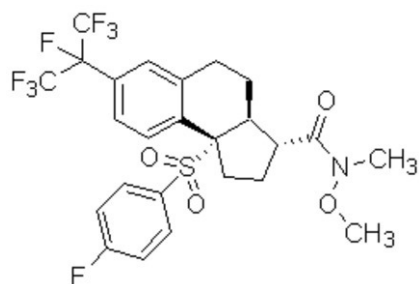


実施例226

【0260】

工程A: ((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-メトキシ-N-メチル-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド

【化114】



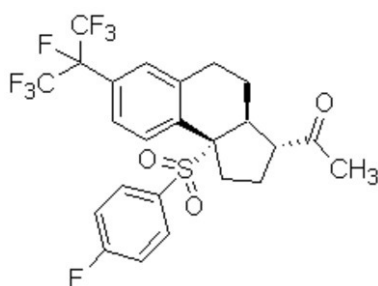
((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボン酸(中間体14、300mg、0.553mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(64.7mg、0.664mmol)、DIEA(386μL、2.21mmol)およびDCM(5mL)の混合物をBOP(294mg、0.664mmol)で処理した。

得られた溶液を rt で 1.5 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) を加え、水層を分離し、 EtOAc (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー (12 g) に付し、 EtOAc - ヘキサン (0 ~ 100 % の勾配) で溶出して、(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - N - メトキシ - N - メチル - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 3 - カルボキサミド (255 mg、79 % 収率) を得た。LCMS m/z 586.3 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.42 分 (方法 D)

【0261】

工程 B : 1 - ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 3 - イル) エタン - 1 - オン

【化 115】

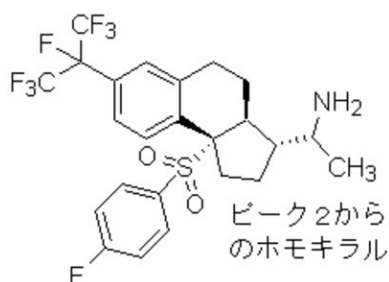
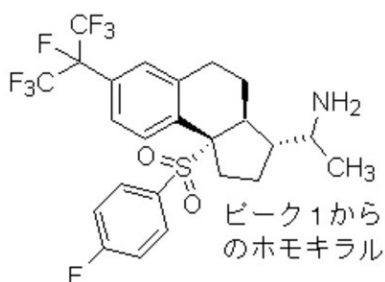


(3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - N - メトキシ - N - メチル - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 3 - カルボキサミド (255 mg、0.436 mmol) の THF (5 mL) 溶液を氷水浴で冷却し、メチルマグネシウムブロマイド (ジエチルエーテル中 3 M ; 726 μL 、2.18 mmol) の滴下により処理した。混合物を rt で 1 時間攪拌し、次いで再び 0 °C に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液で処理した (3 mL)。混合物を EtOAc (3 × 4 mL) で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー (4 g) に付し、 EtOAc - ヘキサン (0 ~ 100 % の勾配) で溶出して、1 - ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (220 mg、93 % 収率) を得た。LCMS m/z 541.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.44 分 (方法 D)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 5H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 1H)

【0262】

工程 C : 1 - ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 3 - イル) エタン - 1 - アミン (2 個の単一ジアステレオマー)

【化 116】



10

20

30

40

50

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エタン-1-オン(200mg、0.370mmol)、酢酸アンモニウム(285mg、3.70mmol)、メタノール(5mL)およびDCM(1.5mL)の混合物を音波処理し、次いで氷水浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(93mg、1.48mmol)を加え、混合物を0℃で1時間、次いで一夜、rtで撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をEtOAc(2mL)および水(3mL)と混合し、次いでK₂CO₃で処理して、pHを塩基性とした。水層を分離し、EtOAc(3×1mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をLux Cellulose-4カラム(30×250mm、5μm)上の分取キラルSFCで50℃で分離した；0.1%NH₄OH水溶液含有CO₂-MeOH(80:20)で160mL/分および100バルで溶出した。ピーク1はt_R 2.85分で溶出し、ピーク2はt_R 3.55分で溶出した。

【0263】

ピーク1(実施例225、74mg): LCMS m/z 520.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.87分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.3 Hz, 3H)

ピーク2(実施例226、110mg): LCMS m/z 520.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.89分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 1H)

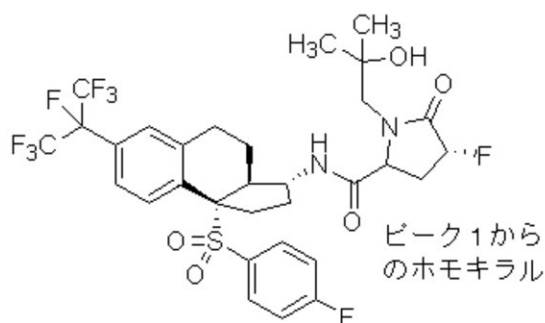
1-アミノエチル置換基の絶対配置は未決定。

【0264】

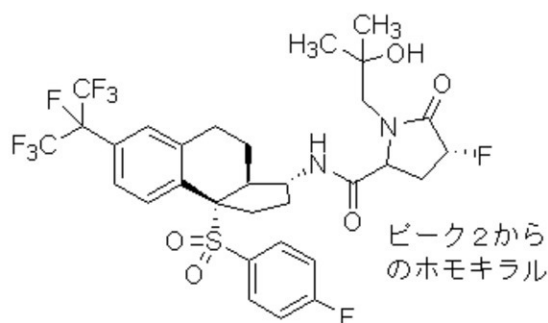
実施例227および228

(4R)-4-フルオロ-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(2 単一ジアステレオマー)

【化117】



実施例227



実施例228

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 50mg、0.097mmol)、(2S,4R)-4-フルオロ-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(中間体20; 15.8mg、0.107mmol)、HATU(40.7mg、0.107mmol)およびDIEA(51μL、0.292mmol)のDMF(1.5mL)溶液をrtで1時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、標準的水性洗浄に付し、乾燥させ、濃縮した。残留物を2,2-ジメチルオキシラン(35.1mg、0

.487 mmol)、 K_2CO_3 (26.9 mg、0.195 mmol) および *tert*-ブタノール (1 mL) で処理し、混合物を密封バイアルで 110 °C で 2 時間攪拌した。反応後、混合物を分取 HPLC (方法 E、勾配 39 ~ 79 % B、20 分) で精製して、(4*R*)-4-フルオロ-N-((3*R*, 3*aS*, 9*bS*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*, 4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミドの 2 個の分離したジアステレオマーを得た。

【0265】

ピーク 1 (実施例 227、1.6 mg、2.3 % 収率): LCMS m/z 715.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.16 分 (方法 C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 - 8.43 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (br d, $J=6.7$ Hz, 4H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.60 (br d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.26 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)

10

ピーク 2 (実施例 228、6.5 mg、9.3 % 収率): LCMS m/z 715.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.14 分 (方法 C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.42 - 2.20 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.96 (br s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)

20

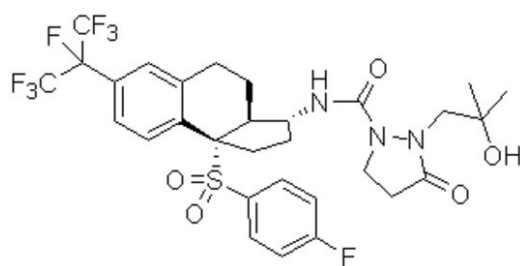
ピロリジノン環の 2 位の絶対配置は未決定。

【0266】

実施例 229

N-((3*R*, 3*aS*, 9*bS*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*, 4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-オキソピラゾリジン-1-カルボキサミド

【化 118】



30

(3*R*, 3*aS*, 9*bS*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*, 4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-アミン (実施例 114; 100 mg、0.195 mmol) の DCM (5 mL) 溶液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、ホスゲン (38.5 mg、0.390 mmol)、次いで DIEA (136 μ L、0.779 mmol) の滴下により処理した。混合物を -78 °C で 20 分攪拌し、次いで反応に温め、濃縮した。残留物を DCM (5 mL) に溶解し、DIEA (136 μ L、0.779 mmol) およびピラゾリジン-3-オン塩酸塩 (23.9 mg、0.195 mmol) で処理した。混合物を反応で 2 時間攪拌し、次いで 0.5 M HCl 水溶液、水および塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を 2,2-ジメチルオキシラン (111 μ L、1.28 mmol) および K_2CO_3 (35.4 mg、0.256 mmol) と *tert*-BuOH (1 mL) 中で混合し、密封バイアルで 110 °C で 4 時間加熱した。混合物を反応に冷却し、分取 HPLC (方法 E、勾配 45 ~ 90 % B、20 分) で精製して、N-((3*R*, 3*aS*, 9*bS*)-9*b*-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル

40

50

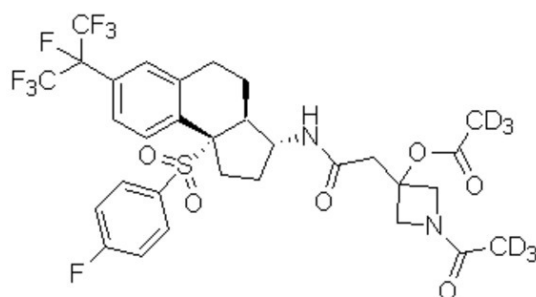
)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-オキソピラゾリジン-1-カルボキサミド(3.6 mg、2.6%収率)を得た。LCMS m/z 698.3 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.23分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 6.59 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.76 (br t, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.66 (br d, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.82 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)

【0267】

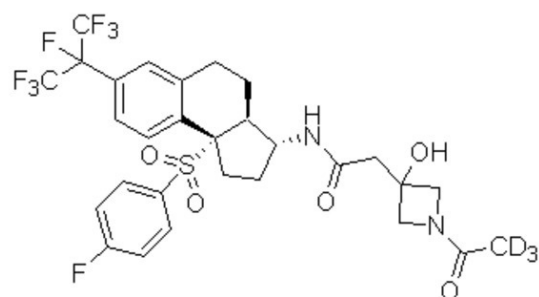
実施例230および231

1-(アセチル-d₃)-3-(2-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アゼチジン-3-イルアセテート-d₃および2-(1-(アセチル-d₃)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド

【化119】



実施例230

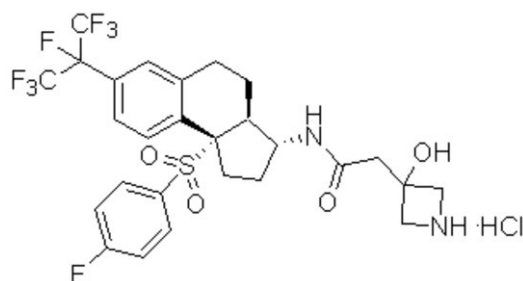


実施例231

【0268】

パートA: N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩

【化120】



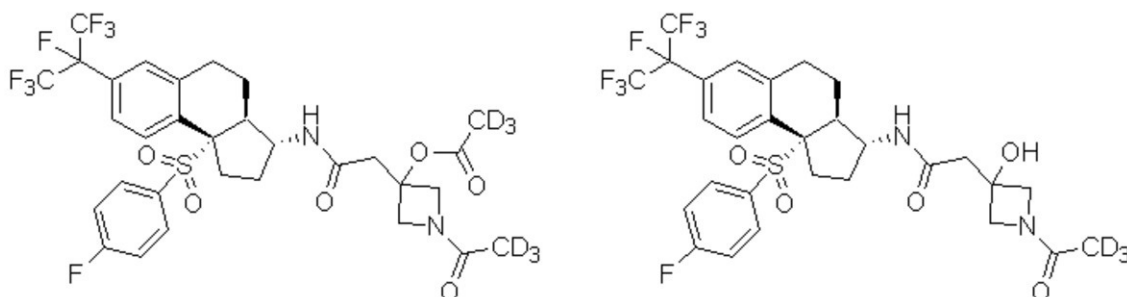
((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 40 mg、0.078 mmol)のDMF(1 mL)溶液を2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)酢酸(23.4 mg、0.101 mmol)、DIEA(109 μ L、0.623 mmol)およびHATU(38.5 mg、0.101 mmol)で処理した。混合物をrtで3時間攪拌し、次いでEtOAcおよび水に分配した。有機相を飽和Na₂CO₃水溶液、10%LiCl水溶液および塩

水で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して、粗製 *tert*-ブチル 3-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS m/z 727.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.09分(方法A)。残留物をDCM(5 mL)に溶解し、HCl(1,4-ジオキサン中4 M; 1.2 mL、4.67 mmol)で処理した。混合物をrtで一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製N-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 627.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 0.80分(方法A)

【0269】

パートB: 1-(アセチル-*d*₃)-3-(2-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アゼチジン-3-イルアセテート-*d*₃および2-(1-(アセチル-*d*₃)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)-N-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)アセトアミド

【化121】



粗製N-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩(24.4 mg、0.039 mmol)のDMF(1 mL)溶液をDIEA(102 μL、0.585 mmol)および酢酸無水物-*d*₆(25.3 mg、0.234 mmol)で処理した。反応物をrtで攪拌した。1時間後、さらに酢酸無水物-*d*₆(25.3 mg、0.234 mmol)およびDIEA(102 μL、0.585 mmol)を加えた。3時間後、混合物を分取HPLC(方法E、勾配30~80%B、19分)で精製して、1-(アセチル-*d*₃)-3-(2-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アゼチジン-3-イルアセテート-*d*₃(実施例230; 2.6 mg、9%収率)を得た。LCMS m/z 717.4 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.12分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.28 (br s, 4H), 4.41 (br t, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.25 (br d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.14 (br dd, *J*=10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.00 (br dd, *J*=7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (br d, *J*=14.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 1H)

【0270】

また単離されたのは、2-(1-(アセチル-*d*₃)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)-N-((3*R*,3*aS*,9*bS*)-9*b*-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペル

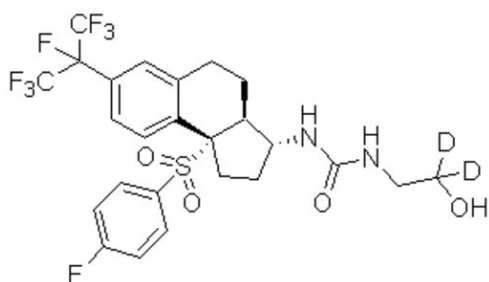
フルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アセトアミド(実施例231; 1.7 mg、5%収率)であった。LCMS m/z 672.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.14分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br s, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 3.67 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.24 (dd, $J=14.4, 10.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H)

【0271】

実施例232

1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル-2,2-d₂)尿素

【化122】



((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミン(実施例114; 100 mg、0.195 mmol)のDCM(3 mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、ホスゲン(123 μ L、0.234 mmol)、次いでTEA(109 μ L、0.779 mmol)で処理した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次いでrtに、0.5時間温めた。混合物を濃縮し、残留物をDCM(4 mL)に溶解し、グリシンメチル(17.4 mg、0.195 mmol)およびTEA(109 μ L、0.779 mmol)で処理し、rtで16時間攪拌した。混合物を水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、メチル(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)グリシナートを得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 629.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.05分(方法A)

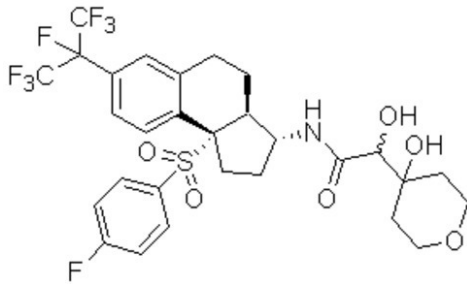
この物質をTHF(4 mL)およびMeOH(1 mL)に溶解し、重水素化ホウ素ナトリウム(51.6 mg、1.363 mmol)で処理した。16時間、rt後、混合物を水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法F、勾配50~72%B、25分)で精製して、1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル-2,2-d₂)尿素(5.6 mg、4.8%収率)を得た。LCMS m/z 603.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.01分(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 5H), 6.27 - 6.21 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H)

【0272】

実施例233

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化123】



10

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 80mg、0.156mmol)および2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)酢酸(28.8mg、0.203mmol)のDMF(2mL)溶液をHATU(77mg、0.203mmol)およびTEA(65μL、0.467mmol)で処理し、rtで3時間撹拌した。混合物を水および飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)アセトアミドこれをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 638.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.13分(方法A)

20

この物質をアセトン(4mL)および水(0.4mL)に溶解し、OsO₄(tert-ブタノール中2.5%、196μL、0.016mmol)および4-メチルモルホリン4-オキシド(27.4mg、0.234mmol)で処理した。一夜撹拌後、混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液で処理し、rtで1時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法E、勾配39~79%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド(20.3mg、19%収率)のジアステレオマー混合物を得た。LCMS m/z 673.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.05分(方法A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.33 - 7.18 (m, 11H), 5.92 - 5.83 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.08 - 1.65 (m, 14H), 1.43 - 1.20 (m, 7H)

30

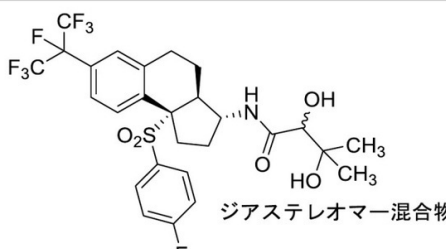
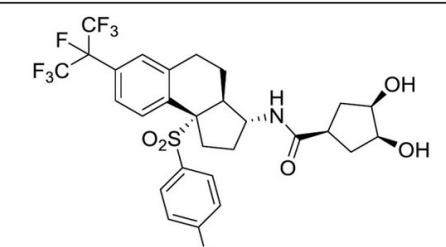
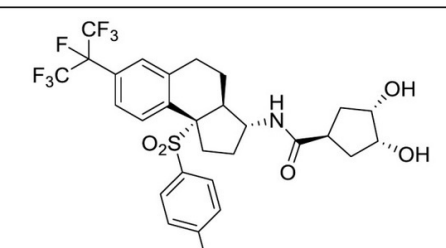
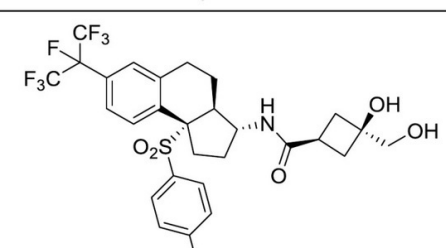
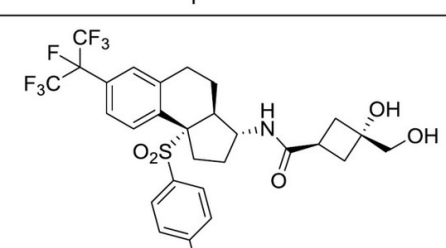
【0273】

40

表15の実施例化合物は、実施例233の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表 4 5】

表 1 5

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
2 3 4	 ジアステレオマー混合物	6 3 0 . 1 (M+H) ⁺	1 . 0 2	A
2 3 5		6 4 2 . 2 (M+H) ⁺	2 . 0 1	C
2 3 6		6 4 2 . 2 (M+H) ⁺	2 . 0 5	C
2 3 7		6 4 2 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0	A
2 3 8		6 4 2 . 2 (M+H) ⁺	1 . 0	A

【 0 2 7 4 】

実施例 2 3 9

1 - ((3 R, 3 a S, 9 b S) - 9 b - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 7 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ[a]ナフタレン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン (2 個のジアステレオマーの混合物)

10

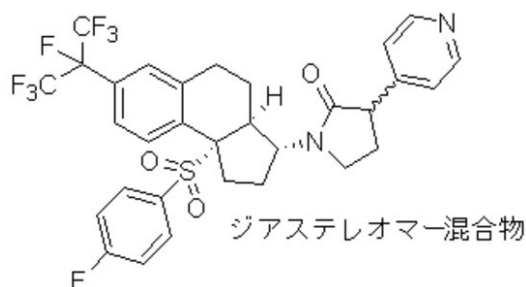
20

30

40

50

【化 1 2 4】

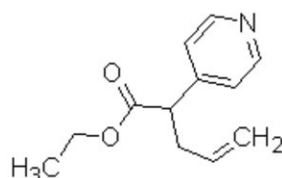


10

【0 2 7 5】

パート A : エチル 2-(ピリジン-4-イル)ペント-4-エノエート(ラセミ体)

【化 1 2 5】



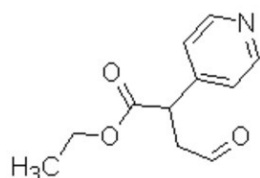
エチル 2-(ピリジン-4-イル)アセテート(460 μ L、3.03 mmol)の THF (10 mL) 溶液をドライアイス-アセトン浴上で冷却し、3-ブロモプロ-1-エン(290 μ L、3.3 mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF 中 1.0 M; 6 mL、6.00 mmol)で処理した。混合物を-78 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌し、次いで r t に温めた。セライトを加え、混合物を濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキサンで溶出して、エチル 2-(ピリジン-4-イル)ペント-4-エノエート(250 mg、40%収率)を得た。LCMS m/z 206.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.57分(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 5.86 - 5.63 (m, 1H), 5.14 - 4.91 (m, 2H), 4.27 - 4.06 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 1.38 - 1.17 (m, 3H)

20

【0 2 7 6】

パート B : ラセミ体エチル 4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)ブタノエート

【化 1 2 6】



30

エチル 2-(ピリジン-4-イル)ペント-4-エノエート(250 mg、1.2 mmol)の 1,4-ジオキサン(9 mL)および水(3 mL)を 2,6-ルチジン(280 μ L、2.4 mmol)、OsO₄(水中 2.5%、770 μ L、0.061 mmol)および過ヨウ素酸ナトリウム(1.0 g、4.9 mmol)中の混合物の溶液で処理した。混合物を r t で一夜攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、水で3回洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、ラセミ体エチル 4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)ブタノエートを得て、さらに精製することなく使用した。LCMS m/z 208.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.43分(方法A)

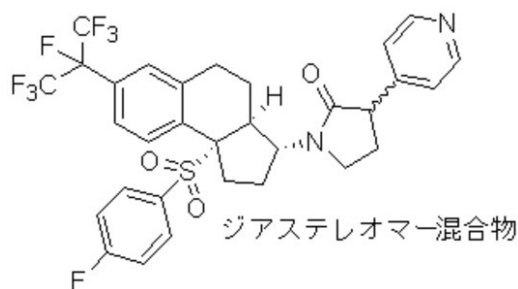
40

【0 2 7 7】

パート C : 1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン(2個のジアステレオマーの混合物)

50

【化 1 2 7】



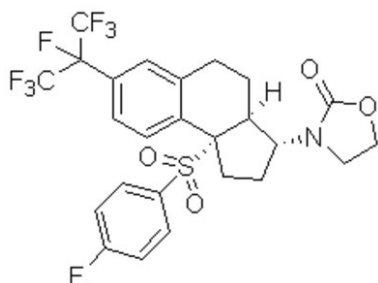
(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 60 mg、0.12 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.3 mL)溶液をエチル 4-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)ブタノエート(48 mg、0.23 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(50 mg、0.23 mmol)で処理した。混合物を r t で30分、次いで2時間、60℃で攪拌した。混合物を r t に冷却し、分取HPLC(方法E、勾配45~90%B、20分)で精製して、1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-2-オンのジアステレオマー混合物(3.4 mg、4%収率)を得た。LCMS m/z 659.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 0.92分(方法A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 - 8.51 (m, 2H), 7.75 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.17 (m, 5H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.82 - 3.39 (m, 1H), 3.26 - 2.98 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 4H), 2.49 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.75 (m, 2H), 1.41 - 1.16 (m, 2H)

【0 2 7 8】

実施例 2 4 0

3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 1 2 8】



(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 30 mg、0.058 mmol)のDCM(3 mL)溶液をDIEA(31 μL、0.175 mmol)およびクロロギ酸2-クロロエチル(8.4 mg、0.058 mmol)で処理し、r t で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をDMF(1 mL)に溶解し、NaH(鉱油分散; 7.0 mg、0.175 mmol)で処理した。混合物を r t で1.5時間攪拌し、水で処理し、分取HPLC(方法E、勾配40~80%B、20分)で精製して、3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(12.2 mg、36%収率)を得た。L

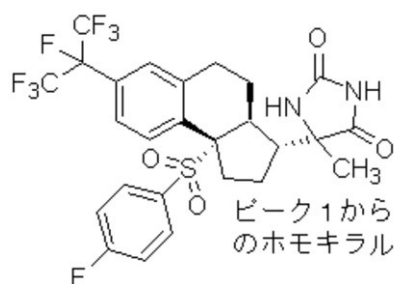
CMS m/z 584.0 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.05分(方法A). ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 6.94 - 6.81 (m, 1H), 6.49 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.60 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.34 - 2.03 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 1H)

【0279】

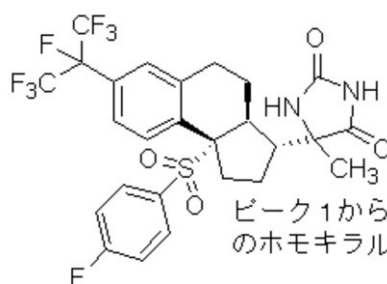
実施例241および242

5-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(2個の単一ジアステレオマー)

【化129】



実施例241



実施例242

(NH_4)₂CO₃ (14.2 mg, 0.148 mmol)、シアン化ナトリウム (3.6 mg, 0.074 mmol)、1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エタン-1-オン(実施例225および226、パートB; 20 mg, 0.037 mmol)、95%エタノール (0.6 mL) および水 (0.2 mL) の混合物を窒素雰囲気下、85℃で1日間攪拌した。混合物を冷却し、EtOAc (3 mL) で希釈し、乾燥させ、濃縮した。残留物をLux Cellulose-4カラム (30×250 mm, 5 μm) 上の分取キラルSFCで50℃で分離した、CO₂-MeOH (83:17) で160 mL / 分および100バルで溶出した。ピーク1は t_R 2.40分で溶出し、ピーク2は t_R 3.30分で溶出した。

【0280】

ピーク1(実施例241、12 mg、52%収率): LCMS m/z 628.1 ($M+NH_4$)⁺; HPLC t_R 1.27分(方法D). ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.75 (dt, $J=11.5$, 7.2 Hz, 1H), 2.46 (dt, $J=16.0$, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (dt, $J=11.2$, 7.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.23 - 1.08 (m, 1H)

ピーク2(実施例242、6 mg、26%収率): LCMS m/z 628.2 ($M+NH_4$)⁺; HPLC t_R 1.28分(方法D). ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.43 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (dd, $J=8.6$, 5.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.00 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 1H)

イミダゾリジンジオン環の5位の絶対配置は未決定。

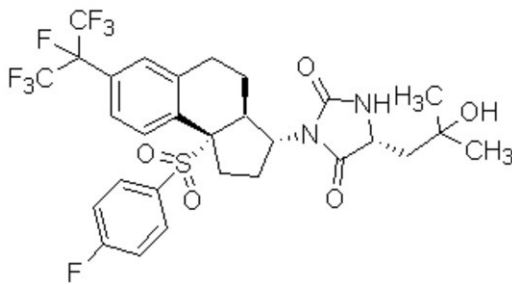
【0281】

実施例243

(R)-3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾリ

ジン-2,4-ジオン

【化130】

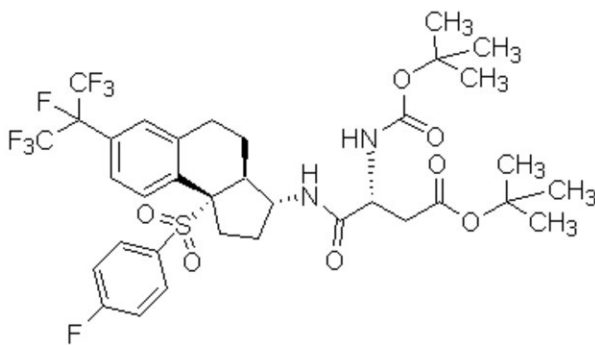


10

【0282】

工程A: tert-ブチル(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-4-オキソブタノエート

【化131】



20

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-アミン(実施例114; 200mg、0.390mmol)および(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸(113mg、0.390mmol)のDMF(2mL)溶液をHATU(222mg、0.584mmol)およびTEA(217μL、1.56mmol)で処理した。混合物をrtで一晩攪拌し、次いでEtOAc(40mL)および水(30mL)に分配した。有機層を水(30mL)および塩水(30mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキサン(0~100%の勾配)で溶出して、tert-ブチル(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-4-オキソブタノエートを白色固体(225mg、74%収率)として得た。LCMS m/z 785.4 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.23分(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.15 (br s, 3H), 6.92 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.71 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.99 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 18H), 1.35 - 1.28 (m, 2H)

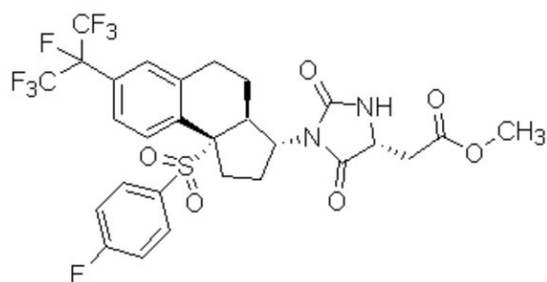
30

40

【0283】

工程B: メチル2-((R)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4

50

ーイル)アセテート【化 1 3 2】

10

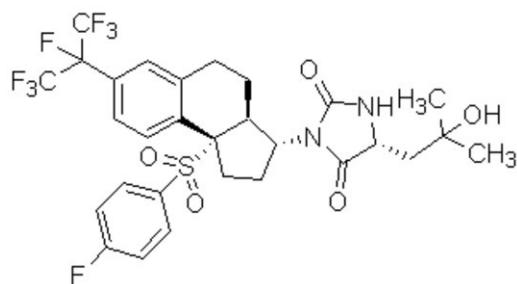
tert-ブチル(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-4-オキソブタノエート(220mg、0.280mmol)のDCM(5mL)溶液をHCl(1,4-ジオキサン中4M;170μL、5.60mmol)で処理した。混合物をrtで4時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をMeOH(5mL)に溶解し、塩化チオニル(250μL)で処理し、混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をDCM(10mL)で溶解した。溶液を氷水浴で冷却し、トリホスゲン(40.6mg、0.137mmol)およびピリジン(457μL、5.65mmol)で処理した。混合物を30分かけてrtに温め、さらに30分、rtで攪拌し、次いで50℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLC(方法G、勾配0~100%B、10分)で精製して、メチル2-((R)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセテートを白色固体(60mg、26%収率)として得た。LCMS m/z 669.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.08分(方法A)

20

【0284】

工程C: (R)-3-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

【化 1 3 3】

40

メチル2-((R)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)アセテート(30mg、0.045mmol)のTHF(1mL)溶液を氷水浴で冷却し、メチルリチウム(THF中1.0M;135μL、0.135mmol)で処理した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで数滴の飽和NH₄Cl水溶液で処理した。混合物をEtOAc(25mL)および水(20mL)に分配した。有機層を分離し、塩水で洗浄し(15mL)、乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配42~82%B、20分)で精製して、(R)

50

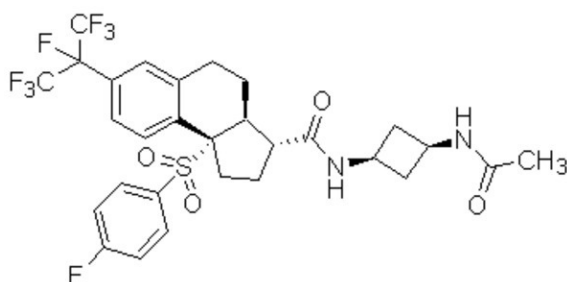
－3－((3R,3aS,9bS)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－5－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)イミダゾリジン－2,4－ジオン(5.9 mg、19%収率)を得た。LCMS m/z 669.3 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.24分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 5H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.00 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.55 (dd, $J=14.2, 9.3$ Hz, 1H), 1.34 (br dd, $J=13.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.16 (s, 6H)

【0285】

実施例244

(3R,3aS,9bS)－N－((1s,3S)－3－アセトアミドシクロブチル)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－カルボキサミド

【化134】



(3R,3aS,9bS)－N－((1s,3S)－3－アミノシクロブチル)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－カルボキサミド(実施例110; 25 mg、0.041 mmol)のDMF(410 μ L)溶液をDIEA(29 μ L、0.16 mmol)およびアセチルクロライド(6 μ L、0.082 mmol)で処理した。混合物をrtで30分攪拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45～90%B、20分)で精製して、(3R,3aS,9bS)－N－((1s,3S)－3－アセトアミドシクロブチル)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－カルボキサミド(12 mg、43%収率)を得た。LCMS m/z 653.1 ($M+1$)⁺; HPLC t_R 1.00分(方法A)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.09 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 3.84 (br s, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H)

【0286】

実施例245

1－(アセチル- d_3)－N－((3R,3aS,9bS)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－カルボキサミド

10

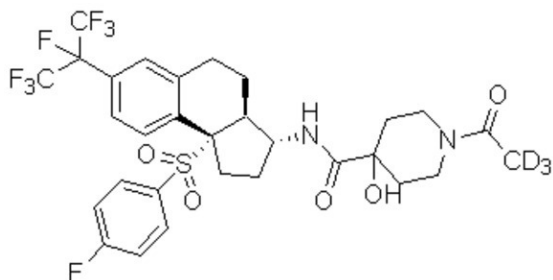
20

30

40

50

【化135】



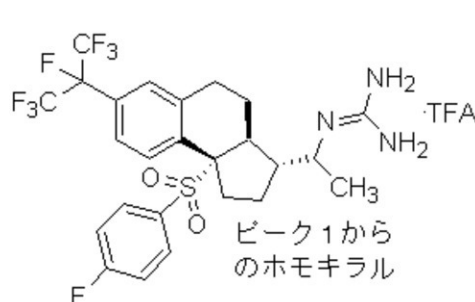
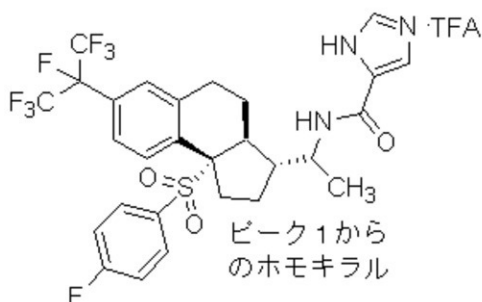
N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド(実施例195; 23.4 mg、0.0365 mmol)のDMF(1 mL)溶液を酢酸無水物-d₆(19.7 mg、0.183 mmol)およびDIEA(960 μL、0.548 mmol)で処理した。混合物をrtで2時間攪拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配40~80% B、20分)で精製して、1-(アセチル-d₃)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド(18.8 mg、74%収率)を得た。LCMS m/z 686.2 (M+1)⁺; HPLC t_R 2.02分(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (br s, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.21 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.67 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.38 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.30 (dt, J=14.5, 7.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 1H)

【0287】

実施例246および247

N-((S)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(単一ジアステレオマー)および2-((S)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)グアニジントリフルオロ酢酸塩(単一ジアステレオマー)

【化136】



1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エタン-1-アミンの単一ジアステレオマー(実施例225; 16 mg、0.030 mmol)、1H-イミダゾール-4-カルボン酸(4.3 mg、0.038 mmol)、HATU(14.6 mg、0.038 mmol)、DIEA(210 μL、0.118 mmol)お

よび無水DMF(0.3 mL)の混合物を音波処理し、次いでrtで22時間撹拌した。混合物を分取HPLC(方法F、勾配31~80%B、20分)で精製して、N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の単一ジアステレオマー(実施例246; 3.4 mg、15%収率)を得た。LCMS m/z 636.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.95分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.10 (br dd, J=14.2, 5.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 1H)

10

また単離されたのは、2-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-1,1,3,3-テトラメチルグアニジントリフルオロ酢酸塩(実施例247; 2.3 mg、10%収率)の単一ジアステレオマーであった。LCMS m/z 639.9 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.13分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 12H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.38 - 1.13 (m, 5H)

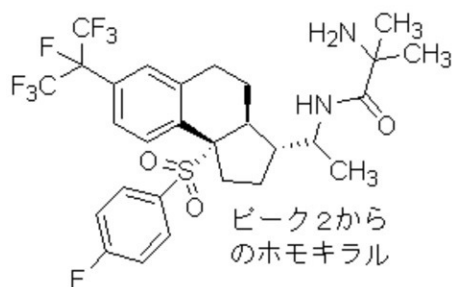
20

【0288】

実施例248

2-アミノ-N-((S)-1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-2-メチルプロパンアミド(単一ジアステレオマー)

【化137】



30

撹拌中の1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エタン-1-アミンの単一ジアステレオマー(実施例226; 8 mg、0.015 mmol)および2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸(6.0 mg、0.030 mmol)のDMF(0.3 mL)溶液をBOP(13.1 mg、0.030 mmol)およびDIEA(10 μL、0.059 mmol)で処理した。混合物をrtで2時間撹拌し、次いで10%LiCl水溶液(3 mL)で処理し、EtOAc(3×1 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物を1,2-ジクロロエタン(1 mL)に溶解し、TFA(0.5 mL)で処理した。混合物をrtで1時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配42~85%B、20分)で精製して、2-アミノ-N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-2-メチルプロパンアミドの単一ジアステレ

40

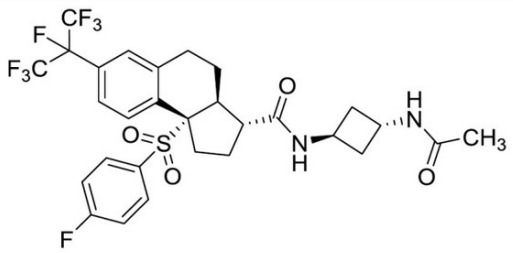
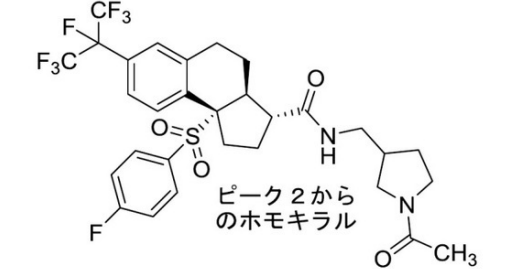
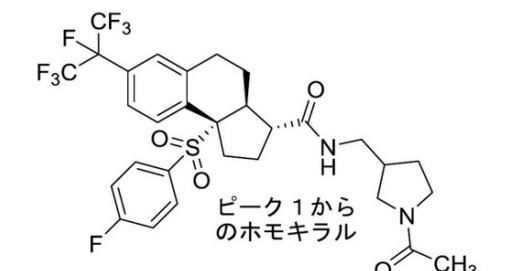
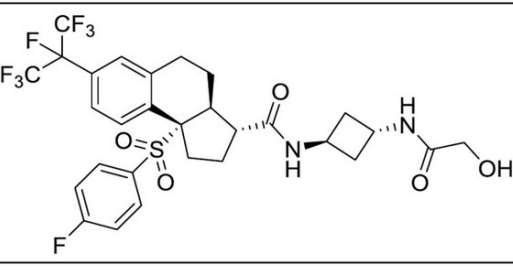
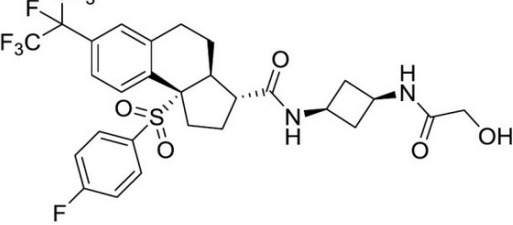
50

オマー(7.8 mg、82%収率)を得た。LCMS m/z 627.2 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.14分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 7H), 1.30 - 1.27 (m, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 4H), 1.17 - 1.12 (m, 3H) 【0289】

表16の実施例化合物は、適切な実施例アミンおよび適切なカルボン酸、アシルクロライドまたは酸無水物から出発して、実施例244~248の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表46】

表16

実施例番号	構造	観察されたLC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC方法
249		653.1 ($M+H$) ⁺	1.00	A
250		667.2 ($M+H$) ⁺	1.01	A
251		667.2 ($M+H$) ⁺	1.01	A
252		669.0 ($M+H$) ⁺	0.98	A
253		669.1 ($M+H$) ⁺	0.97	A

10

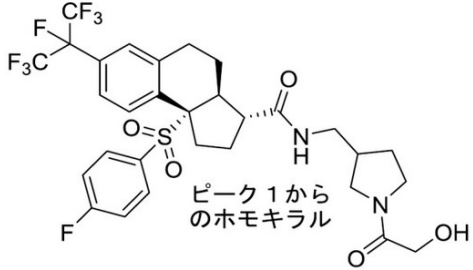
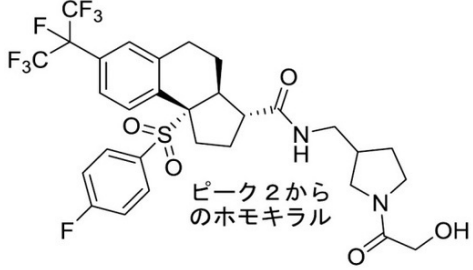
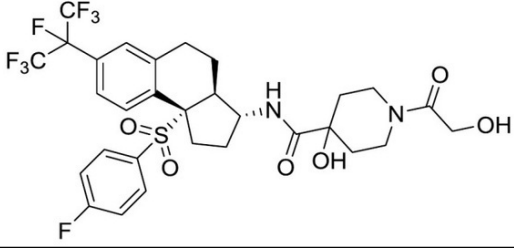
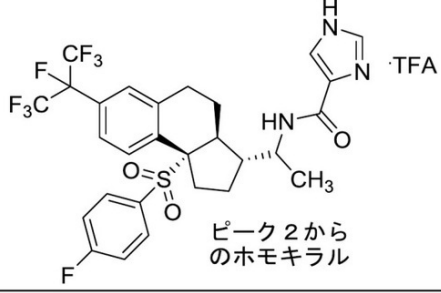
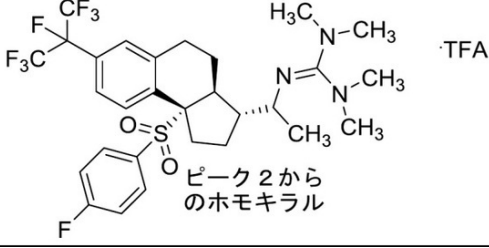
20

30

40

50

【表 4 7】

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
254	 ピーク 1からの ホモキラル	683.3 (M+H) ⁺	0.99	A
255	 ピーク 2からの ホモキラル	683.2 (M+H) ⁺	0.99	A
256	 ピーク 2からの ホモキラル	699.2 (M+H) ⁺	1.98	C
257	 ピーク 2からの ホモキラル	636.1 (M+H) ⁺	2.00	C
258	 ピーク 2からの ホモキラル	640.3 (M+H) ⁺	2.20	C

【0290】

10

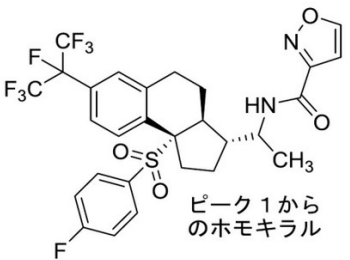
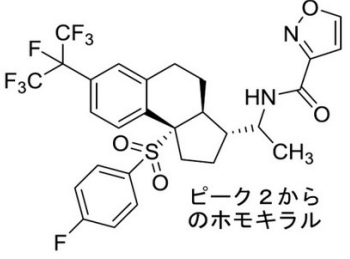
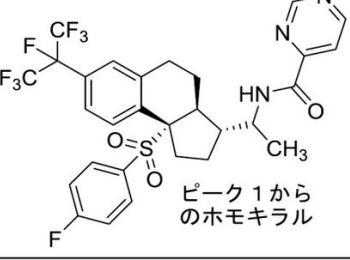
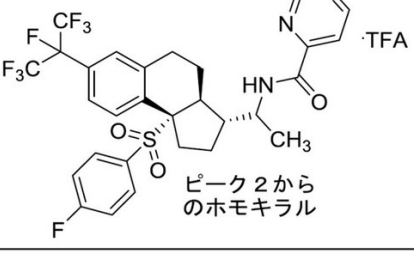
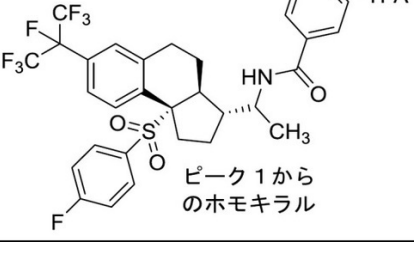
20

30

40

50

【表 4 8】

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC C 方法
259	 ピーク 1 からの ホモキラル	637.2 (M+H) ⁺	2.45	C
260	 ピーク 2 からの ホモキラル	637.4 (M+H) ⁺	2.59	C
261	 ピーク 1 からの ホモキラル	648.2 (M+H) ⁺	2.57	C
262	 ピーク 2 からの ホモキラル	648.2 (M+H) ⁺	2.46	C
263	 ピーク 1 からの ホモキラル	647.3 (M+H) ⁺	2.05	C

10

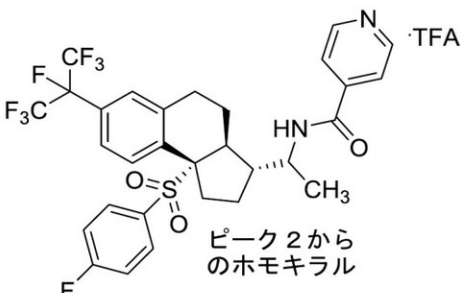
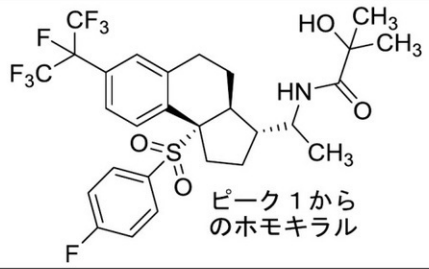
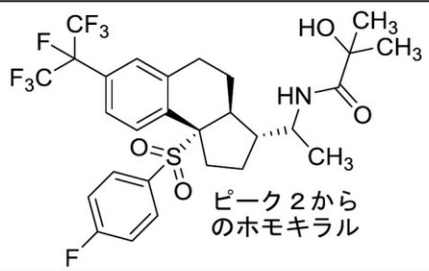
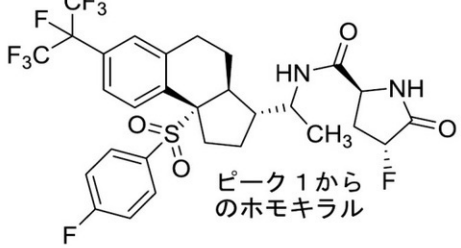
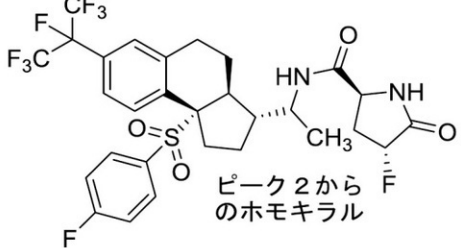
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
264	 ピーク 2 からの ホモキラル	647.2 (M+H) ⁺	2.08	C
265	 ピーク 1 からの ホモキラル	628.2 (M+H) ⁺	2.33	C
266	 ピーク 2 からの ホモキラル	628.4 (M+H) ⁺	2.49	C
267	 ピーク 1 からの ホモキラル	671.1 (M+H) ⁺	2.32	C
268	 ピーク 2 からの ホモキラル	671.1 (M+H) ⁺	2.19	C

【0291】

10

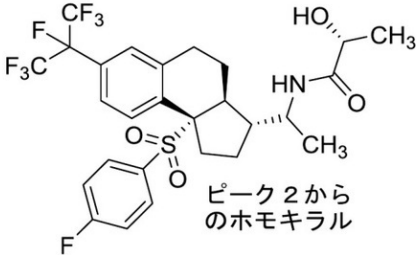
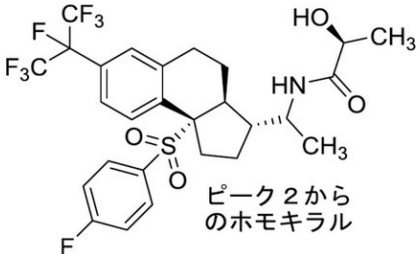
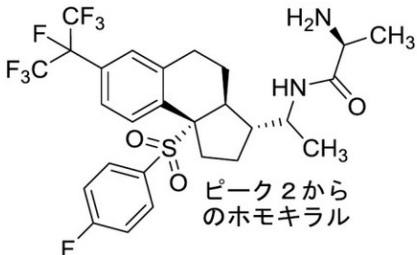
20

30

40

50

【表 50】

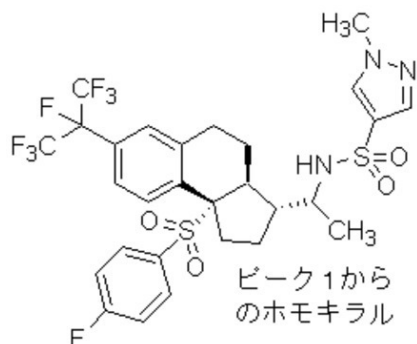
実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
269		614.3 (M+H) ⁺	2.28	C
270		614.2 (M+H) ⁺	2.27	C
271		613.2 (M+H) ⁺	1.98	C

【0292】

実施例 272

N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

【化 138】



攪拌中の 1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エタン-1-アミンの単一ジアステレオマー(実施例 225; 8 mg、0.015 mmol)の DMSO (0.3 mL) 溶液を 1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンクロライド (5.3 mg、0.030 mmol) および DIEA (10 μL、0.059 mmol) で処理した。混合物を rt で 2 時間攪拌し、次いで分取 HPLC (方法 E、勾配 43~83% B、20 分) で精製して、N-(1-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド(4.3 mg、41%収率)を得た。LCMS m/z 686.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.36分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 3.90 - 3.86 (m, 5H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)

【0293】

表17の実施例化合物は、適切な実施例アミンおよび適切なスルホニルクロライドから出発して、実施例272の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

10

20

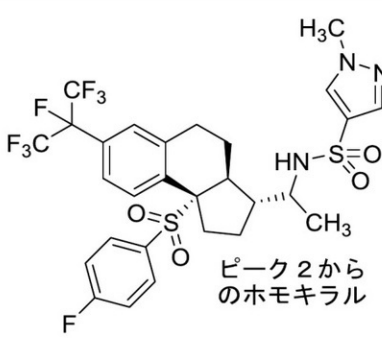
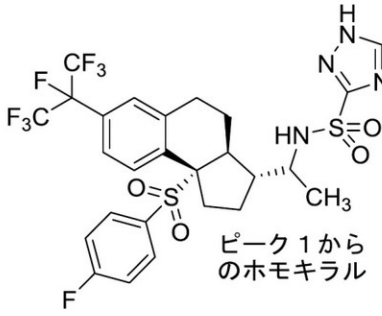
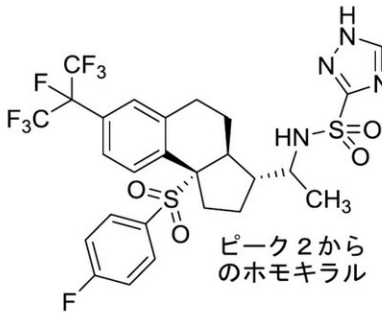
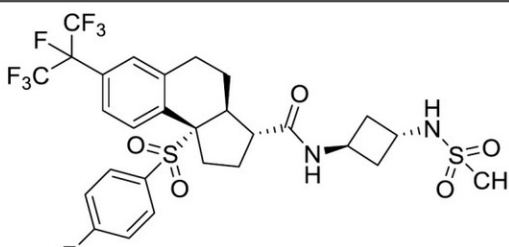
30

40

50

【表 5 1】

表 1 7

実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC C 方法
273	 ピーク 2 からの ホモキラル	686.2 (M+H) ⁺	2.38	C
274	 ピーク 1 からの ホモキラル	673.1 (M+H) ⁺	2.24	C
275	 ピーク 2 からの ホモキラル	673.1 (M+H) ⁺	2.24	C
276		689.1 (M+H) ⁺	1.03	A

10

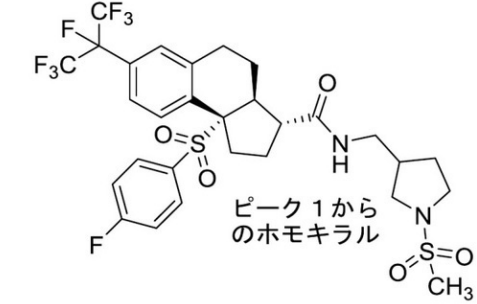
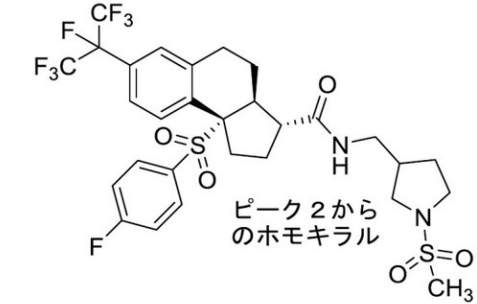
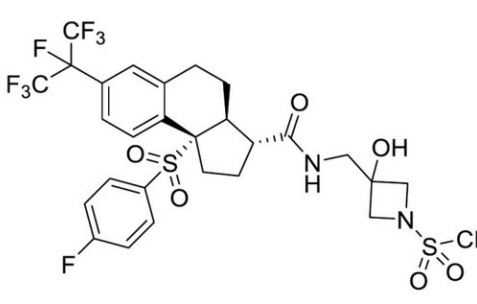
20

30

40

50

【表 5 2】

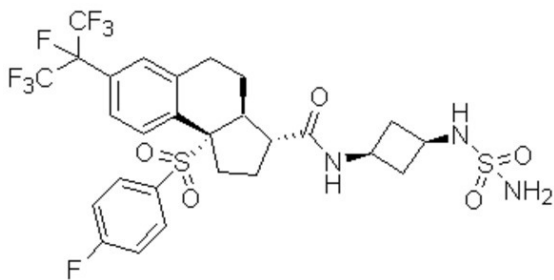
実施例番号	構造	観察された LC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC 方法
277	 ピーク 1 からのホモキラル	703.2 (M+H) ⁺	1.04	A
278	 ピーク 2 からのホモキラル	703.2 (M+H) ⁺	1.05	A
279	 ピーク 2 からのホモキラル	705.1 (M+H) ⁺	2.13	C

【0294】

実施例 280

(3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-N-((1s,3S)-3-(スルファモイルアミノ)シクロブチル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド

【化 139】



(3R,3aS,9bS)-N-((1s,3S)-3-アミノシクロブチル)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボキサミド塩酸塩(実施例 110; 25mg、0.041mmol)の DMF (410 μL) 溶液を DIEA (29 μL、0.16mmol) および 硫酸ジアミド (20mg、0.20mmol) で処理した。混合物を r t で 30

10

20

30

40

50

分撹拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45～90%B、20分)で精製して、(3R, 3aS, 9bS)–9b–((4–フルオロフェニル)スルホニル)–7–(ペルフルオロプロパン–2–イル)–2,3,3a,4,5,9b–ヘキサヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ナフタレン–3–カルボキサミド(3.8mg、13%収率)を得た。LCMS m/z 690.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.02分(方法B). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.53 - 7.18 (m, 6H), 6.55 - 6.41 (m, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 4H), 1.32 - 1.15 (m, 1H)

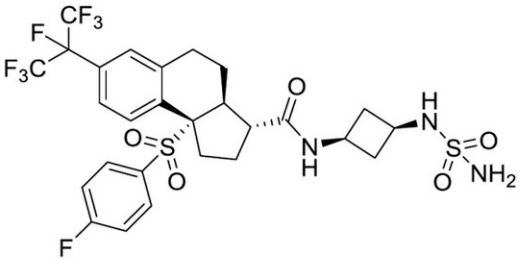
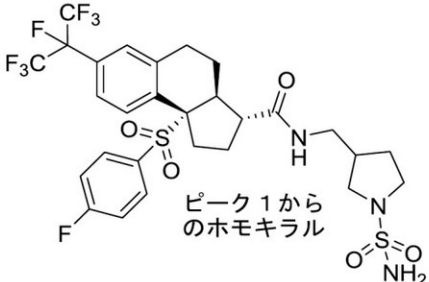
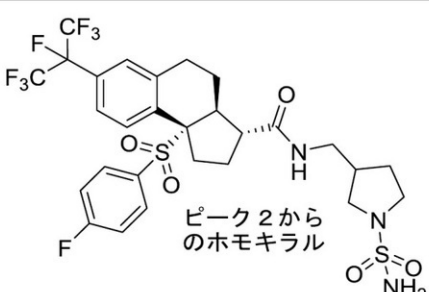
10

【0295】

表18の実施例化合物は、適切な実施例アミンから出発して、実施例280の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表53】

表18

実施例番号	構造	観察されたLC MS m/z	HPLC t _R (分)	HPLC方法
281		690.1 (M+H) ⁺	1.00	A
282		704.2 (M+H) ⁺	1.02	A
283		704.2 (M+H) ⁺	1.02	A

20

30

40

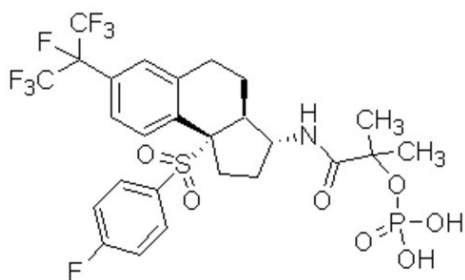
【0296】

実施例284

1–((3R, 3aS, 9bS)–9b–((4–フルオロフェニル)スルホニル)–7–(ペルフルオロプロパン–2–イル)–2,3,3a,4,5,9b–ヘキサヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ナフタレン–3–イル)アミノ)–2–メチル–1–オキソプロパン–2–イルリン酸二水素エステル

50

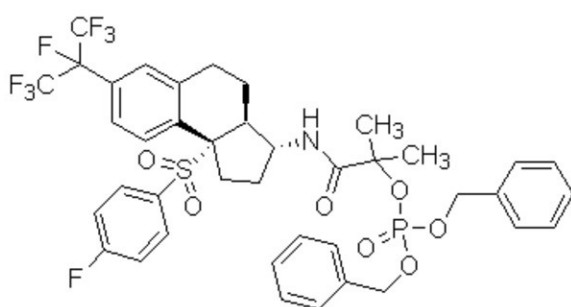
【化 1 4 0】



【0 2 9 7】

工程 A : ジベンジル(1-(((3 R, 3 a S, 9 b S)-9 b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b-ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ホスフェート

【化 1 4 1】



N-((3 R, 3 a S, 9 b S)-9 b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b-ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(実施例 1 3 7 ; 4 0 0 mg、0.6 6 7 mmol)および5-メチル-1 H-テトラゾール(3 3 7 mg、4.0 0 mmol)の D C M (1 3.3 mL)溶液を窒素でパージし、氷水浴で冷却し、次いでジベンジルジイソプロピルホスホロアミダイト(7 3 2 μ L、2.0 0 mmol)で処理し、混合物を 0 $^{\circ}$ C で 5 分、次いで r t で 2 時間攪拌した。混合物を氷水浴で再び冷却し、3 0 % 過酸化水素水溶液(7 5 0 μ L、7.3 4 mmol)で処理した。1 時間後、混合物を D C M および飽和 N a H C O ₃ 水溶液に分配した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(2 4 g)に付し、E t O A c-ヘキサン(0 ~ 1 0 0 % の勾配)で溶出して、ジベンジル(1-(((3 R, 3 a S, 9 b S)-9 b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b-ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ホスフェートを白色固体(5 0 0 mg、8 7 % 収率)として得た。LCMS m/z 860.4 (M+H)⁺, HPLC t_R 1.24 分(方法 A)。¹H NMR (499 MHz, MeOH-d₄) δ 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 10H), 7.26 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.24 - 5.14 (m, 4H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.99 (ddd, J=11.9, 5.9, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dt, J=16.1, 3.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 1H)

【0 2 9 8】

工程 B : 1-(((3 R, 3 a S, 9 b S)-9 b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 3 a, 4, 5, 9 b-ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルリン酸二水素エステル

10

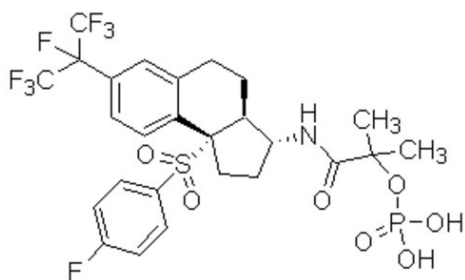
20

30

40

50

【化 1 4 2】



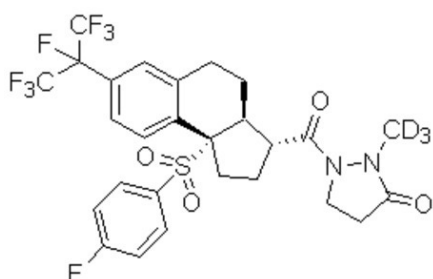
ジベンジル(1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ホスフェート(450mg、0.523mmol)のMeOH-EtOAc(2:1、20.9mL)溶液をパラジウム炭素(195mg)で処理し、水素雰囲気(バルーン圧)下撹拌した。3時間後、混合物を濾過し、固体をメタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。残留物をMeCN中、rtで一晩撹拌し、固体を取得し、冷MeCNで洗浄し、乾燥させて、1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルリン酸二水素エステルを白色固体(330mg、88%収率)として得た。LCMS m/z 680.2 (M+H)⁺, HPLC t_R 1.02分(方法A). ¹H NMR (499 MHz, MeOH-d₄) δ 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.11 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.24 (ddd, J=14.6, 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.04 (dt, J=10.9, 6.3 Hz, 1H), 2.64 (dt, J=16.1, 4.2 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J=14.5, 9.3, 7.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H)

【0299】

実施例 285

1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)-2-(メチル-d₃)ピラゾリジン-3-オン

【化 1 4 3】



1-(((3R,3aS,9bR)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)ピラゾリジン-3-オン(実施例 75; 30mg、0.049mmol)のMeCN(1mL)溶液をヨードメタン-d₃(71mg、0.49mmol)およびCs₂CO₃(18mg、0.054mmol)で処理した。混合物を40℃で2時間撹拌し、次いで分取HPLC(方法E、勾配45~90%B、20分)で精製して、1-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-カルボニル)-2-(メチル-d₃)ピラゾリジン-3-オン(2mg、5%収率)を得た。LCMS m/z 628.1 (M+1)⁺; HPLC t_R 2.26分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 - 7.13 (m, 7H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 1H),

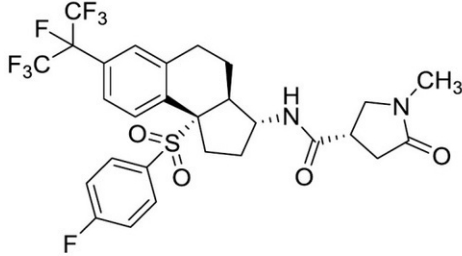
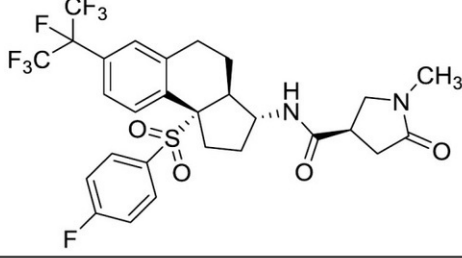
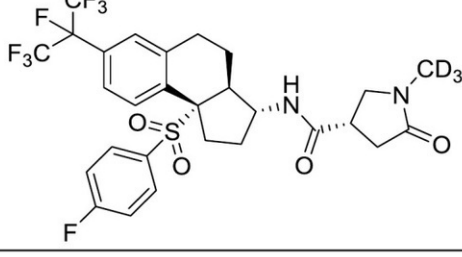
2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.79 (m, 3H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 1.06 - 0.90 (m, 1H)

【0300】

表19の実施例化合物は、適切な実施例出発物質および適切なアルキルハライドから出発して、実施例285の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表54】

表19

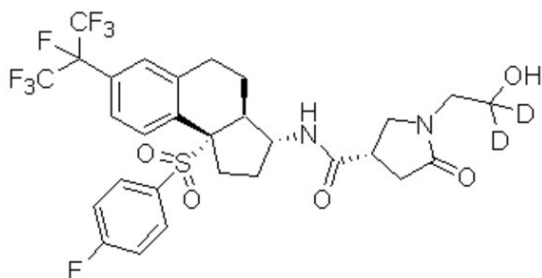
実施例番号	構造	観察されたLCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C方法
286		639.3 (M+H) ⁺	2.07	C
287		639.3 (M+H) ⁺	2.08	C
288		642.3 (M+H) ⁺	2.06	C

【0301】

実施例289

(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル-2,2-d₂)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

【化144】

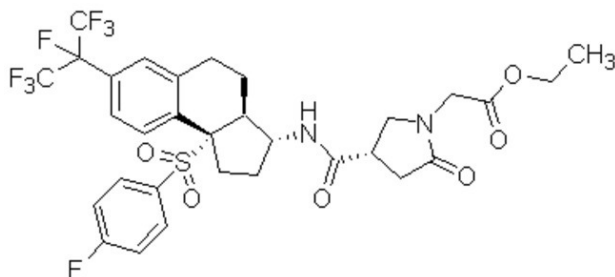


【0302】

パートA：エチル2-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒ

ドロー１Ｈ－シクロペンタ[ａ]ナフタレン－３－イル)カルバモイル)－２－オキソピロリジン－１－イル)アセテート

【化１４５】

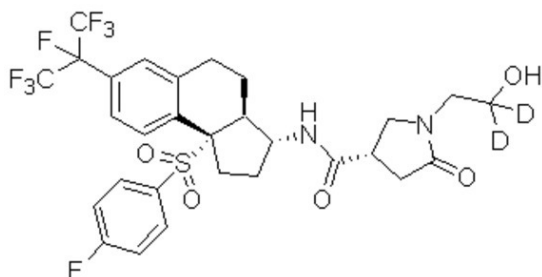


(3S)-N-(((3R,3aS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(実施例176; 30mg、0.048mmol)のDMF(0.5mL)溶液をCs₂CO₃(47.0mg、0.144mmol)および2-ブロモ酢酸エチル(16.0mg、0.096mmol)で処理した。混合物を75℃で3時間撹拌した。rtに冷却後、混合物をEtOAc(30mL)および水(20mL)に分配した。有機層を水(3×10mL)および塩水(15mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc-ヘキサン(0~100%の勾配)で溶出して、エチル2-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテートをベージュ色固体(20mg、59%収率)として得た。LCMS *m/z* 711.3 (M+)⁺; HPLC *t_R* 1.05分(方法A)。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.94 (br t, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.25 (dt, *J*=15.1, 7.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 4H)

【0303】

パートB：(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル-2,2-d₂)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

【化１４６】



エチル2-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[*a*]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)アセテート(20mg、0.028mmol)のTHF(0.5mL)およびDMF(0.5mL)中の溶液をNaBD₄(5.9mg、0.141mmol)で処理し、rtで一夜撹拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(1mL)で処理し、EtOAc(30mL)および水(20mL)に分配した。有機層を塩水で洗浄し(15mL)、乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC

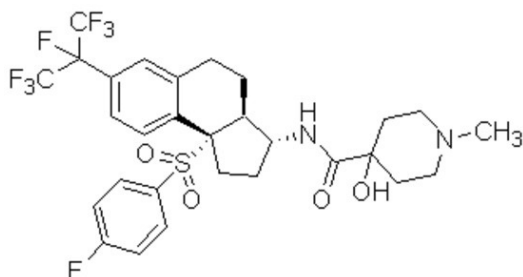
(方法F、勾配34～74%B、20分)で精製して、(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル-2,2-d₂)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(4.9mg、26%収率)を得た。LCMS m/z 671.3 (M+1)⁺; HPLC t_R 1.97分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 3.92 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.64 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.83 (br s, 1H), 1.24 (br d, J=10.4 Hz, 1H)

10

【0304】

実施例290

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド
【化147】



20

N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド(実施例195; 23.4mg、0.0365mmol)のDCM(1mL)溶液を37%ホルムアルデヒド水溶液(41μL、0.548mmol)で処理し、rtで攪拌した。1.5時間後、混合物をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(30.9mg、0.146mmol)で処理し、混合物をrtで2時間攪拌した。1滴の飽和Na₂CO₃水溶液を加え、混合物を濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配30～70%B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド(14.6mg、59%収率)を得た。LCMS m/z 655.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.85分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (br s, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 7H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 1H)

30

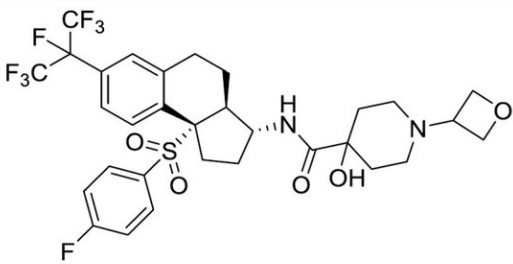
40

【0305】

表20の実施例化合物は、適切な実施例出発物質および適切なカルボニル化合物から、実施例290の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表 5 5】

表 2 0

実施例番号	構造	観察された LC	HPLC	HPLC
		MS m/z	t _R (分)	C 方法
2 9 1		6 9 7 . 2 (M+H) ⁺	1 . 8 5	C

10

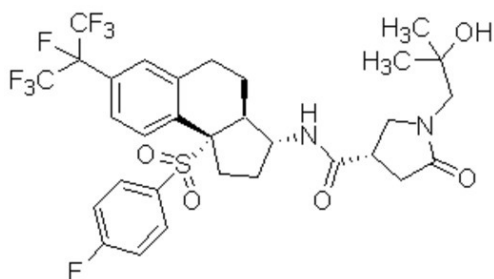
【 0 3 0 6 】

実施例 2 9 2

(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

【化 1 4 8】

20



(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(実施例 1 7 6 ; 2 5 mg、0.0 4 0 mmol)、Cs₂CO₃(1 3 . 0 mg、0.0 4 0 mmol)、IPA (0.8 mL)および 2,2-ジメチルオキシラン(2 8 . 9 mg、0.4 0 0 mmol)の混合物を、密封バイアル中、1 0 0 °Cで加熱した。1 時間後、混合物を r t に冷却し、分取 HPLC (方法 F、勾配 3 7 ~ 7 7 % B、2 0 分)で精製して、(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(8 . 8 mg、3 0 % 収率)を得た。LCMS m/z 697.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.05 分(方法 C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 - 9.70 (m, 1H), 8.38 - 8.21 (m, 1H), 7.46 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 4.60 (d, J=3.1 Hz, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21 - 2.95 (m, 4H), 2.8 3 (br s, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.23 (dt, J=6.7, 3.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.24 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 6H)

30

40

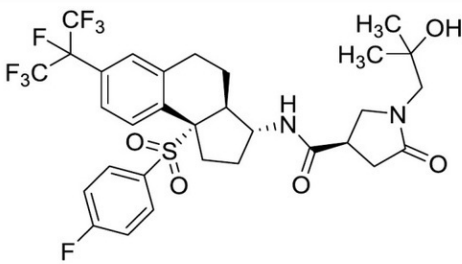
【 0 3 0 7 】

表 2 1 の実施例化合物は、適切な実施例出発物質および適切なカルボニル化合物から、実施例 2 9 2 の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

50

【表 5 6】

表 2 1

実施例番号	構造	観察された LCM S m/z	HPLC t _R (分)	HPLC C 方法
293		697.3 (M+H) ⁺	2.04	C

10

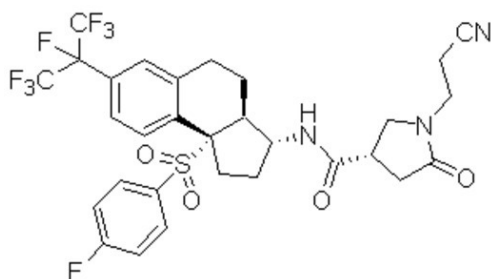
【0308】

実施例 294

(S)-1-(2-シアノエチル)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

【化 149】

20



(S)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(実施例 176; 15 mg、0.024 mmol)、Cs₂CO₃ (7.8 mg、0.024 mmol)、DMF (0.5 mL) および アクリロニトリル (2.6 mg、0.048 mmol) の混合物を、密封バイアル中、60℃で5時間加熱した。混合物を r t に冷却し、分取 HPLC (方法 E、勾配 37 ~ 77% B、20 分) で精製して、(S)-1-(2-シアノエチル)-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド (6.9 mg、42% 収率) を得た。LCMS m/z 678.3 (M+H)⁺; HPLC t_R 2.13 分 (方法 C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br d, J=7.0 Hz, 4H), 3.95 (br s, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.18 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.84 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.51 (br s, 5H), 2.24 (dt, J=6.7, 3.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.86 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 1.25 (br d, J=11.0 Hz, 1H)

30

40

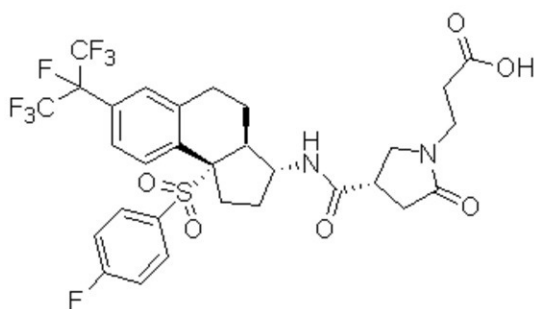
【0309】

実施例 295

3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸

50

【化150】

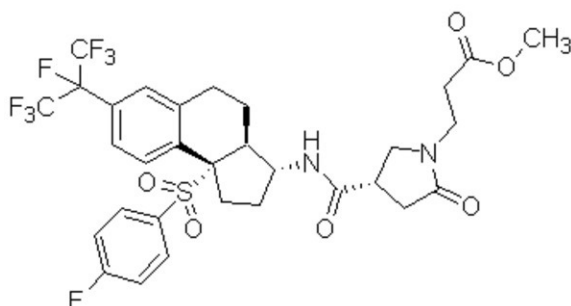


10

【0310】

工程A：メチル3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノエート

【化151】



20

(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(実施例176; 20mg、0.032mmol)、Cs₂CO₃(31.3mg、0.096mmol)、DMF(0.5mL)およびアクリル酸メチル(5.5mg、0.064mmol)の混合物を密封バイアルで、85℃で1時間加熱した。混合物をrtに冷却し、EtOAc(30mL)および水(10mL)に分配した。有機層を水(3×10mL)および塩水(15mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付し、MeOH-DCM(0~10%の勾配)で溶出して、メチル3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノエートを黄色固体(19mg、83%収率)として得た。LCMS m/z 711.3 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.02分(分析的HPLC方法A)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (s, 4H), 6.95 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 4.36 (br dd, J=7.9, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.68 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 3H), 2.64 (br d, J=2.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)

30

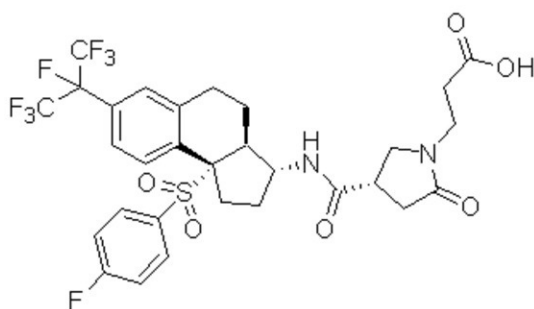
40

【0311】

工程B：3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸

50

【化 1 5 2】



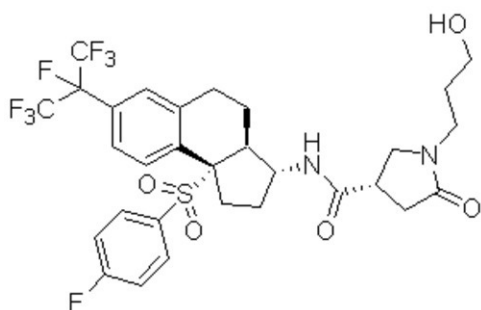
3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノエート(10mg、0.014mmol)、THF(0.5mL)、水(0.5mL)およびLiOH水和物(0.89mg、0.021mmol)の混合物をrtで5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(方法F、勾配35~75%B、20分)で精製して、3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸(5.4mg、55%収率)を得た。LCMS m/z 697.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.92分(方法C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.01 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.83 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 2.64 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.51 (br s, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.23 (br s, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.84 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 1.23 (br d, J=10.4 Hz, 1H)

【0312】

実施例 296

(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

【化 1 5 3】



メチル 3-((S)-4-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)カルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノエート(実施例 295、工程 A; 10mg、0.014mmol)のTHF(0.5mL)溶液をLiBH₄(THF中2.0M; 14μL、0.028mmol)で処理した。混合物をrtで2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(1mL)で処理し、EtOAc(20mL)および水(15mL)に分配した。有機層を水(10mL)および塩水(15mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配35~75%B、20分)で精製して、(S)-N-(((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)ス

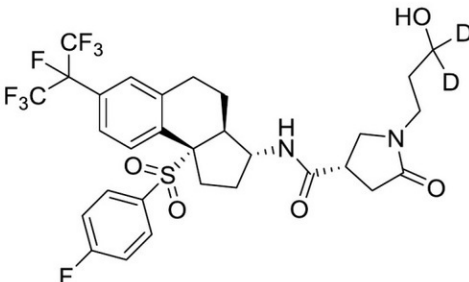
ルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－1－(3－ヒドロキシプロピル)－5－オキソピロリジン－3－カルボキサミド(5.0 mg、50%収率)を得た。LCMS m/z 683.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 2.92分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br d, $J=7.0$ Hz, 4H), 4.51 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.65 (br d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.85 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.59 (br t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.25 (br d, $J=10.7$ Hz, 1H)

【0313】

表22の実施例化合物は、適切な実施例出発物質から、実施例295および296の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表57】

表22

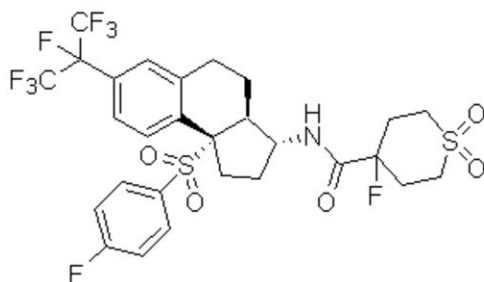
実施例番号	構造	観察されたLCMS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC方法
297		685.4 ($M+H$) ⁺	2.04	C

【0314】

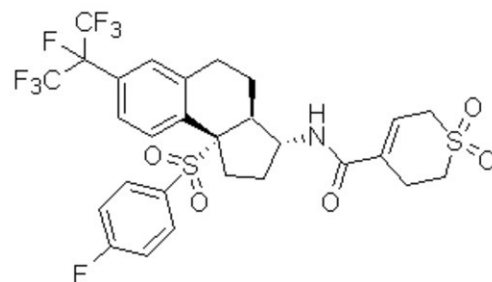
実施例298および299

4－フルオロ－N－((3R,3aS,9bS)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)テトラヒドロ－2H－チオピラン－4－カルボキサミド1,1－ジオキシドおよびN－((3R,3aS,9bS)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－イル)－3,6－ジヒドロ－2H－チオピラン－4－カルボキサミド1,1－ジオキシド

【化154】



実施例298



実施例299

実施例118の方法に従い、(3R,3aS,9bS)－9b－((4－フルオロフェニル)スルホニル)－7－(ペルフルオロプロパン－2－イル)－2,3,3a,4,5,9b－ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ナフタレン－3－アミントリフルオロ酢酸塩(実施例114ト

リフルオロ酢酸塩；39.5 mg、0.063 mmol)をN-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(実施例123)に変換した。精製することなく、粗製物質をDCM(3 mL)に溶解し、DAST(42 μ L、0.315 mmol)で処理した。混合物をrtで30分攪拌し、次いで冷凍庫に一夜静置した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(1.5 mL)で処理し、EtOAc(2 $\times$ 1 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物を分取HPLC(方法E、勾配53~78% B、25分；次いで方法F、勾配40~80% B、19分)で精製して、4-フル

10

オロ-N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(実施例298；2.5 mg、6%収率)を得た。LCMS m/z 692.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.24分(方法B)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.20 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.23 (m, J=19.5 Hz, 8H), 2.04 - 1.83 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 2H)

また、N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(実施例299；5.5 mg、13%収率)を得た。LCMS m/z 672.1 (M+H)⁺；HPLC t_R 2.09分(方法C)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.39 - 7.22 (m, 5H), 6.44 (br s, 1H), 3.99 (quin, J=7.7 Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H)

20

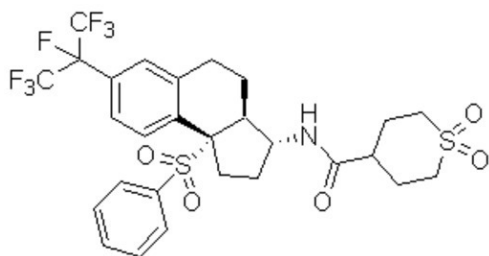
【0315】

実施例300

N-((3R,3aS,9bS)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-9b-(フェニルスルホニル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド

30

【化155】



N-((3R,3aS,9bS)-9b-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(ペルフルオロプロパン-2-イル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(実施例149；60 mg、0.089 mmol)のTHF(3 mL)溶液を氷水浴上で攪拌し、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ニッケル(II)クロライド(6.2 mg、8.9 μ mol)、次いでリチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムハイドライド(THF中1.0 M；891 μ L、0.891 mmol)で処理した。混合物を攪拌しながら65℃で16時間加熱し、次いでrtに冷却した。混合物を濾過し、濾液を1 M HCl水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を分取HPLC(方法E、勾配54~78% B、20分)で精製して、N-((3R,3aS,9bS)-7-(ペルフルオロプロ

40

50

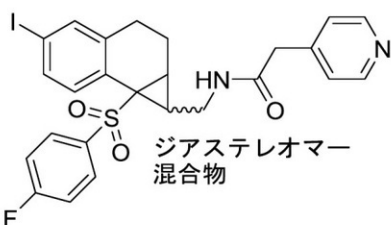
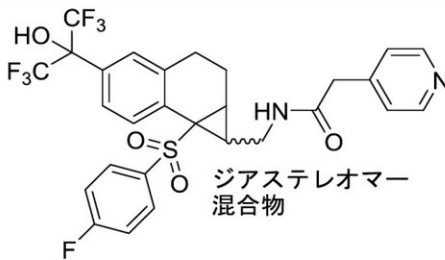
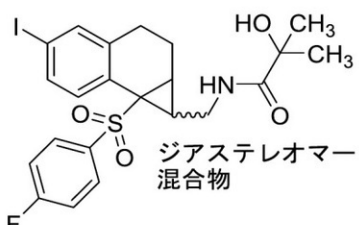
ロパン-2-イル)-9b-(フェニルスルホニル)-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-3-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(2.4 mg、4%収率)を得た。LCMS m/z 556.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.05分(方法A)

【0316】

表23の実施例化合物は、適切なカルボン酸およびアミン出発物質から、実施例1の化合物の製造に使用した方法または類似方法を使用して製造した。

【表58】

表23

実施例番号	構造	観察されたLCMS m/z	HPLC t_R (分)	HPLC方法
301	 ジアステレオマー混合物	577.0 ($M+H$) ⁺	0.80	A
302	 ジアステレオマー混合物	617.1 ($M+H$) ⁺	0.79	A
303	 ジアステレオマー混合物	576.9 ($M+H$) ⁺	0.80、 0.82	A
304	 ジアステレオマー混合物	544.1 ($M+H$) ⁺	0.94	A

【0317】

一般的RORγ Gal4レポーターアッセイ

RORγへの潜在的リガンドの逆アゴニスト活性を、Jurkat細胞におけるGal4-ルシフェラーゼレポーターアッセイのルミネセンスの阻害により測定した。

RORγ受容体を安定に発現するJurkat細胞であるJurkat pEx/Gal/hRORγ CLBD/HYG pG5luc/blastを、0.1% BSA、100×HEPES (Gibco 15360-080)、100 mM ピルビン酸ナトリウム (Gibco 11360-040)、50 mg/mL ハイグロマイシン B (Invitrogen 10687-010) および 10 mg/mL プラストサイジン (Invitrogen R210-01) を含むアッセイ緩衝液 RPMI 1640 (Gibco 11875-085 1L) 中、10,000細胞／

10

20

30

40

50

ウェル濃度で384ウェル固形白色細胞培養プレート(Perkin Elmer #6007899)に播種した。3倍連続希釈で、最終濃度40 μ M~0.67 nM範囲の100 nLの試験化合物を細胞に加え、次いで一夜インキュベートした。

翌日、細胞を10 μ LのSteady-Glo Luciferase Assay System(Promega Cat. No. E Z550)で溶解し、直ぐに分析した。IC₅₀値を決定した。IC₅₀値は、ルシフェラーゼ活性を50%減少させるのに必要な試験化合物濃度として定義し、標準化データを適合させるための4パラメータロジスティック方程式を使用して計算した。

【0318】

ROR γ Gal4レポーターアッセイにおける本発明の化合物のIC₅₀値を次に提供する。

10

20

30

40

50

【表 5 9】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
1	2.8 4 5
2	1.7 8 8
3	0.0 2 6
4	0.0 1 9
5	2.9 1 4
6	1.5 4 5
7	3.3 3 7
8	0.0 0 7
9	1.9 1 9
1 0	0.0 6 1
1 1	0.0 3 4
1 2	0.0 3 1
1 3	0.0 3 3
1 4	0.0 1 7
1 5	0.0 1 7
1 6	0.0 1 2
1 7	0.0 6 1
1 8	0.2 5 0
1 9	0.0 8 2
2 0	0.0 7 0
2 1	0.0 4 3
2 2	0.0 3 9
2 3	0.0 1 3
2 4	0.0 4 7
2 5	0.0 2 1
2 6	0.0 8 2
2 7	0.0 4 8

10

20

30

40

50

【表 6 0】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
2 8	0.0 0 9
2 9	0.0 1 4
3 0	0.0 0 5
3 1	0.0 1 4
3 2	0.0 1 9
3 3	0.0 2 5
3 4	0.0 0 8
3 5	0.0 0 8
3 6	0.0 1 1
3 7	0.0 1 3
3 8	0.0 2 0
3 9	0.0 1 9
4 0	0.0 1 4
4 1	0.0 3 4
4 2	0.0 3 4
4 3	0.1 8 1
4 4	0.0 2 6
4 5	0.0 4 4
4 6	0.0 3 3
4 7	0.0 2 7
4 8	0.3 9 4
4 9	0.0 2 3
5 0	0.0 1 0
5 1	0.0 0 4
5 2	0.0 1 2
5 3	0.0 0 4
5 4	0.0 0 3

10

20

30

40

【0 3 1 9】

50

【表 6 1】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
5 5	0.0 0 5
5 6	0.0 0 8
5 7	0.0 1 0
5 8	0.0 0 6
5 9	0.0 1 6
6 0	0.0 0 7
6 1	0.0 1 0
6 2	0.0 0 9
6 3	0.0 2 1
6 4	0.0 3 7
6 5	0.0 1 3
6 6	0.0 1 5
6 7	0.0 7 3
6 8	0.0 0 9
6 9	0.0 0 6
7 0	0.0 0 6
7 1	0.0 0 4
7 2	0.0 0 4
7 3	0.0 0 9
7 4	0.0 4 3
7 5	0.0 3 3
7 6	0.0 0 1
7 7	0.0 0 4
7 8	0.4 9 3
7 9	0.2 7 2
8 0	0.4 2 1
8 1	3.4 3 5

10

20

30

40

50

【表 6 2】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
8 2	0.0 1 8
8 3	0.0 0 9
8 4	0.0 0 5
8 5	0.0 1 4
8 6	0.0 3 3
8 7	0.0 2 9
8 8	0.0 3 7
8 9	0.0 2 5
9 0	0.0 4 8
9 1	0.0 4 0
9 2	0.0 4 1
9 3	0.0 2 7
9 4	0.4 1 9
9 5	0.0 2 6
9 6	0.0 1 3
9 7	0.0 1 8
9 8	0.0 2 2
9 9	0.0 1 4
1 0 0	0.0 5 3
1 0 1	0.0 0 7
1 0 2	0.0 3 3
1 0 3	0.0 3 1
1 0 4	1.0 2 4
1 0 5	0.0 4 2
1 0 6	0.1 8 8
1 0 7	0.0 8 8
1 0 8	0.1 3 0

10

20

30

40

【0 3 2 0】

50

【表 6 3】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
1 0 9	0.1 3 8
1 1 0	0.1 0 1
1 1 1	0.4 4 5
1 1 2	0.2 1 2
1 1 3	0.1 2 8
1 1 4	0.4 2 1
1 1 5	0.5 6 1
1 1 6	2.5 1 9
1 1 7	2.5 5 6
1 1 8	0.0 2 1
1 1 9	0.0 0 9
1 2 0	0.0 0 5
1 2 1	0.7 7 6
1 2 2	0.0 0 5
1 2 3	0.0 0 2
1 2 4	0.0 0 7
1 2 5	0.0 1 5
1 2 6	0.0 2 4
1 2 7	0.0 1 9
1 2 8	0.5 3 3
1 2 9	3.7 0 7
1 3 0	0.0 1 3
1 3 1	0.0 0 7
1 3 2	0.0 0 5
1 3 3	0.0 0 9
1 3 4	0.0 0 6
1 3 5	0.0 0 6

10

20

30

40

50

【表 6 4】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
1 3 6	0.0 0 7
1 3 7	0.0 0 6
1 3 8	0.0 0 9
1 3 9	0.0 2 4
1 4 0	0.1 8 4
1 4 1	0.0 0 7
1 4 2	0.2 6 1
1 4 3	0.0 3 4
1 4 4	0.0 4 0
1 4 5	0.0 1 1
1 4 6	0.0 1 3
1 4 7	0.0 0 9
1 4 8	0.0 1 0
1 4 9	0.0 0 9
1 5 0	0.0 0 9
1 5 1	0.0 1 0
1 5 2	0.0 0 4
1 5 3	0.0 6 8
1 5 4	0.0 0 4
1 5 5	0.0 0 1
1 5 6	0.0 0 4
1 5 7	0.0 1 3
1 5 8	0.0 1 4
1 5 9	0.0 0 3
1 6 0	0.0 0 8
1 6 1	0.0 1 6
1 6 2	0.0 2 2

10

20

30

40

【0 3 2 1】

50

【表 6 5】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
1 6 3	0.0 0 8
1 6 4	0.0 0 2
1 6 5	0.0 0 6
1 6 6	0.0 0 6
1 6 7	0.0 0 7
1 6 8	0.0 2 8
1 6 9	0.0 1 2
1 7 0	0.0 0 2
1 7 1	0.0 0 9
1 7 2	0.0 1 5
1 7 3	0.0 0 9
1 7 4	0.0 0 5
1 7 5	0.0 0 4
1 7 6	0.0 0 8
1 7 7	0.0 1 1
1 7 8	0.0 0 9
1 7 9	0.0 0 7
1 8 0	0.0 0 8
1 8 1	0.0 0 3
1 8 2	0.0 0 3
1 8 3	0.0 0 6
1 8 4	0.0 0 3
1 8 5	0.0 0 5
1 8 6	0.0 0 2
1 8 7	0.0 2 7
1 8 8	0.0 0 9
1 8 9	0.0 0 9

10

20

30

40

50

【表 6 6】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
190	0.023
191	0.054
192	0.024
193	0.097
194	0.032
195	0.026
196	0.048
197	0.030
198	0.017
199	0.018
200	0.063
201	0.007
202	0.009
203	0.003
204	0.009
205	0.003
206	0.004
207	0.012
208	0.016
209	0.166
210	0.107
211	0.204
212	0.160
213	0.075
214	0.042
215	0.008
216	3.000

10

20

30

40

【0322】

50

【表 6 7】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
2 1 7	0.0 8 2
2 1 8	0.1 1 3
2 1 9	0.0 7 0
2 2 0	0.6 1 0
2 2 1	0.0 4 5
2 2 2	0.0 2 6
2 2 3	0.0 0 6
2 2 4	0.1 5 8
2 2 5	0.1 3 2
2 2 6	0.2 2 2
2 2 7	0.0 0 6
2 2 8	0.0 1 3
2 2 9	0.0 0 5
2 3 0	0.0 3 5
2 3 1	0.0 6 5
2 3 2	0.0 1 7
2 3 3	0.0 0 2
2 3 4	0.0 0 2
2 3 5	0.0 0 9
2 3 6	0.0 0 4
2 3 7	0.0 0 3
2 3 8	0.0 0 6
2 3 9	0.1 2 8
2 4 0	0.0 0 9
2 4 1	0.0 5 1
2 4 2	0.0 3 5
2 4 3	0.0 7 0

10

20

30

40

50

【表 6 8】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
2 4 4	0.0 0 7
2 4 5	0.0 0 2
2 4 6	0.0 3 7
2 4 7	0.7 6 7
2 4 8	0.0 7 3
2 4 9	0.0 7 9
2 5 0	0.0 1 1
2 5 1	0.0 1 4
2 5 2	0.1 5 9
2 5 3	0.0 1 9
2 5 4	0.0 0 7
2 5 5	0.0 0 9
2 5 6	0.0 0 4
2 5 7	0.0 2 7
2 5 8	0.3 4 4
2 5 9	0.3 1 2
2 6 0	0.0 8 3
2 6 1	0.0 3 4
2 6 2	0.0 8 7
2 6 3	0.0 2 2
2 6 4	0.0 8 2
2 6 5	0.0 1 6
2 6 6	0.0 0 3
2 6 7	0.0 1 5
2 6 8	0.0 2 1
2 6 9	0.0 0 9
2 7 0	0.0 0 4

10

20

30

40

【0 3 2 3】

50

【表 6 9】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
2 7 1	0.0 4 5
2 7 2	0.0 2 7
2 7 3	0.0 2 6
2 7 4	0.0 6 2
2 7 5	0.0 6 5
2 7 6	0.0 5 2
2 7 7	0.0 0 6
2 7 8	0.0 0 7
2 7 9	0.0 1 9
2 8 0	0.0 2 2
2 8 1	0.0 5 8
2 8 2	0.0 1 8
2 8 3	0.0 0 6
2 8 4	0.2 3 4
2 8 5	0.0 6 0
2 8 6	0.0 0 3
2 8 7	0.0 1 5
2 8 8	0.0 0 3
2 8 9	0.0 0 8
2 9 0	0.0 1 2
2 9 1	0.0 0 2
2 9 2	0.0 1 1
2 9 3	0.0 1 0
2 9 4	0.0 0 4
2 9 5	0.1 4 6
2 9 6	0.0 0 4
2 9 7	0.0 0 3

10

20

30

40

50

【表 7 0】

実施例番号	ROR γ Gal 4、 IC ₅₀ (μ m)
2 9 8	0.0 0 7
2 9 9	0.0 0 5
3 0 0	0.0 1 7
3 0 1	6.5 3 1
3 0 2	0.1 5 1
3 0 3	0.1 5 3
3 0 4	7.0 2 5

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 K	31/17 (2006.01)	A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/382 (2006.01)	A 6 1 K	31/382	
A 6 1 K	31/397 (2006.01)	A 6 1 K	31/397	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/4152 (2006.01)	A 6 1 K	31/4152	
A 6 1 K	31/4162 (2006.01)	A 6 1 K	31/4162	
A 6 1 K	31/417 (2006.01)	A 6 1 K	31/417	
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4409 (2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/4412 (2006.01)	A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 C	317/36 (2006.01)	C 0 7 C	317/36	
C 0 7 C	317/40 (2006.01)	C 0 7 C	317/40	
C 0 7 C	317/42 (2006.01)	C 0 7 C	317/42	
C 0 7 D	205/02 (2006.01)	C 0 7 D	205/02	
C 0 7 D	205/08 (2006.01)	C 0 7 D	205/08	1 0 1
C 0 7 D	207/09 (2006.01)	C 0 7 D	207/09	
C 0 7 D	207/10 (2006.01)	C 0 7 D	207/10	
C 0 7 D	207/12 (2006.01)	C 0 7 D	207/12	
C 0 7 D	207/16 (2006.01)	C 0 7 D	207/16	
C 0 7 D	207/277 (2006.01)	C 0 7 D	207/277	
C 0 7 D	211/48 (2006.01)	C 0 7 D	211/48	
C 0 7 D	211/78 (2006.01)	C 0 7 D	211/78	
C 0 7 D	211/90 (2006.01)	C 0 7 D	211/90	
C 0 7 D	211/96 (2006.01)	C 0 7 D	211/96	
C 0 7 D	213/40 (2006.01)	C 0 7 D	213/40	
C 0 7 D	213/56 (2006.01)	C 0 7 D	213/56	

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/36 (2006.01)	C 0 7 D 215/36	
C 0 7 D 231/06 (2006.01)	C 0 7 D 231/06	
C 0 7 D 231/18 (2006.01)	C 0 7 D 231/18	
C 0 7 D 233/64 (2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 6
C 0 7 D 233/76 (2006.01)	C 0 7 D 233/76	
C 0 7 D 233/90 (2006.01)	C 0 7 D 233/90	A
C 0 7 D 239/28 (2006.01)	C 0 7 D 239/28	
C 0 7 D 241/18 (2006.01)	C 0 7 D 241/18	
C 0 7 D 249/12 (2006.01)	C 0 7 D 249/12	5 0 9
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	P
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 263/22 (2006.01)	C 0 7 D 263/22	
C 0 7 D 285/06 (2006.01)	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 295/15 (2006.01)	C 0 7 D 295/15	
C 0 7 D 295/185 (2006.01)	C 0 7 D 295/185	
C 0 7 D 305/08 (2006.01)	C 0 7 D 305/08	
C 0 7 D 307/22 (2006.01)	C 0 7 D 307/22	
C 0 7 D 309/10 (2006.01)	C 0 7 D 309/10	
C 0 7 D 333/48 (2006.01)	C 0 7 D 333/48	
C 0 7 D 335/02 (2006.01)	C 0 7 D 335/02	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 H
C 0 7 F 9/09 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	C 0 7 F 9/09	U
C 0 7 C 317/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/54	
C 0 7 D 211/00 (2006.01)	C 0 7 C 317/44	
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 211/00	
C 0 7 D 279/12 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	
	C 0 7 D 279/12	

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ダヴィド・マルクー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ミラ・ボードワン・ベルトラン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 マイケル・ジー・ヤン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジーリィ・シャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ハイ・ユン・シャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・

-
- ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 イェヘン・ジュー
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 キャロリン・エイ・ウェイゲルト
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 ダグラス・ジー・バット
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
審査官 鳥居 福代
(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 4 5 9 5 (WO, A 2)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 1 1 8 5 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 8 9 8 0 (WO, A 2)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 5 2 1 1 (WO, A 2)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 0 3 5 0 8 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 0 3 5 0 9 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 0 3 5 1 0 (WO, A 1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 C 3 1 7 / 0 0
C 0 7 D 2 0 5 / 0 0 - 4 7 1 / 0 0
C 0 7 F 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 3 7 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)