

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-512931

(P2024-512931A)

(43)公表日 令和6年3月21日(2024.3.21)

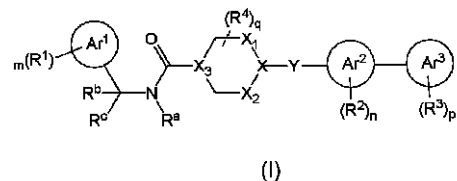
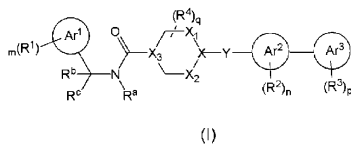
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全142頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-556737(P2023-556737)	(71)出願人	522450163
(86)(22)出願日	令和4年3月17日(2022.3.17)		シロナックス リミテッド.
(85)翻訳文提出日	令和5年11月8日(2023.11.8)		英国領ケイマン諸島, K Y 1-1 1 0
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/081544		4, グランド ケイマン, ピー・オー
(87)国際公開番号	WO2022/194259		・ボックス 2 5 4 7, ライム ツリー
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)		ベイ アベニュー 2 3, ガバナーズ ス
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/081514		クエア, サータス チェインバーズ,
(32)優先日	令和3年3月18日(2021.3.18)		スイート # 5-2 0 4, オフィス オブ
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		サータス インコーポレーションズ (ケ
			イマン) リミテッド
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100099759
			弁理士 青木 篤
		(74)代理人	100123582
			弁理士 三橋 真二
		(74)代理人	100117019
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 受容体相互作用タンパク質 1 阻害剤、その調製、及び使用

(57)【要約】

本発明は、式 I の化合物、それを含む組成物、並びに様々な疾患及び病態（受容体相互作用タンパク質 1 (R I P 1) シグナル伝達によって媒介される疾患及び病態を含む）の治療における使用を含む、それを使用する方法を提供する。



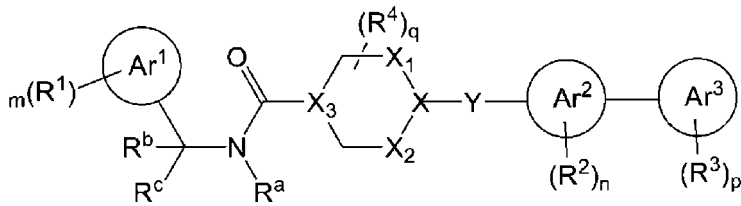
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式 I :

【化 1】



10

式 I

〔式中、

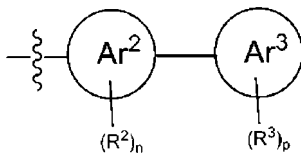
X は、C 又は N であり；

X が N である場合、X₁ 及び X₂ は C であり；X が C である場合、X₁ 及び X₂ は存在せず；

X が C である場合、Y は O であり、又は X が N である場合、Y は存在せず；

X₃ は、C 又は N であり；ここで、C の原子価は、水素原子及び／又は R⁴ で満たされ；R^a は、水素、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₆ シクロアルキル、又は -OH であり；R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、C₁～C₄ アルキル、又は C₁～C₄ ヘテロアルキルであり；Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆ カルボシクリル、5～6 員ヘテロアリール、又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；ただし、

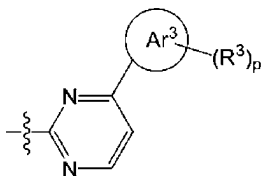
【化 2】



30

が

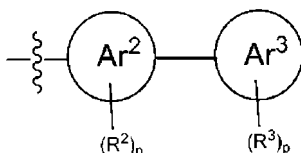
【化 3】

である場合、Ar¹ はフラニルであることはできず；X が C であり、Y が O である場合、Ar² 及び Ar³ は、各々独立して、フェニル、C₅～C₆ カルボシクリル、5～6 員ヘテロアリール、又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；

40

X が N であり、Y が存在しない場合、

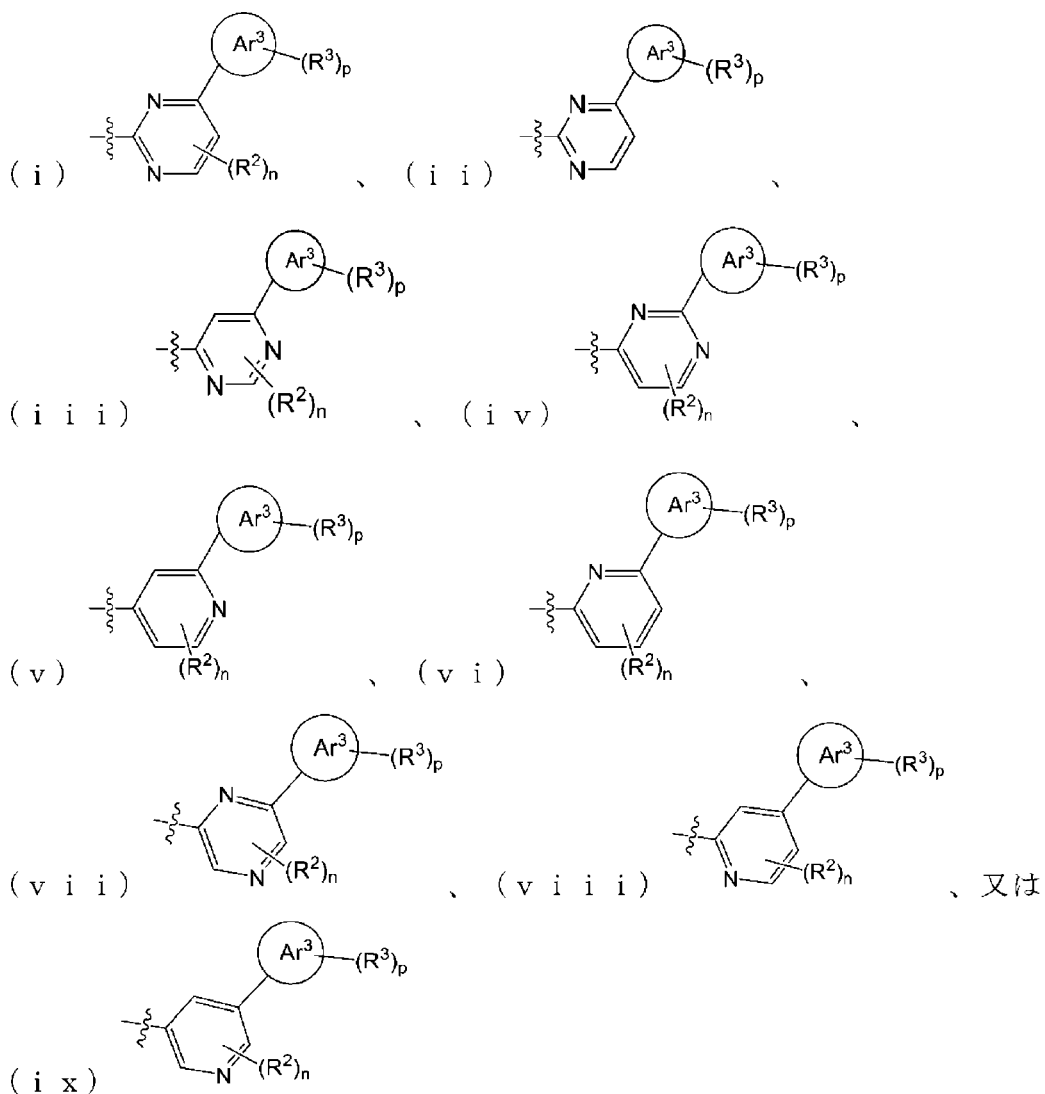
【化 4】



は：

50

【化 5】

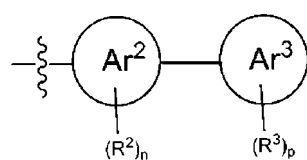


であり；

ここで、

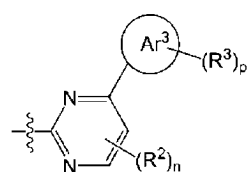
(i)

【化 6】



が

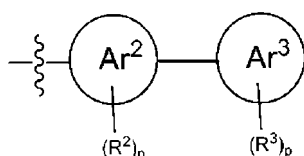
【化 7】



である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、5～6員ヘテロシクリルであるか、又は存在せず；

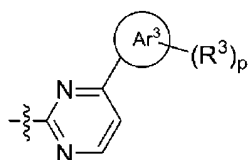
(ii)

【化 8】



が

【化 9】

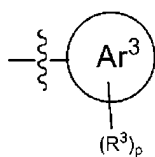


10

である場合：

Ar¹ は、フラニルであることができず；Ar³ は、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

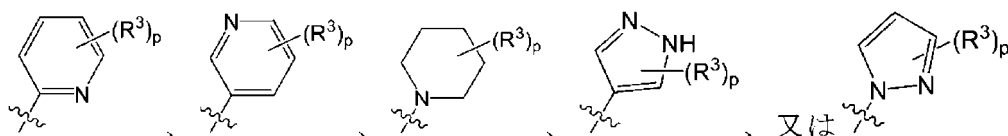
【化 10】



20

は、

【化 11】

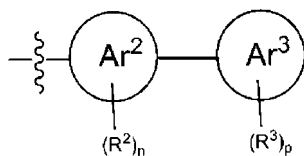


30

であることはできず；

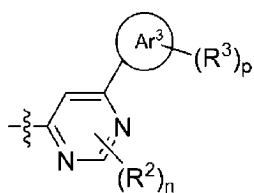
(i i i)

【化 12】



が

【化 13】

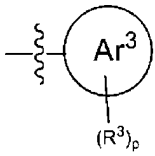


40

である場合、

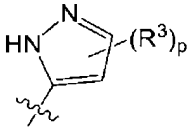
50

【化 1 4】



は

【化 1 5】

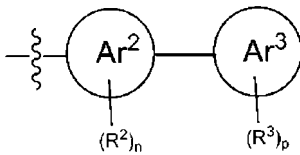


10

であり；

(i v)

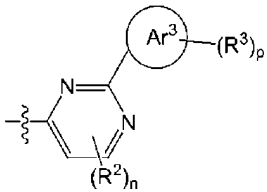
【化 1 6】



20

が

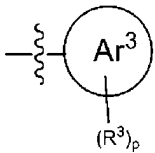
【化 1 7】



である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

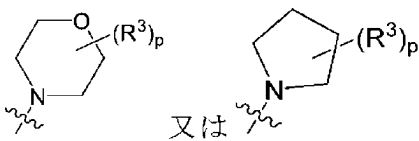
30

【化 1 8】



は、

【化 1 9】



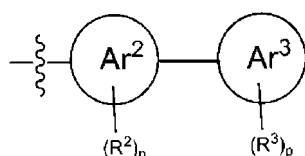
40

であることはできず；

(v)

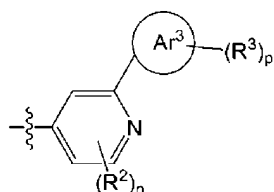
50

【化 2 0】



が

【化 2 1】

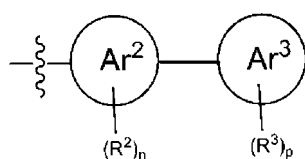


10

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(v i)

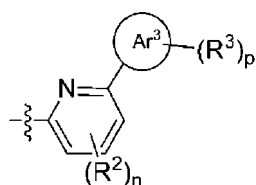
【化 2 2】



20

が

【化 2 3】

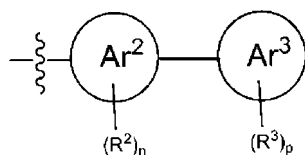


30

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(v i i)

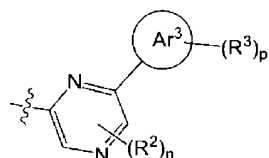
【化 2 4】



40

が

【化 2 5】

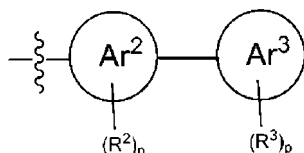


である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(v i i i)

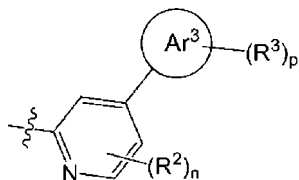
50

【化 2 6】



が

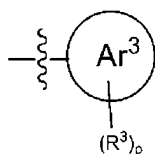
【化 2 7】



10

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

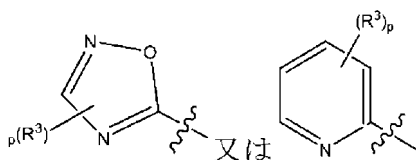
【化 2 8】



20

は、

【化 2 9】

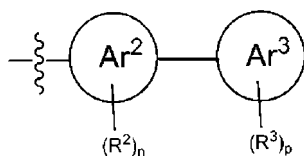


であることはできず；

30

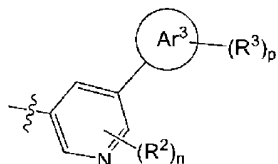
(i x)

【化 3 0】



が

【化 3 1】



40

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アル
コキシ、

50

$-C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、
 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、
 $-NR^pC(=O)R^s$ 、 $-NR^pC(=O)OR^s$ 、 $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ 、
 $-NR^pS(=O)_wR^s$ 、 $-OR^s$ 、 $-OC(=O)R^s$ 、 $-OC(=O)OR^s$ 、
 $-OC(=O)NR^pR^q$ 、 $-S(=O)_wR^s$ 、及び $-S(=O)_wNR^pR^q$ から選
 択され；ここで、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つの前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シ
 クロアルキル、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び前記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(=O)$
 ($C_1 \sim C_6$ アルキル)の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、並びに $-C(=O)(C_3 \sim C_6 \text{ シ
 クロアルキル})$ の前記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、各々、ハロゲン、シアノ、 $-C(=$
 $O)R^s$ 、 $-C(=O)OR^s$ 、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-NR^pC(=$
 $O)R^s$ 、 $-NR^pC(=O)OR^s$ 、 $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ 、 $-NR^pS(=$
 $O)_wR^s$ 、 $-OR^s$ 、 $-OC(=O)R^s$ 、 $-OC(=O)OR^s$ 、 $-OC(=O)$
 NR^pR^q 、 $-S(=O)_wR^s$ 、及び $-S(=O)_wNR^pR^q$ から選択される1～3
 個の基で任意選択的に置換されており；

10

R^p 、 R^q 、及び R^r は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキ
 ルから選択され；ここで、

R^p 、 R^q 、及び R^r のいずれか1つの前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、シアノ
 、及び $-OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^s は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；
 ここで、

20

R^s のいずれか1つの前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び $-OH$ から
 選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

w は、1及び2から選択される整数であり；

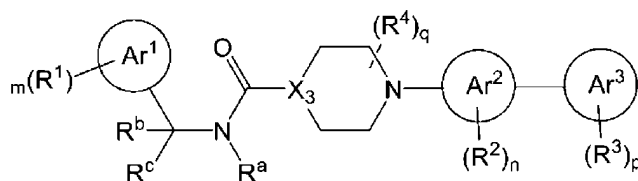
m 、 n 、 p 、及び q は、各々、0、1、2、及び3から独立して選択される整数である
]の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又
 は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記化合物が、以下の構造式 I I a：

【化32】

30



式 I I a

の化合物である、請求項1に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記
 互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

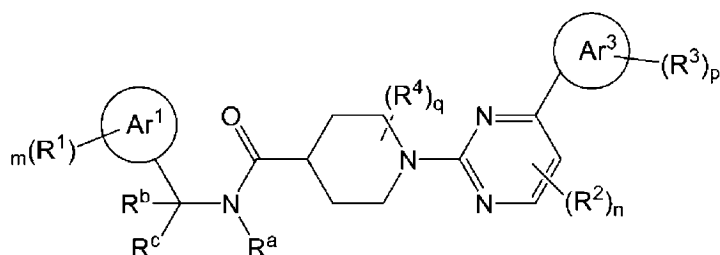
【請求項3】

40

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 1：

50

【化 3 3】



式 I I I a - 1

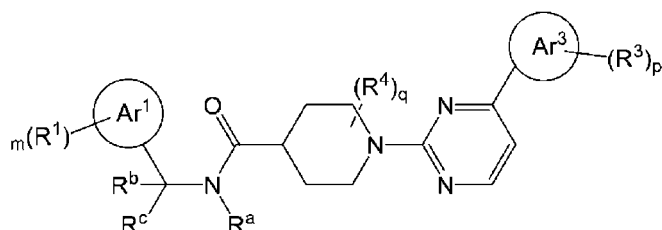
10

【式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルである】の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 2 :

【化 3 4】



20

式 I I I a - 2

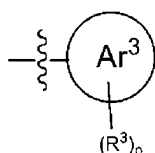
【式中、

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；ただし、 Ar^1 は、フラニルであることはできず；

30

Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；ただし、

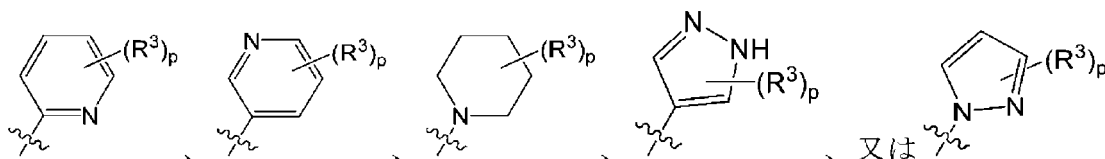
【化 3 5】



は、

【化 3 6】

40



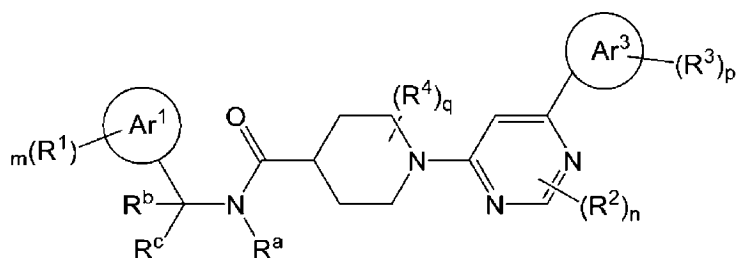
であることはできない】の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 3 :

50

【化 3 7】



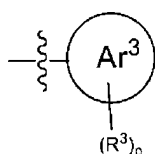
式 I I I a - 3

10

〔式中、

Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

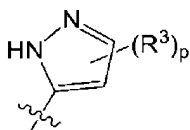
【化 3 8】



20

は、

【化 3 9】



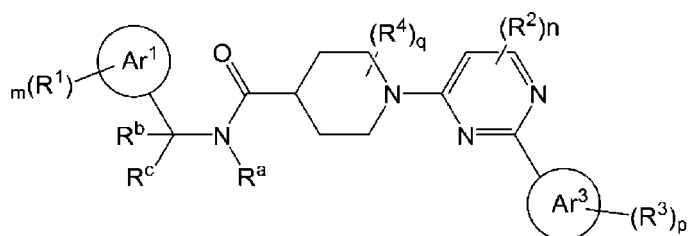
である〕の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

30

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 4：

【化 4 0】



式 I I I a - 4

40

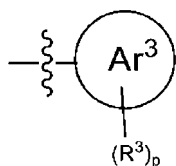
〔式中、

Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

Ar³ は、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

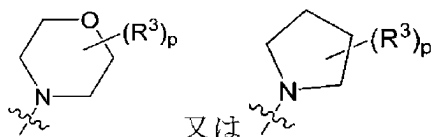
50

【化 4 1】



は、

【化 4 2】



10

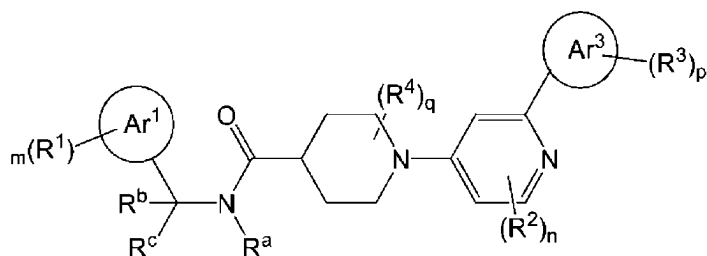
であることはできない] の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 5 :

【化 4 3】

20



式 I I I a - 5

30

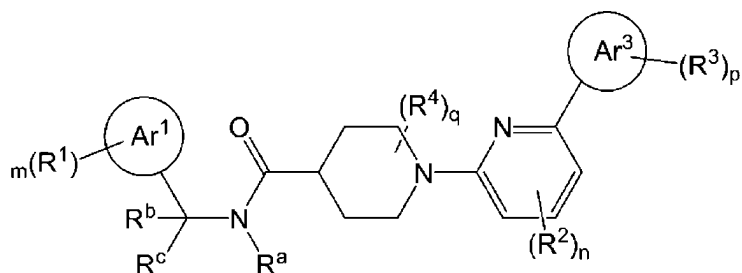
[式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルである] の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 6 :

【化 4 4】

40



式 I I I a - 6

50

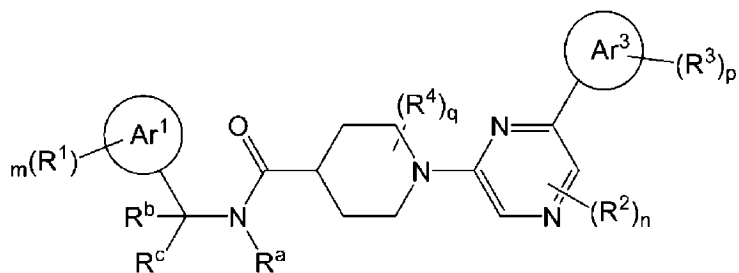
[式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルである] の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素

化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 7 :

【化 4 5】



10

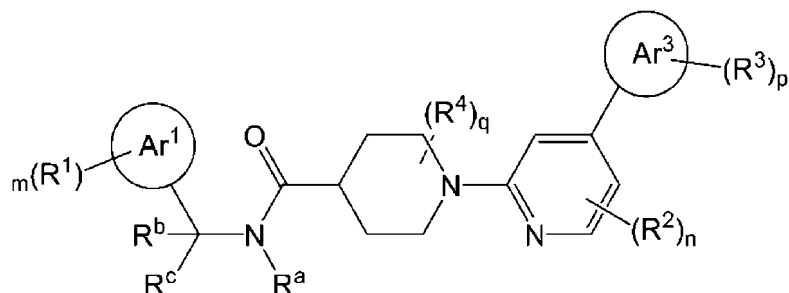
式 I I I a - 7

【式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルである】の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 8 :

【化 4 6】



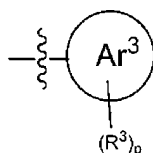
20

式 I I I a - 8

【式中、 Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；

Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；ただし、

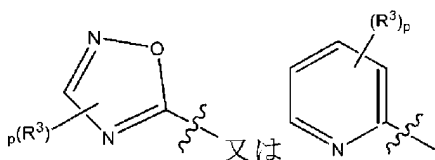
【化 4 7】



40

は、

【化 4 8】



であることはできない】の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に

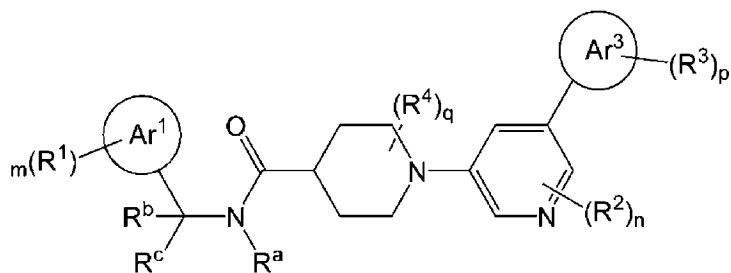
50

許容される塩。

【請求項 1 1】

前記化合物が、以下の構造式 I I I a - 9 :

【化 4 9】



10

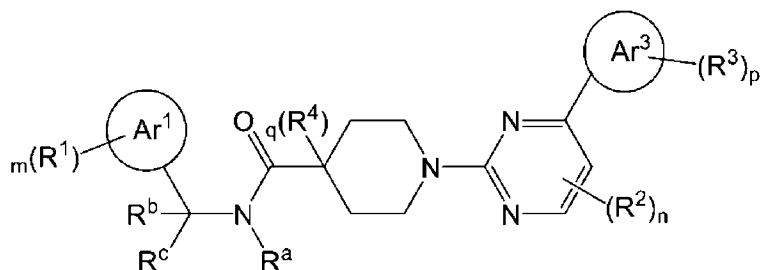
式 I I I a - 9

【式中、Ar¹及びAr³は、各々独立して、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルである】の化合物である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 1 :

【化 5 0】



20

式 I V a - 1

【式中、

R^aは、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されているC₁～C₂アルキル、又は-OHであり；

Ar¹は、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar³は、5～6員ヘテロアリール又は5～6員ヘテロシクリルであり；

R^b及びR^cは、各々独立して、水素、重水素、C₁～C₂アルキル、又はC₁～C₂ヘテロアルキルであり；ここで、R^b及びR^cの前記C₁～C₂アルキル並びにR^b及びR^cの前記C₁～C₂ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

40

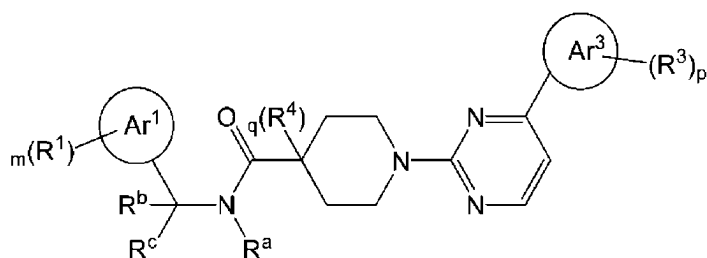
qは、0及び1から選択される整数である】の化合物である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 2 :

50

【化 5 1】



式 I V a - 2

10

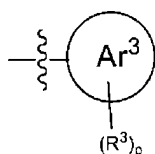
【式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリールであり；ただし、

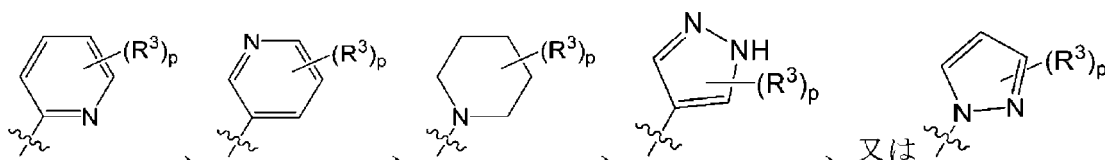
【化 5 2】



20

は、

【化 5 3】



30

であることはできず；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

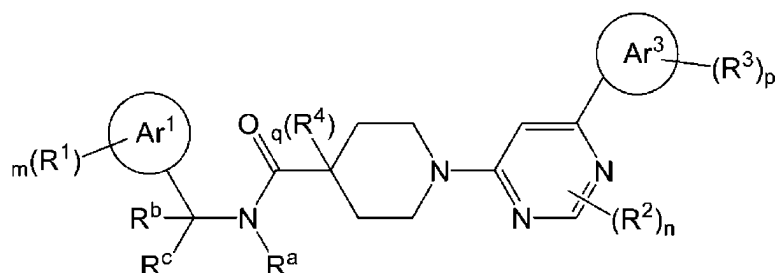
q は、0 及び 1 から選択される整数である」の化合物である、請求項 1、2、及び 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 3：

40

【化 5 4】



式 I V a - 3

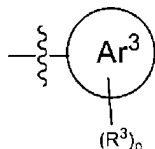
50

〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

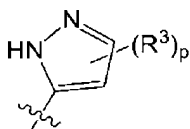
〔化55〕



10

は

〔化56〕



であり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

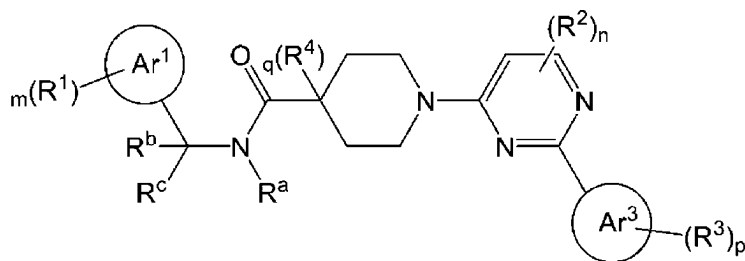
20

q は、0及び1から選択される整数である〕の化合物である、請求項1、2、及び5のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

〔請求項15〕

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 4：

〔化57〕



30

式 I V a - 4

〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

40

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

q は、0及び1から選択される整数である〕の化合物である、請求項1、2、及び6の

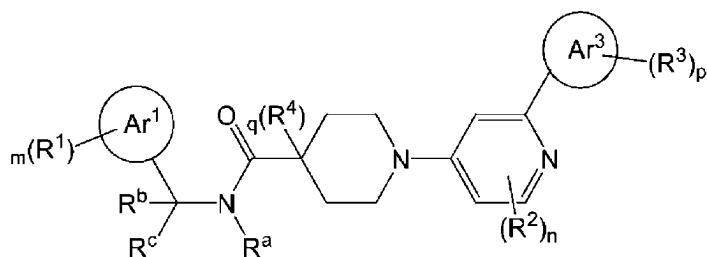
50

いずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 5 :

【化 58】



10

式 I V a - 5

【式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

20

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5若しくは6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

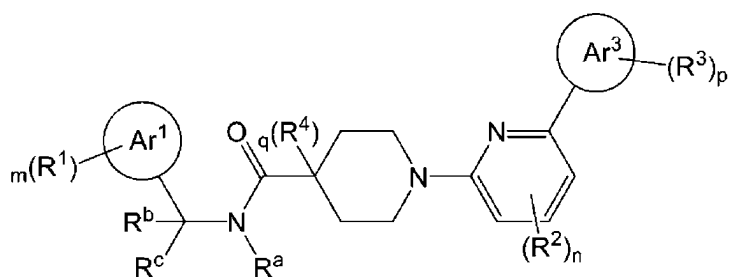
q は、0及び1から選択される整数である」の化合物である、請求項1、2、及び7のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 6 :

30

【化 59】



式 I V a - 6

40

【式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5若しくは6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選

50

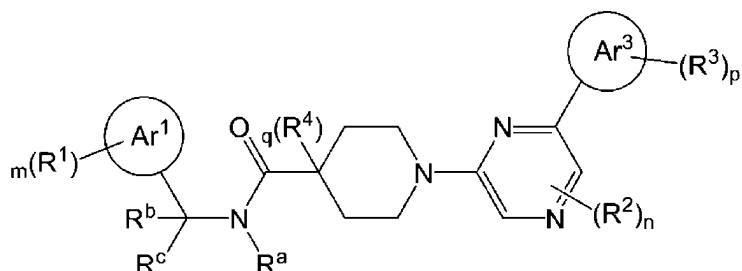
択的に置換されており；

q は、0 及び 1 から選択される整数である」の化合物である、請求項 1、2、及び 8 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 7：

【化 60】



10

式 I V a - 7

【式中、

R^a は、水素、1～3 個の重水素原子で任意選択的に置換されている C₁～C₂ アルキル、又は -OH であり；

20

Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆ カルボシクリル、又は 5～6 員ヘテロアリールであり；

Ar³ は、5～6 員ヘテロアリール又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、C₁～C₂ アルキル、又は C₁～C₂ ヘテロアルキルであり；ここで、R^b 及び R^c の前記 C₁～C₂ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 C₁～C₂ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3 個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

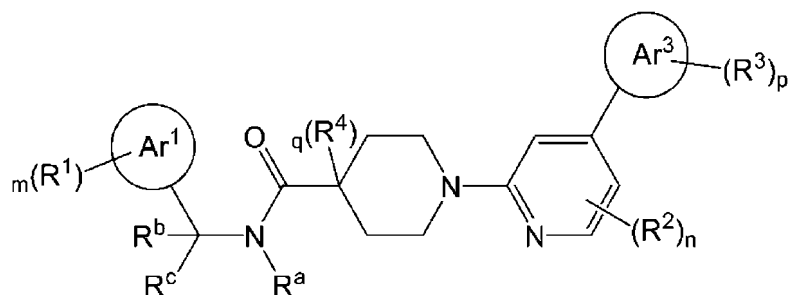
q は、0 及び 1 から選択される整数である」の化合物である、請求項 1、2、及び 9 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

30

【請求項 19】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 8：

【化 61】



40

式 I V a - 8

【式中、

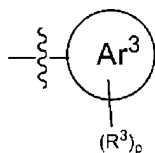
R^a は、水素、1～3 個の重水素原子で任意選択的に置換されている C₁～C₂ アルキル、又は -OH であり；

Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆ カルボシクリル、又は 5～6 員ヘテロアリールであり；

Ar³ は、5～6 員ヘテロアリール又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；ただし、

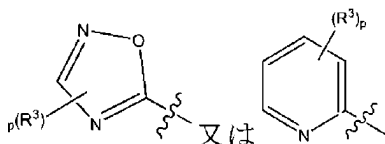
50

【化 6 2】



は、

【化 6 3】



10

であることはできず；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

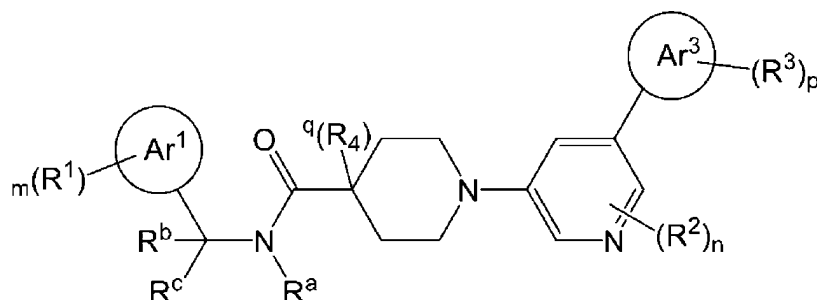
q は、0 及び 1 から選択される整数である」の化合物である、請求項 1、2、及び 10 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

20

【請求項 20】

前記化合物が、以下の構造式 I V a - 9：

【化 6 4】



30

式 I V a - 9

【式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は 5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は 5～6員ヘテロシクリルであり；

40

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

q は、0 及び 1 から選択される整数である」の化合物である、請求項 1、2、及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はピリジニルであり

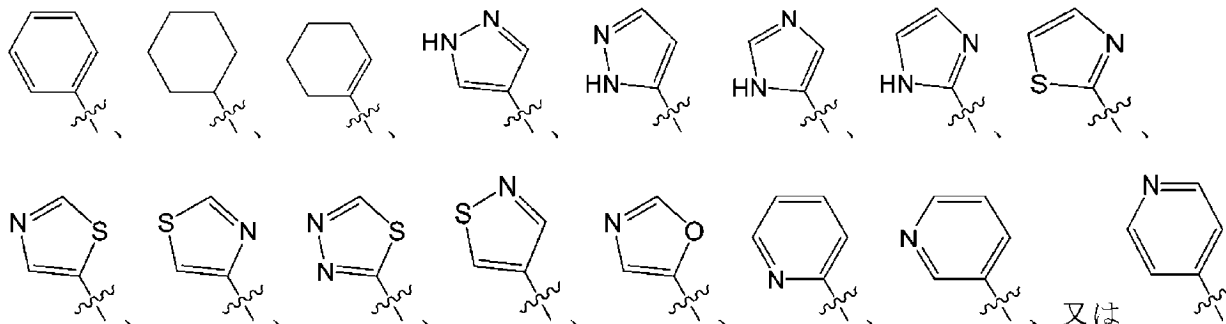
50

；各々、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されている、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

Ar^1 は、

【化 6 5】



10

であり；各々、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されている、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

Ar^1 は、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されているフェニルである、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールである、請求項 1～3、6～9、11、12、15～18、及び 20～23 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

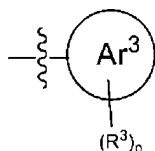
【請求項 2 5】

Ar^3 は、1～3 個の窒素原子を含有し、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールである、請求項 1～3、6～9、11、12、15～18、及び 20～24 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールであり；ただし、

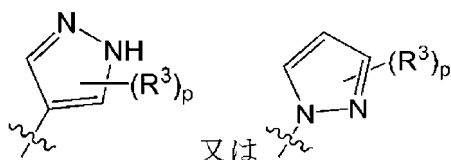
【化 6 6】



40

は、

【化 6 7】



であることはできない、請求項 1、2、4、及び 13 のいずれか一項に記載の化合物、

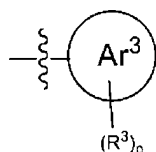
50

互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

Ar^3 は、1～3 個の窒素原子を含有し、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールであり；ただし、

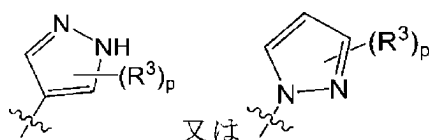
【化 68】



10

は、

【化 69】



であることはできない、請求項 1、2、4、13、及び 26 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

20

【請求項 28】

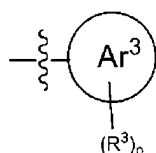
Ar^3 は、トリアゾリル、チアジアゾリル、又はピラゾリルであり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており； p は、0、1、及び 2 から選択される整数である、請求項 1～3、6～9、11、12、15～18、及び 20～25 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

Ar^3 は、ピラゾリル、トリアゾリル、又はチアジアゾリルであり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており； p は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；ただし、

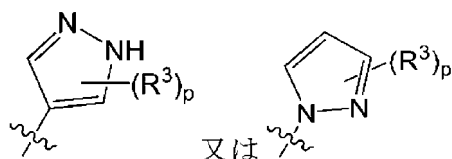
30

【化 70】



は、

【化 71】



40

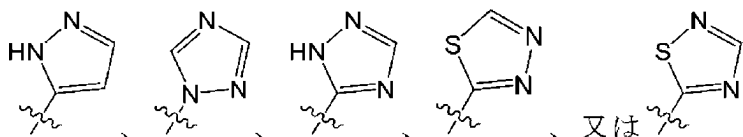
であることはできない、請求項 1、2、4、13、26、及び 27 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

Ar^3 は、

50

【化 7 2】



であり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており； p は、0、1、及び 2 から選択される整数である、請求項 1～4、6～13、及び 15～28 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 1】

R^a は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-OH$ である、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、又は $-CH_2OH$ である、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

R^b 及び R^c は、両方とも水素であるか；

20

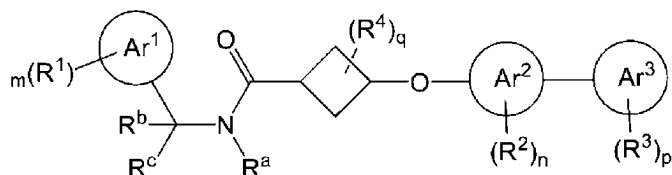
R^b 及び R^c は、両方とも重水素であるか；あるいは

R^b 及び R^c の一方は水素であり、他方は $-CH_2OH$ である、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

前記化合物が、以下の構造式 I I b：

【化 7 3】



30

式 I I b

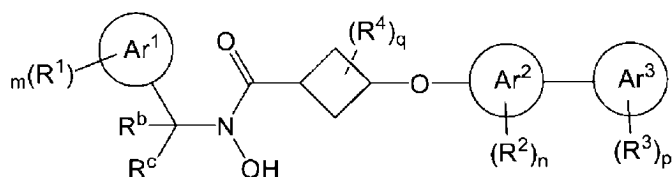
【式中、 R^a は、水素、1～3 個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ である】の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

前記化合物が、以下の構造式 I I I b：

40

【化 7 4】



式 I I I b

の化合物である、請求項 1 又は 3 4 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

50

【請求項 36】

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

Ar^2 は、5 ～ 6 員ヘテロアリール又は 5 ～ 6 員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；

ここで、 R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の前記 $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1 ～ 3 個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

q は、0 及び 1 から選択される整数である、請求項 1、34、及び 35 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

10

【請求項 37】

Ar^1 は、フェニル又は C_6 カルボシクリルであり；各々、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されており；

Ar^2 は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；各々、 n 個の R^2 基で任意選択的に置換されている、請求項 1 及び 34 ～ 36 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

Ar^2 は、6 員ヘテロアリールであり；各々、 n 個の R^2 基で任意選択的に置換されている、請求項 1 及び 34 ～ 36 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

20

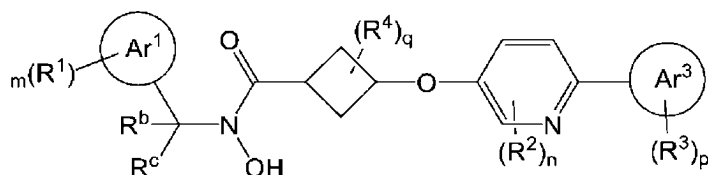
【請求項 39】

Ar^2 は、ピリジニル又はピリミジニルであり；各々、 n 個の R^2 基で任意選択的に置換されている、請求項 1 及び 34 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

前記化合物が、以下の構造式 I V b - 1：

【化 75】



30

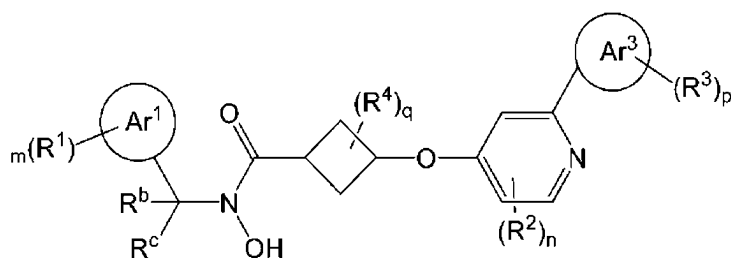
式 I V b - 1

の化合物である、請求項 1 及び 34 ～ 39 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 41】

前記化合物が、以下の構造式 I V b - 2：

【化 76】



40

式 I V b - 2

50

〔式中、 q は、0 及び 1 から選択される整数である〕の化合物である、請求項 1 及び 3 4 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

Ar^1 は、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されているフェニルである、請求項 1 及び 3 4 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

Ar^3 は、5 ～ 6 員ヘテロアリール、又は 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルであり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている、請求項 1 及び 3 4 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 4】

Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールである、請求項 1 及び 3 4 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

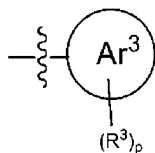
【請求項 4 5】

Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されているピラゾリルである、請求項 1 及び 3 4 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

20

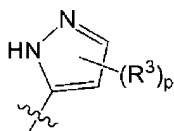
【請求項 4 6】

【化 7 7】



は、

【化 7 8】



30

である、請求項 1 及び 3 4 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、

$-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、及び $-OH$ から選択され、

40

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか 1 つの前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、前記 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、及び前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、並びに $-C(=O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ の前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、各々、ハロゲン、シアノ、及び $-OH$ から選択される 1 ～ 3 個の基で任意選択的に置換されており；

R^p 、 R^q 、及び R^r は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、

50

$C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、及び $-OH$ から選択される、請求項 1 ～ 47 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

R^1 は、各出現について、 F 、 Cl 、シアノ、 CF_3 、 CF_2H 、及び $-CH_3$ から独立して選択される、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

R^2 は、各出現について、 F である、請求項 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

10

【請求項 51】

R^3 は、各出現について、 $-CH_3$ である、請求項 1 ～ 50 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

R^4 は、各出現について、 F 及び $-CH_3$ から独立して選択される、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

20

【請求項 53】

p は、1 及び 2 から選択される整数である、請求項 1 ～ 52 のいずれか一項に記載の化合物、互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩。

【請求項 54】

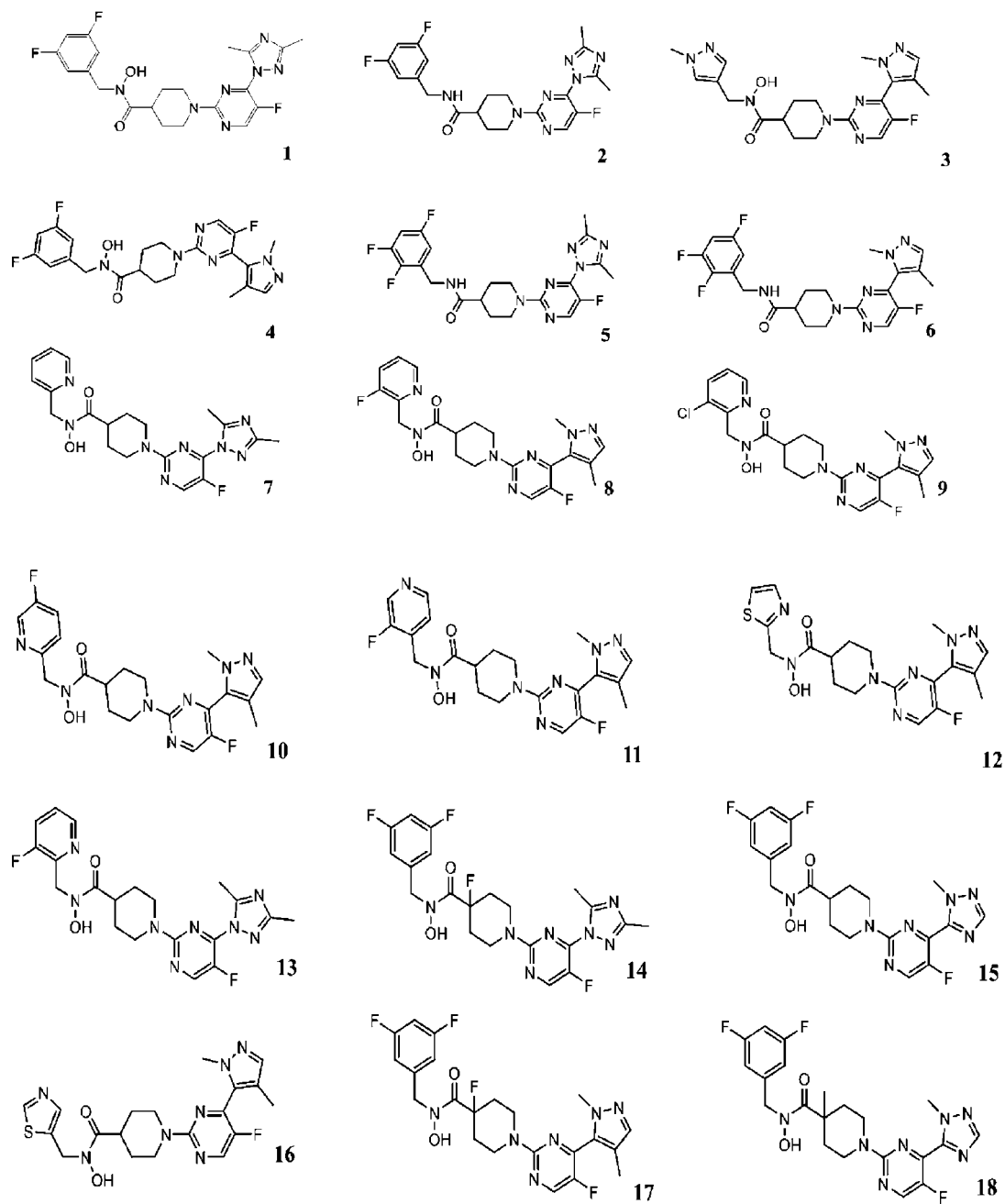
前記化合物が：

30

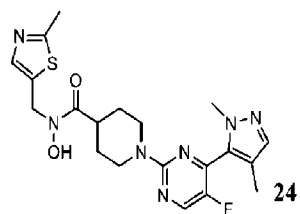
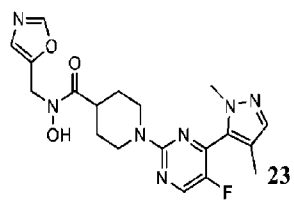
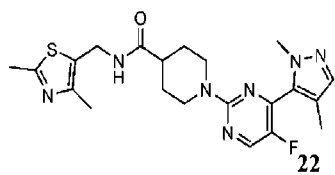
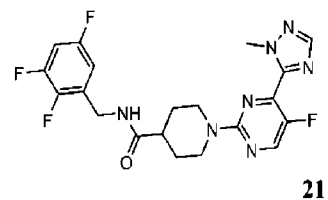
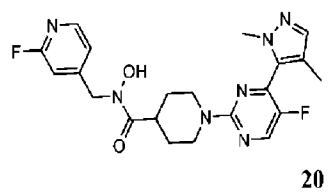
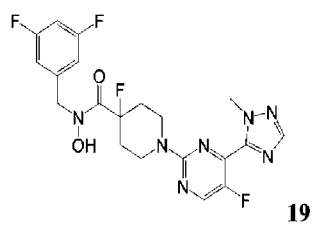
40

50

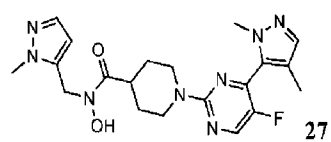
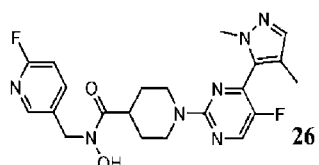
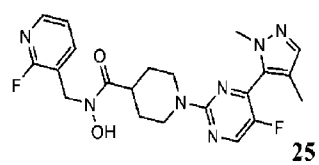
【化 7 9】



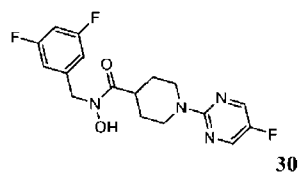
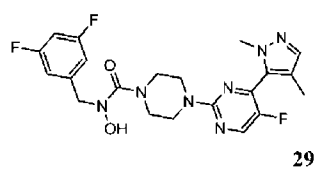
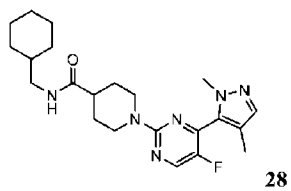
【化 8 0】



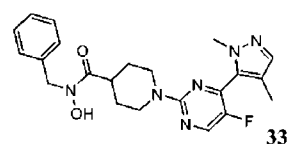
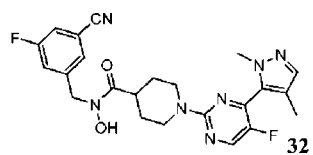
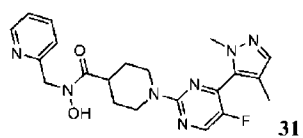
10



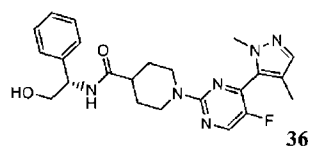
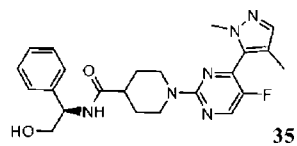
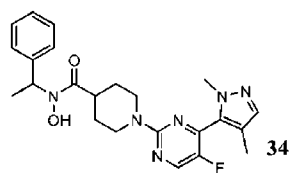
20



30

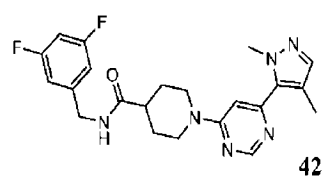
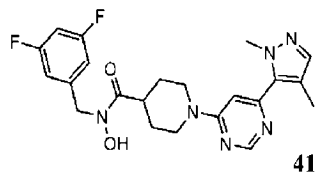
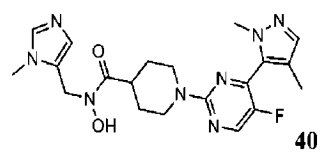
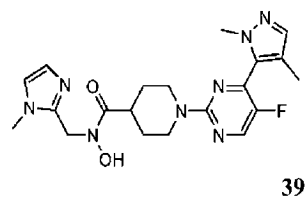
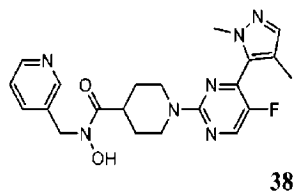
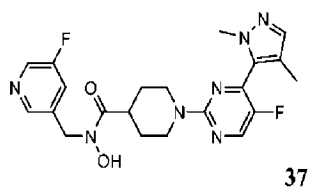


40

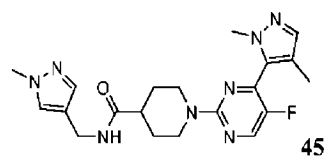
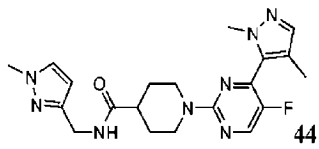
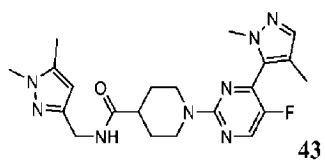


50

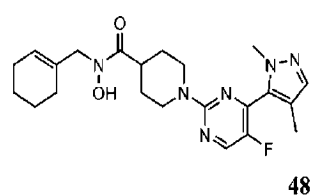
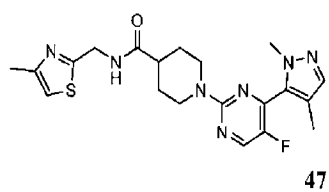
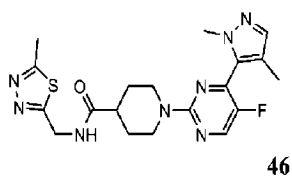
【化 8 1】



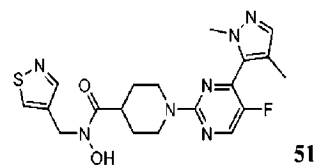
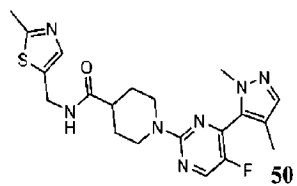
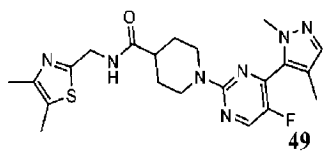
10



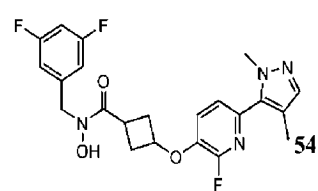
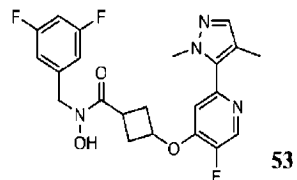
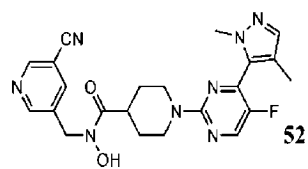
20



30

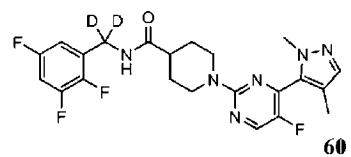
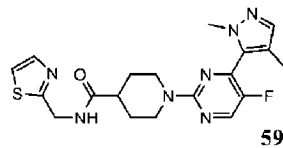
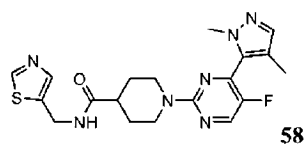
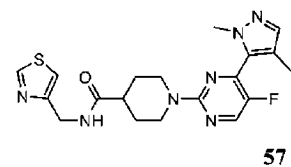
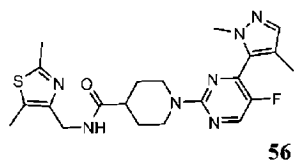
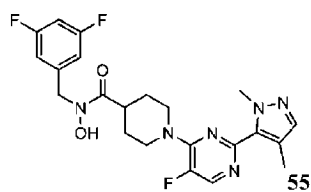


40

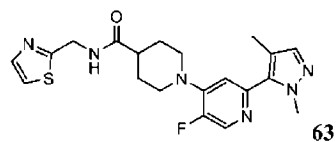
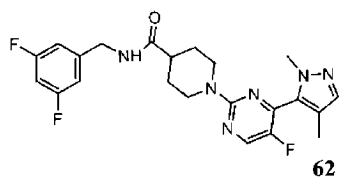
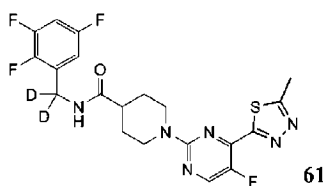


50

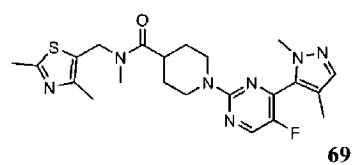
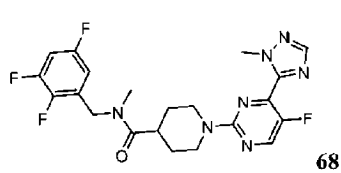
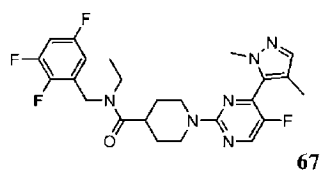
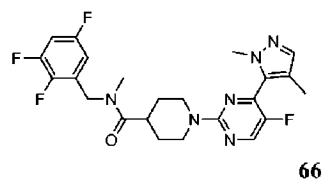
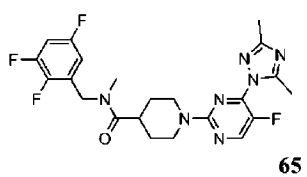
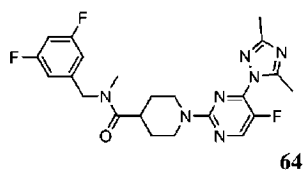
【化 8 2】



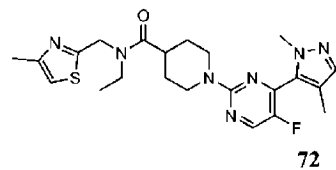
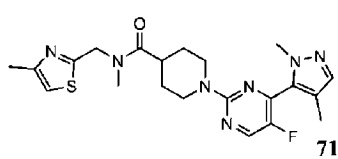
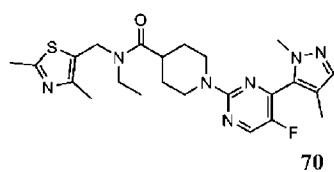
10



20



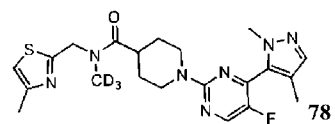
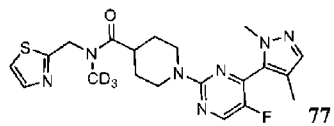
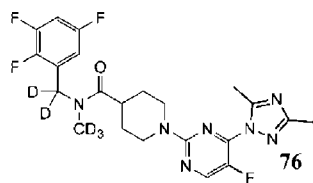
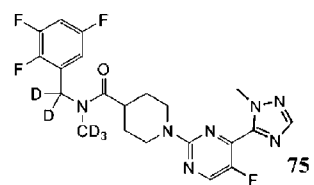
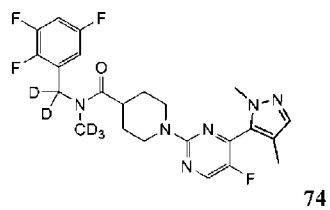
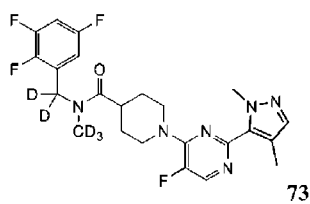
30



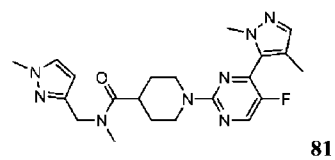
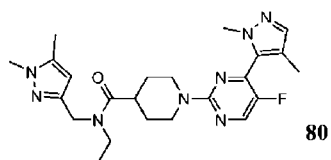
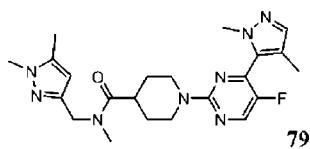
40

50

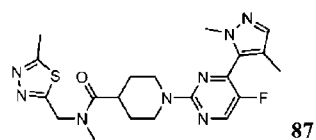
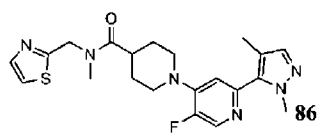
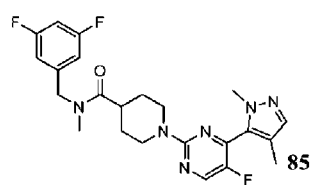
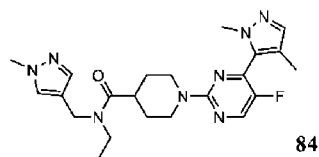
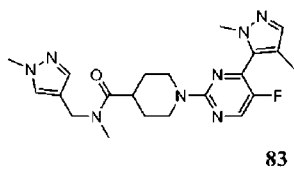
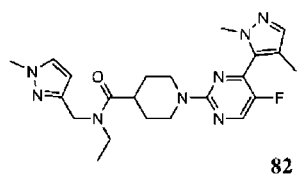
【化 8 3】



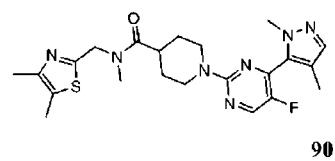
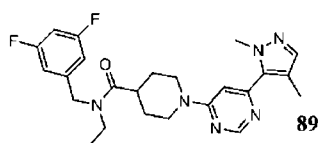
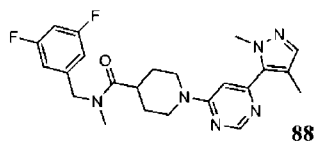
10



20



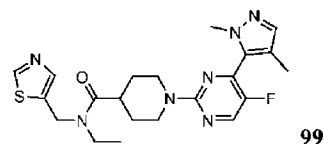
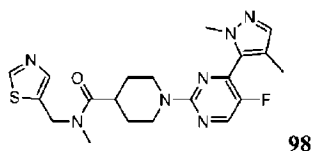
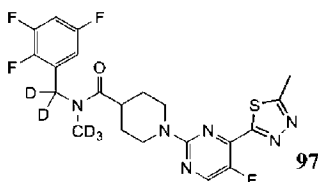
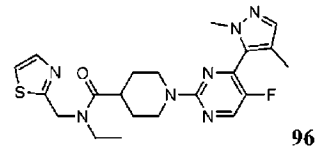
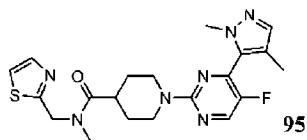
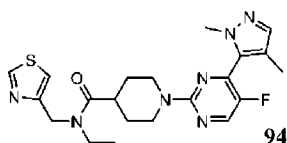
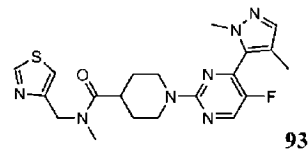
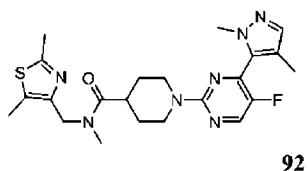
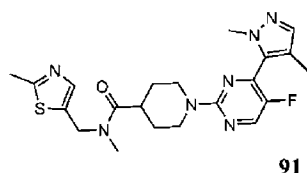
30



40

50

【化 8 4】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 5 6】

疾患又は病態を治療する方法であって、前記方法は、治療有効量の請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は請求項 5 5 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、

前記疾患又は病態が、炎症性疾患、免疫疾患、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される、方法。

【請求項 5 7】

前記疾患又は病態が、受容体相互作用タンパク質 1（RIP1）シグナル伝達によって媒介される、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

受容体相互作用タンパク質 1（RIP1）シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は請求項 5 5 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5 9】

前記疾患又は病態が、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される、請求項 5 6 ～ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

受容体相互作用タンパク質 1（RIP1）を阻害する方法であって、前記 RIP1 タンパク質又はその断片を、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、前記化合物若しくは前記互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は請求項 5 5 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、受容体相互作用タンパク質1（RIP1）を調節する化合物、該化合物を含む組成物、該化合物を調製する方法、及び例えばRIP1によって媒介される様々な疾患又は病態を治療するために該化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

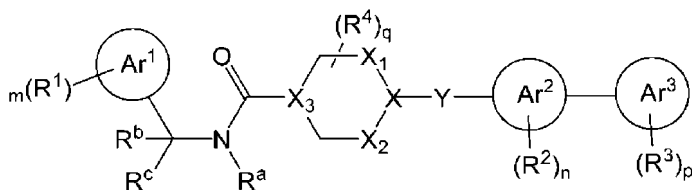
ネクロトーシスは、プログラムされた細胞死（PCD）の重要な形態であり、虚血性脳損傷、神経変性疾患、ウイルス感染症、及び末梢自己免疫疾患を含む細胞死の様々な病理学的形態で現れる多くの壊死性細胞疾患において重要な役目を果たす、高度に調節されたカスパーゼ非依存型の細胞死である（Dunai, et al., Dec 2011, Pathol. Oncol. Res.:POR 17(4):791-800. J. Med. Chem. 2020, 63, 4, 1490-1510. Nature Reviews Drug Discovery, 19, 553-571 (2020)）。RIP1は、核内因子κB（NF-κB）の活性化、アポトーシス、及びネクロトーシスの媒介に關与する多機能シグナル伝達物質である。RIP1のキナーゼ活性は、壊死性細胞死のカスパーゼ非依存性経路であるネクロトーシスの媒介に重要な役割を果たしている（J. Med. Chem. 2017, 60, 3, 972-986. Holler et al. Nat Immunol 2000; 1: 489-495; Degterev et al. Nat Chem Biol 2008; 4: 313-321.）。RIP1は、乾癬、関節リウマチ、及び潰瘍性大腸炎（Pharmacol. Res. Perspect. 2017, 5, e00365, PNAS May 14, 2019 116(20) 9714-9722）、並びにALS及びアルツハイマー病などのCNS症状（CNS indications）（Nat. Rev. Neurosci. 2019, 20, 19-33）などの広範囲のヒト神経変性疾患、自己免疫疾患、及び炎症性疾患の治療のための有望な治療標的として浮上している。

【発明の概要】

【0003】

本開示の一態様は、受容体相互作用タンパク質1（RIP1）によって媒介される疾患又は病態などの様々な疾患又は病態の治療において使用することができる、式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩を提供する。例えば、以下の構造式I：

【化1】



式 I

【式中、

Xは、C又はNであり；

XがNである場合、X₁及びX₂はCであり；

XがCである場合、X₁及びX₂は存在せず；

XがCである場合、YはOであり、又はXがNである場合、Yは存在せず；

X_3 は、C 又は N であり；

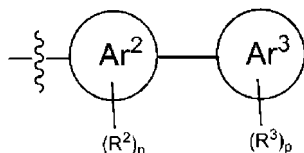
ここで、C の原子価は、水素原子及び／又は R^4 で満たされ；

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $-OH$ であり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルであり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

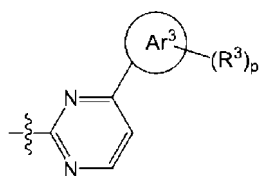
【化2】



10

が

【化3】



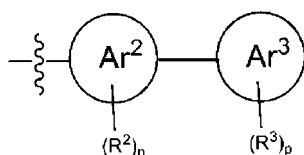
20

である場合、 Ar^1 はフラニルであることはできず；

X が C であり、 Y が O である場合、 Ar^2 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

X が N であり、 Y が存在しない場合、

【化4】



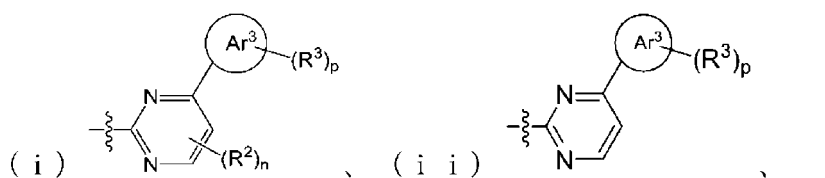
30

は：

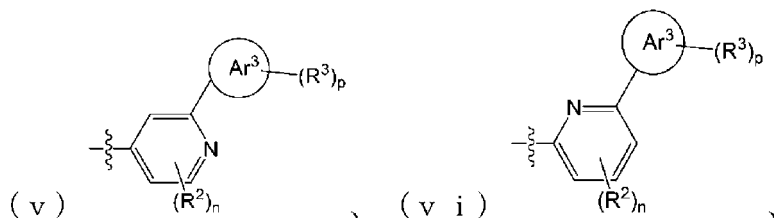
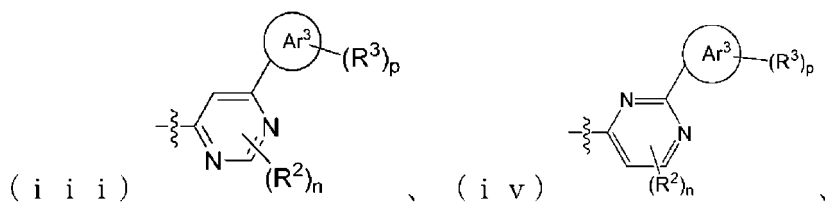
40

50

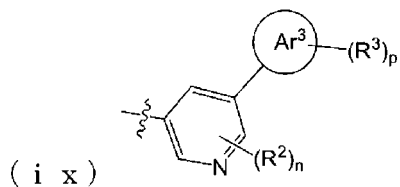
【化 5】



10



20



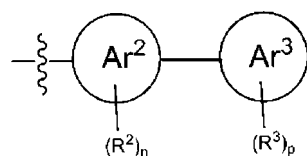
であり；

30

ここで、

(i)

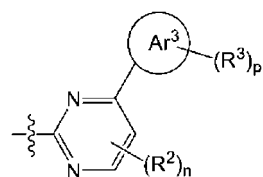
【化 6】



が

40

【化 7】

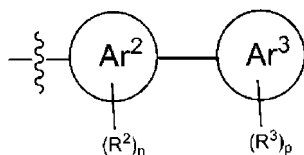


である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、5～6員ヘテロシクリルであるか、又は存在せず；

(ii)

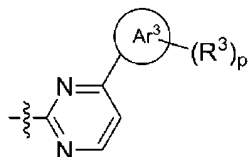
50

【化 8】



が

【化 9】

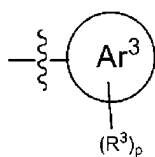


10

である場合：

 Ar^1 は、フラニルであることができず； Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

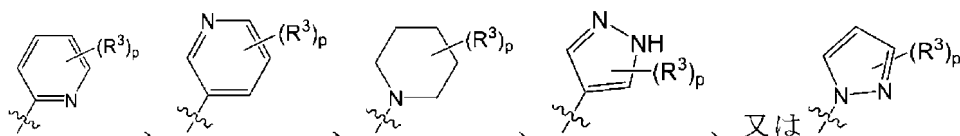
【化 10】



20

は、

【化 11】

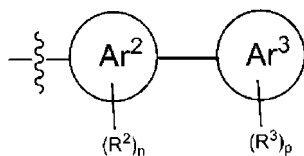


30

であることはできず；

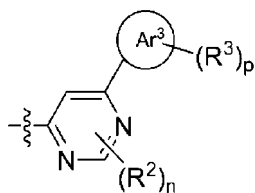
(iii)

【化 12】



が

【化 13】

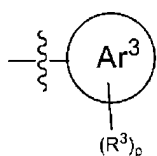


40

である場合、

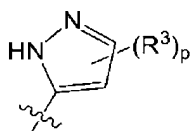
50

【化 1 4】



は

【化 1 5】

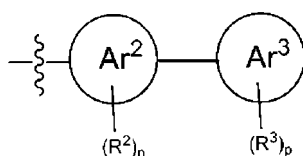


10

であり；

(i v)

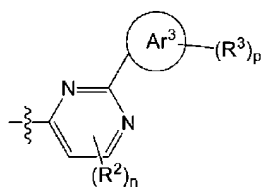
【化 1 6】



20

が

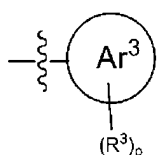
【化 1 7】



である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

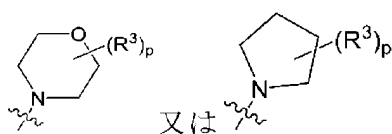
30

【化 1 8】



は、

【化 1 9】



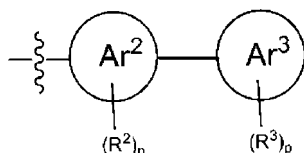
40

であることはできず；

(v)

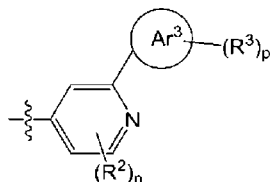
50

【化 2 0】



が

【化 2 1】

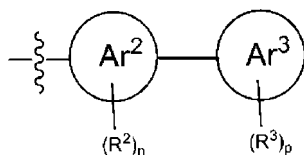


10

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(v i)

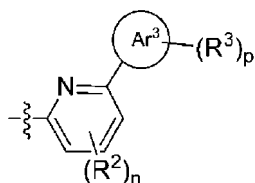
【化 2 2】



20

が

【化 2 3】

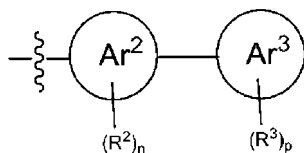


30

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(v i i)

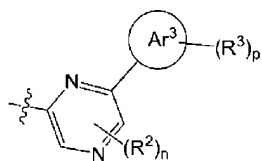
【化 2 4】



40

が

【化 2 5】

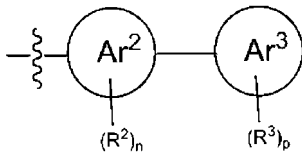


である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(v i i i)

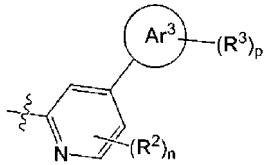
50

【化 2 6】



が

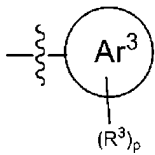
【化 2 7】



10

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6 員ヘテロアリー
ル、又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；ただし、

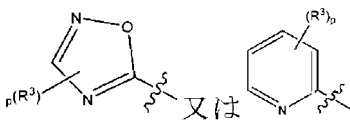
【化 2 8】



20

は、

【化 2 9】

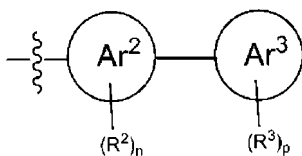


であることはできず；

(i x)

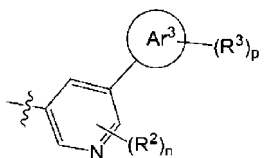
30

【化 3 0】



が

【化 3 1】



40

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6 員ヘテロアリー
ル、又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アル
コキシ、

$-C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、
 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、

50

$-NR^pC(=O)R^s$ 、 $-NR^pC(=O)OR^s$ 、 $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ 、 $-NR^pS(=O)_wR^s$ 、 $-OR^s$ 、 $-OC(=O)R^s$ 、 $-OC(=O)OR^s$ 、 $-OC(=O)NR^pR^q$ 、 $-S(=O)_wR^s$ 、及び $-S(=O)_wNR^pR^q$ から選択され；ここで、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つの $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ アルキル)の $C_1 \sim C_6$ アルキル、並びに $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、各々、ハロゲン、シアノ、 $-C(=O)R^s$ 、 $-C(=O)OR^s$ 、 $-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 、 $-NR^pC(=O)R^s$ 、 $-NR^pC(=O)OR^s$ 、 $-NR^pC(=O)NR^qR^r$ 、 $-NR^pS(=O)_wR^s$ 、 $-OR^s$ 、 $-OC(=O)R^s$ 、 $-OC(=O)OR^s$ 、 $-OC(=O)NR^pR^q$ 、 $-S(=O)_wR^s$ 、及び $-S(=O)_wNR^pR^q$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^p 、 R^q 、及び R^r は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；ここで、

R^p 、 R^q 、及び R^r のいずれか1つの $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び $-OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^s は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；ここで、

R^s のいずれか1つの $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び $-OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

w は、1及び2から選択される整数であり；

m 、 n 、 p 、及び q は、各々、0、1、2、及び3から独立して選択される整数である
]の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩が本明細書で開示される。

【0004】

本開示の一態様では、式Iの化合物は、以下に示される化合物1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩から選択される。

【0005】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下に示される化合物1～99から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩を含んでもよい。これらの組成物は、追加の活性医薬品を更に含んでもよい。

【0006】

本開示の別の態様は、治療有効量の式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を対象に投与することを含む疾患又は病態を治療する方法であって、疾患又は病態が、炎症性疾患、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、眼疾患、感染症、及び悪性腫

10

20

30

40

50

瘍から選択される方法を提供する。本開示の更なる態様は、RIP1によって媒介される疾患又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0007】

いくつかの実施形態では、治療方法は、以下に示される化合物1～99から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0008】

いくつかの実施形態では、治療方法は、式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩と同じ医薬組成物中、又は別個の組成物中のいずれかにおいて、追加の活性医薬品を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、以下に示される化合物1～99から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩を、同じ医薬組成物中又は別個の組成物中のいずれかにおいて、追加の活性医薬品と共に投与することを含む。

【0009】

RIP1タンパク質又はその断片を、式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む、RIP1を媒介する、例えば阻害する方法もまた、本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、RIP1を阻害する方法は、RIP1タンパク質又はその断片を、以下に示される化合物1～99から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又は前述のもののいずれかを含む医薬組成物と接触させることを含む。

【発明を実施するための形態】

【0010】

I. 定義

「a」又は「an」という用語は、本明細書で使用される名詞を指す場合、表現「少なくとも1つ」を包含し、したがって、名詞の単数及び複数の単位の両方を包含する。例えば、「追加の医薬品」は、単一又は2つ以上の追加の医薬品を意味する。

【0011】

「RIP1」、「RIPK1」、「受容体相互作用タンパク質1」、「受容体相互作用タンパク質1キナーゼ」、及び「受容体相互作用セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ1」という用語は全て、ヒトにおいて、第6染色体に位置するRIPK1遺伝子（RIP1遺伝子とも呼ばれる）によってコードされる酵素を指す。このタンパク質は、7つのメンバーからなる受容体相互作用タンパク質（RIP）キナーゼファミリーに属し、RIP1はファミリーの最初のメンバーである。671アミノ酸及び76kDaのタンパク質は

、300アミノ酸のN末端にセリン／スレオニンキナーゼドメイン、112アミノ酸のC末端にデスドメイン、及び中間ドメインと呼ばれるキナーゼドメインとデスドメインとの間の中央領域を含有する。本明細書で使用される場合、「断片」とは、RIP1に言及する場合、キナーゼドメイン、デスドメイン、及び中間ドメインのいずれか1つ以上、又は15～100アミノ酸残基を含有するペプチド断片を意味する。

【0012】

本明細書で使用される「阻害剤」という用語は、（例えば、タンパク質の活性部位を遮断することによって）上記で定義された受容体相互作用タンパク質1すなわちRIP1の発現を低減若しくは阻害する、及び／又はその活性を低減若しくは阻害する能力を有する有機化学小分子化合物（例えば、 $\leq 10\text{ kDa}$ ）を指す。

10

【0013】

「化合物」という用語は、本開示の化合物に言及する場合、分子の構成原子間には同位体変動があり得ることを除いて、立体異性体の集合（例えば、ラセミ体の集合、シス／トランス立体異性体の集合、又は（E）及び（Z）立体異性体の集合）として別途示されない限り、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。したがって、示された重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物が、その構造中の指定された重水素位置の1つ以上に水素原子を有するより少ない量の同位体置換体も含有することは、当業者には明らかであろう。本開示の化合物中のそのような同位体置換体の相対量は、例えば、化合物を作製するために使用される試薬の同位体純度、及び化合物を調製するために使用される種々の合成工程における同位体の組み込み効率を含む、多数の要因に依存するであろう。しかしながら、上述したように、そのような同位体置換体の全体での相対量は、化合物の49.9%未満である。他の実施形態では、そのような同位体置換体の全体での相対量は、化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、又は0.5%未満である。

20

【0014】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」は、句「置換又は非置換」と交換可能である。一般に、「置換された」という用語は、所与の構造中の水素基を特定の置換基の基で置換することを指す。特に指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、その基の各置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置で同じか又は異なるかのいずれかであり得る。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

30

【0015】

「同位体置換体」という用語は、化学構造がその同位体組成においてのみ異なる種を指す。更に、特に指示がない限り、本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体的に富化された原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素若しくは三重水素による水素の置換、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0016】

特に指示がない限り、本明細書に示される構造はまた、構造の全ての異性体形態、例えば、ラセミ混合物、シス／トランス異性体、幾何（又は配座）異性体、例えば、（Z）及び（E）二重結合異性体、並びに（Z）及び（E）配座異性体を含むことを意味する。したがって、本化合物の幾何学的及び立体配座的混合物は、本開示の範囲内である。特に指示がない限り、本開示の化合物の全ての互変異性形態は、本開示の範囲内である。

40

【0017】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、平衡状態で一緒に存在し、分子内の原子、例えば水素原子、又は基の移動によって容易に交換される化合物の2つ以上の異性体のうちの1つを指す。

【0018】

本明細書で使用される「立体異性体」は、エナンチオマー及びジアステレオマーを指す

50

。

【0019】

本明細書で使用される場合、「重水素化誘導体」は、参照化合物と同じ化学構造を有するが、1個以上の水素原子が重水素原子（「D」又は「 ^2H 」）によって置換されている化合物を指す。式Iの化合物の重水素化誘導体の非限定的な例は、化合物60、61、73～78、及び97である。合成において使用される化学物質の起源に依存して、合成された化合物において天然の同位体存在度のいくらかの変動が生じることを理解すべきである。天然に豊富に存在する安定な水素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本明細書に記載される重水素化誘導体の安定な同位体置換の程度と比較して小さく、重要ではない。したがって、特に指示がない限り、本開示の化合物の「重水素化誘導体」に言及する場合、少なくとも1つの水素は、典型的には、約0.015%であるその天然同位体存在度を十分に上回るレベルで重水素で置換されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される重水素化誘導体は、各重水素原子について、少なくとも3500（各指定重水素で52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4500（各指定重水素で67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（各指定重水素で75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（各指定重水素で82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（各指定重水素で90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（各指定重水素で95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（各指定重水素で97%の重水素組み込み）、又は少なくとも6600（各指定重水素で99%の重水素組み込み）の同位体富化係数（isotopic enrichment factor）を有する。

10

20

【0020】

本明細書で使用される「同位体富化係数」という用語は、同位体存在度と特定の同位体の天然の存在度との割合を意味する。

【0021】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、完全に飽和している線状又は分枝状の、置換又は非置換炭化水素鎖を意味する。他に記載のない限り、アルキル基は、1～20個のアルキル炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個のアルキル炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個のアルキル炭素原子を含有する。他の実施形態では、アルキル基は、1～3個のアルキル炭素原子を含有する。更に他の実施形態では、アルキル基は、1～2個のアルキル炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は置換されている。いくつかの実施形態では、アルキル基は非置換である。いくつかの実施形態では、アルキル基は、線状又は直鎖状又は非分枝状である。いくつかの実施形態では、アルキル基は分枝状である。

30

【0022】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、構成炭素原子のうちの1つ以上が窒素、酸素、又は硫黄によって置換されている、本明細書で定義されるアルキル基、例えば、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ を指す。いくつかの実施形態では、窒素、酸素、又は硫黄による構成炭素原子の1つ以上の置換に加えて、ヘテロアルキル基は、本明細書で定義されるように更に任意選択的に置換されている。

40

【0023】

「シクロアルキル」という用語は、完全に飽和している単環式炭化水素（例えば、 $\text{C}_3\sim 8$ ）又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式炭化水素（例えば、 $\text{C}_8\sim 14$ ）を指し、例えば、上記二環式又は三環式環系における任意の個々の環は、3～7員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は非置換である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $\text{C}_3\sim \text{C}_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $\text{C}_3\sim \text{C}_8$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_3

50

～C₆シクロアルキルである。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0024】

「カルボシクリル」という用語は、「シクロアルキル」という用語を包含し、完全に飽和している、又は1つ以上の不飽和単位を含有するが芳香族ではないために部分的に飽和している単環式炭化水素（例えば、C₃～8）又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式炭化水素（例えば、C₈～14）を指し、例えば、上記二環式環系における任意の個々の環は、3～7員を有する。二環式カルボシクリルは、例えばフェニルに縮合した単環式炭素環式環の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は置換されている。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は非置換である。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、C₃～C₁₂カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、C₃～C₁₀カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、C₃～C₈カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、C₆カルボシクリルである。

10

【0025】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重結合を含有する線状又は分枝状の、置換又は非置換炭化水素鎖を意味する。いくつかの実施形態では、アルケニル基は置換されている。いくつかの実施形態では、アルケニル基は非置換である。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、線状、直鎖状、又は非分枝状である。いくつかの実施形態では、アルケニル基は分枝状である。

20

【0026】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、1つ以上の環員が独立して選択されたヘテロ原子である、非芳香族（すなわち、完全飽和又は部分的飽和であり、例えば1つ以上の不飽和単位を含有するが芳香族ではない）、単環式、又はスピロ環式、縮合、又は架橋二環式若しくは三環式環系を意味する。二環式ヘテロシクリルとしては、例えば、以下の単環式環の組み合わせが挙げられる：単環式ヘテロシクリルに縮合した単環式ヘテロアリール；別の単環式ヘテロシクリルに縮合した単環式ヘテロシクリル；フェニルに縮合した単環式ヘテロシクリル；単環式カルボシクリル／シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロシクリル；及び単環式カルボシクリル／シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリール。いくつかの実施形態では、「ヘテロシクリル」基は、1個以上の環員が、例えば、酸素、硫黄、窒素、及びリンから独立して選択されるヘテロ原子である、3～14個の環員を含有する。いくつかの実施形態では、二環式又は三環式環系中の各環は、3～7個の環員を含有する。いくつかの実施形態では、複素環は、少なくとも1つの不飽和炭素－炭素結合を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、少なくとも1つの不飽和炭素－窒素結合を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、酸素、硫黄、窒素、及びリンから独立して選択される1個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、窒素原子である1個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、酸素原子である1個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、各々独立して、窒素及び酸素から選択される2個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は、各々独立して、窒素及び酸素から選択される3個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、複素環は置換されている。いくつかの実施形態では、複素環は非置換である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、4～9員ヘテロシクリル、例えば、少なくとも1個のN原子及び任意選択的に少なくとも1個のO原子を含有する4～9員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5～8員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、5又は6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、6員ヘテロシクリルである。単環式ヘテロシクリルの非限定的

30

40

50

な例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニルなどが挙げられる。

【0027】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、及びリンのうちの1つ以上を意味し、窒素又は硫黄の任意の酸化形態；複素環の任意の塩基性窒素又は置換可能な窒素の四級化形態、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)、又はNR⁺(N置換ピロリジニルにおけるような)を含む。

【0028】

本明細書で使用される「不飽和」という用語は、ある部分が1つ以上の不飽和単位又は不飽和度を有することを意味する。不飽和は、化合物中の利用可能な原子価結合の全てが置換基によって満たされているわけではなく、したがって化合物が1つ以上の二重結合又は三重結合を含有する状態である。

【0029】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、上記で定義されたアルキル基を指し、ここでアルキル基の1個の炭素が酸素原子によって置換されており（「アルコキシ」）、ただし、酸素原子は2個の炭素原子の間に連結されているものとする。

【0030】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、及びI、すなわち、それぞれフルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0031】

本明細書で使用される場合、「シアノ」又は「ニトリル」基は、-C≡Nを指す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「芳香環」は、[4n+2] p軌道電子（式中、nは0～6の整数である）から構成される非局在化π電子軌道を有する共役平面環系を含有する炭素環式又は複素環式環を指す。「非芳香」環は、芳香環について上述した要件を満たさない炭素環式又は複素環式を指し、完全又は部分的飽和のいずれかであり得る。芳香環の非限定的な例としては、以下のように更に定義されるアリール及びヘテロアリール環が挙げられる。

【0033】

単独で、又は「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、若しくは「アリールオキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、例えば、合計5～14個の環員を有する単環式又はスピロ環式、縮合又は架橋二環式若しくは三環式環系を指し、ここで系中の全ての環は、炭素原子のみを含有する芳香環であり、二環式又は三環式環系中の各環は、3～7個の環員を含有する。アリール基の非限定的な例としては、フェニル(C₆)及びナフチル(C₁₀)環が挙げられる。いくつかの実施形態では、アリール基は置換されている。いくつかの実施形態では、アリール基は非置換である。

【0034】

「ヘテロアリール」という用語は、例えば、合計5～14個の環員を有する単環式又はスピロ環式、縮合又は架橋二環式若しくは三環式環系を指し、ここで系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、系中の少なくとも1つの環は、1個以上のヘテロ原子を含有し、二環式又は三環式環系中の各環は、3～7個の環員を含有する。二環式ヘテロアリールとしては、例えば、以下の単環式環の組み合わせが挙げられる：別の単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール；及びフェニルに縮合した単環式ヘテロアリール。二環式ヘテロアリールの非限定的な例は、イソキノリニル、キノリニル、キナゾリニル、及びプリニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、例えば、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、1個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、2個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、5個の環員を有する単環式環

系である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、6個の環員を有する単環式環系である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は非置換である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、3～12員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、3～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、3～8員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～8員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5又は6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、1～3個の窒素原子を含有する5員ヘテロアリールなどの5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1～3個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリールなどの6員ヘテロアリールである。単環式ヘテロアリールの非限定的な例は、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、チアゾリル、イソオキサゾリルなどである。

10

【0035】

本開示において使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、ジクロロメタンすなわちメチレンクロリド (CH_2Cl_2)、トルエン、アセトニトリル (MeCN)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、メチルアセテート (MeOAc)、エチルアセテート (EtOAc)、ヘプタン、イソプロピルアセテート (IPA c)、tert-ブチルアセテート (t-BuOAc)、イソプロピルアルコール (IPA)、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルテトラヒドロフラン (2-Me THF)、メチルエチルケトン (MEK)、tert-ブタノール、ジエチルエーテル (Et_2O)、メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE)、1,4-ジオキサン、及びN-メチルピロリドン (NMP) が挙げられる。

20

【0036】

本開示において使用され得る好適な塩基の非限定的な例としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、カリウムtert-ブトキシド (KOtBu)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、N-メチルモルホリン (NMM)、トリエチルアミン (Et_3N ; TEA)、ジイソプロピル-エチルアミン ($i\text{-Pr}_2\text{EtN}$; DIEPEA)、ピリジン、水酸化カリウム (KOH)、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化リチウム (LiOH)、及びナトリウムメトキシド (NaOMe ; NaOCH_3) が挙げられる。

30

【0037】

開示された化合物の薬学的に許容される塩が本明細書で開示される。化合物の塩は、酸とアミノ官能基などの化合物の塩基性基との間、又は塩基とカルボキシル官能基などの化合物の酸性基との間で形成される。

【0038】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒト及び他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合っている成分を指す。

「薬学的に許容される塩」は、レシipientへの投与時に、本開示の化合物を直接的又は間接的のいずれかで提供することができる任意の非毒性塩を意味する。好適な薬学的に許容される塩は、例えば、S. M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, pp. 1 to 19で開示されているものである。

40

【0039】

薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸 (例えば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸)、並びに有機酸 (例えば、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-プロ

50

モフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、及び酢酸)、並びに関連する無機酸及び有機酸が挙げられる。従って、このような薬学的に許容される塩としては、スルフェート、ピロスルフェート、ビスルフェート、スルファイト、ビスルファイト、ホスフェート、モノヒドロジェンホスフェート、ジヒドロジェンホスフェート、メタホスフェート、ピロホスフェート、クロリド、プロミド、ヨージド、アセテート、プロピオネート、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ホルメート、イソブチレート、カブレート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マレエート、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、テレフタレート、スルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、 β -ヒドロキシブチレート、グリコラート、マレエート、タルトレート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデレート、及び他の塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸及び臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、並びにマレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。

10

【0040】

適切な塩基から誘導される薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。アルカリ及びアルカリ土類金属塩の好適な非限定的な例としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが挙げられる。薬学的に許容される塩の更なる非限定的な例としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート、及びアリールスルホネートなどの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。薬学的に許容される塩の他の好適な非限定的な例としては、ベシレート及びグルコサミン塩が挙げられる。

20

【0041】

「対象」という用語は、ヒトを含む動物を指す。

30

【0042】

「治療有効量」という用語は、投与される場合に所望の効果(例えば、疾患若しくは病態の改善、疾患若しくは病態の重症度の軽減、及び／又は疾患若しくは病態の進行の低減)をもたらす化合物の量を指し、疾患又は病態は、炎症性疾患、免疫疾患(例えば、自己免疫疾患)、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患(例えば、ネクロトーシスに関連する疾患)、神経変性疾患、中枢神経系(CNS)疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される疾患又は病態(受容体相互作用タンパク質1(RIP1)シグナル伝達によって媒介されるものを含む);潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、及びウイルス感染から選択される疾患又は病態(RIP1シグナル伝達によって媒介されるものを含む); RIP1シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態である。治療有効量の正確な量は、治療の目的によって異なり、当業者であれば公知の技術を用いて確認できるであろう(例えば、Lloyd(1999), The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compoundingを参照のこと)。

40

【0043】

本明細書で使用される場合、用語「治療」及びその類語は、疾患進行を遅延又は停止することを指す。本明細書で使用される「治療」及びその類語としては、疾患又は病態又はその症状の完全又は部分寛解、治癒、疾患又は病態のリスクの低下が挙げられるが、これらに限定されず、疾患又は病態は、炎症性疾患、免疫疾患(例えば、自己免疫疾患)、ア

50

アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される疾患又は病態（受容体相互作用タンパク質1（RIP1）シグナル伝達によって媒介されるものを含む）；潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、及びウイルス感染から選択される疾患又は病態（受容体相互作用タンパク質1（RIP1）シグナル伝達によって媒介されるものを含む）；RIP1シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態である。これらの症状のいずれかの重症度の改善又は軽減は、当該技術分野で公知の方法及び技術に従って評価することができる。

【0044】

「約」及び「およそ」という用語は、百分率などの数に関連して使用される場合、指定された数及び当業者によって認識される数の範囲（例えば、百分率の範囲）を含む。

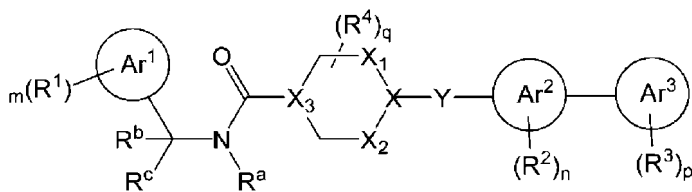
10

【0045】

II. 化合物及び組成物

第1の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式I：

【化32】



20

式 I

〔式中、

X は、C 又は N であり；

X が N である場合、X₁ 及び X₂ は C であり；

X が C である場合、X₁ 及び X₂ は存在せず；

X が C である場合、Y は O であり、又は X が N である場合、Y は存在せず；

X₃ は、C 又は N であり；

ここで、C の原子価は、水素原子及び／又は R⁴ で満たされ；

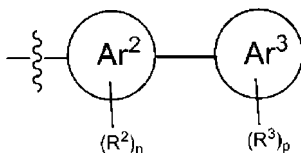
R^a は、水素、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、又は－OHであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、C₁～C₄アルキル、又は C₁～C₄ヘテロアルキルであり；

30

Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

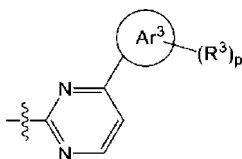
【化33】



40

が

【化34】



である場合、Ar¹ はフラニルであることはできず；

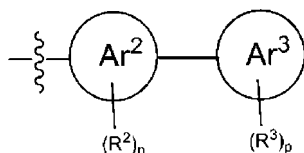
X が C であり、Y が O である場合、Ar² 及び Ar³ は、各々独立して、フェニル、C₅～C₆カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり

50

;

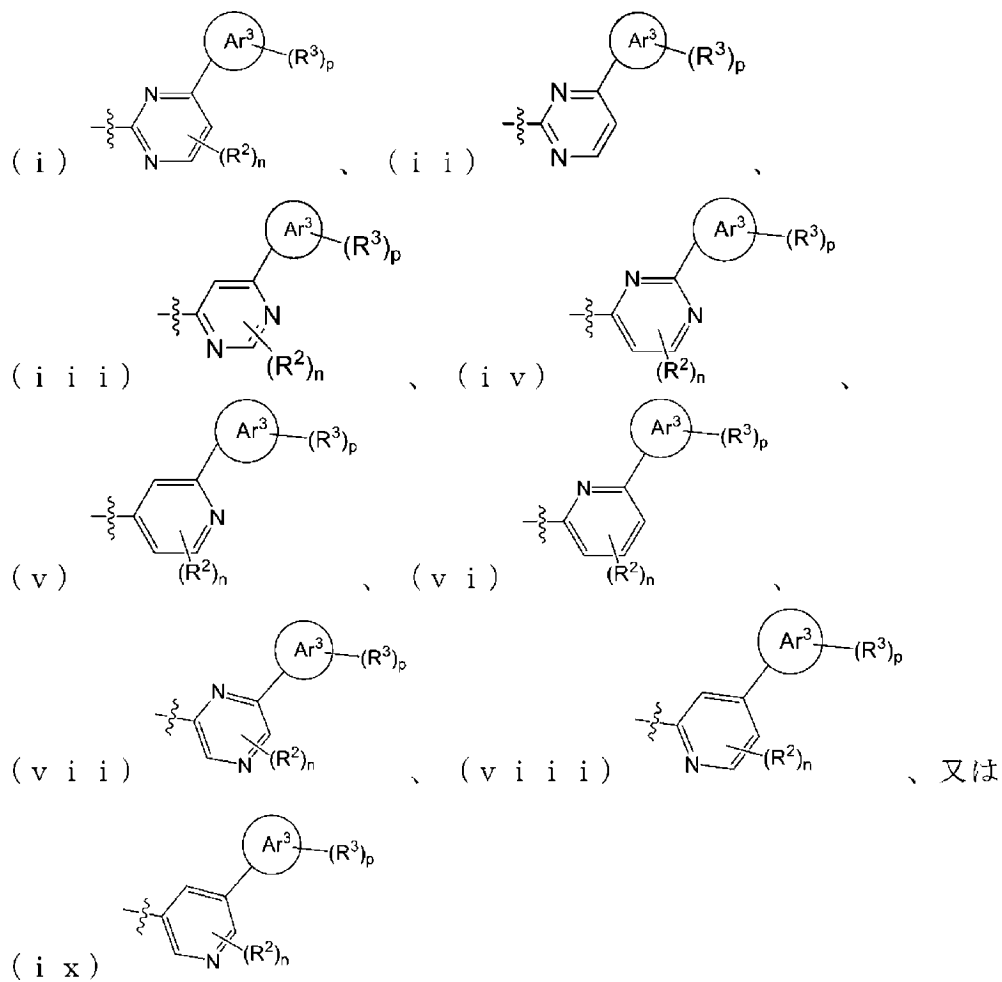
XがNであり、Yが存在しない場合、

【化35】



は：

【化36】

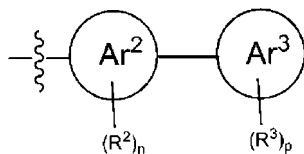


であり；

ここで、

(i)

【化37】



が

10

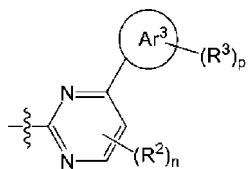
20

30

40

50

【化 3 8】

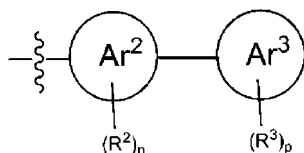


である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6 員ヘテロアリアル、5～6 員ヘテロシクリルであるか、又は存在せず；

(i i)

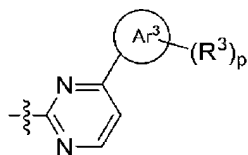
10

【化 3 9】



が

【化 4 0】



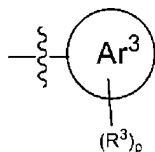
20

である場合：

Ar^1 は、フラニルであることができず；

Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6 員ヘテロアリアル、又は 5～6 員ヘテロシクリルであり；ただし、

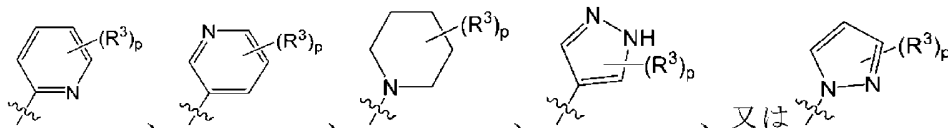
【化 4 1】



30

は、

【化 4 2】

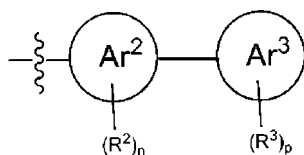


40

であることはできず；

(i i i)

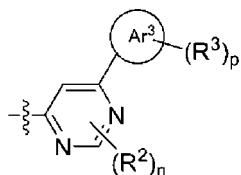
【化 4 3】



が

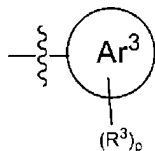
50

【化 4 4】



である場合、

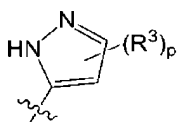
【化 4 5】



10

は

【化 4 6】

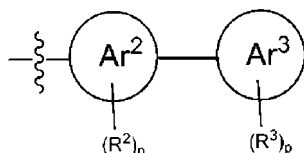


20

であり；

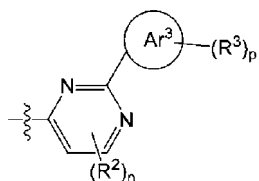
(i v)

【化 4 7】



が

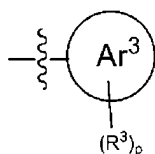
【化 4 8】



30

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリー
ル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

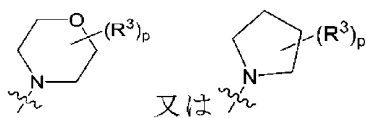
【化 4 9】



40

は、

【化 5 0】

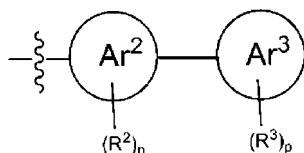


50

であることはできず；

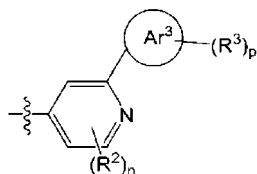
(v)

【化51】



が

【化52】

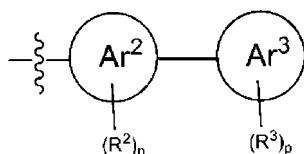


10

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(vi)

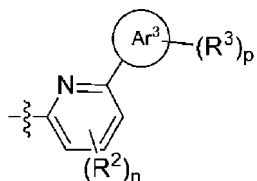
【化53】



20

が

【化54】

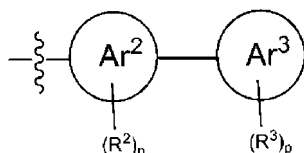


30

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

(vii)

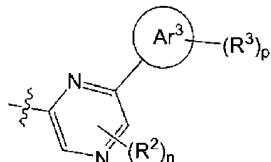
【化55】



40

が

【化56】

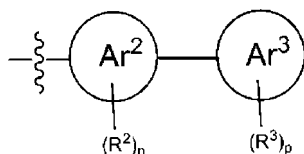


50

である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

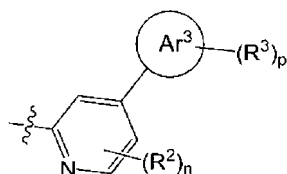
(viii)

【化57】



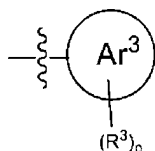
が

【化58】



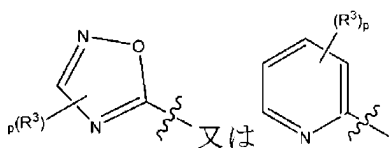
である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

【化59】



は、

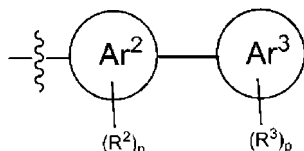
【化60】



であることはできず；

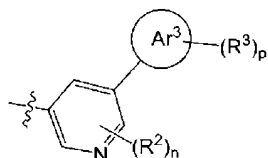
(ix)

【化61】



が

【化62】



である場合、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリアル、又は5～6員ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

—C(=O) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、—C(=O) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、
—C(=O) NR^PR^Q、—NR^PR^Q、

—NR^PC(=O)R^S、—NR^PC(=O)OR^S、—NR^PC(=O)NR^QR^r、
—NR^PS(=O)_wR^S、—OR^S、—OC(=O)R^S、—OC(=O)OR^S、
—OC(=O)NR^PR^Q、—S(=O)_wR^S、及び—S(=O)_wNR^PR^Qから選
択され；ここで、

R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つの $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、—C(=O) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)の $C_1 \sim C_6$ アルキル、並びに—C(=O) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは、各々、ハロゲン、シアノ、—C(=O)R^S、—C(=O)OR^S、—C(=O)NR^PR^Q、—NR^PR^Q、—NR^PC(=O)R^S、—NR^PC(=O)OR^S、—NR^PC(=O)NR^QR^r、—NR^PS(=O)_wR^S、—OR^S、—OC(=O)R^S、—OC(=O)OR^S、—OC(=O)NR^PR^Q、—S(=O)_wR^S、及び—S(=O)_wNR^PR^Qから選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^P、R^Q、及びR^rは、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；ここで、

R^P、R^Q、及びR^rのいずれか1つの $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び—OHから選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^Sは、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；ここで、

R^Sのいずれか1つの $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、及び—OHから選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

wは、1及び2から選択される整数であり；

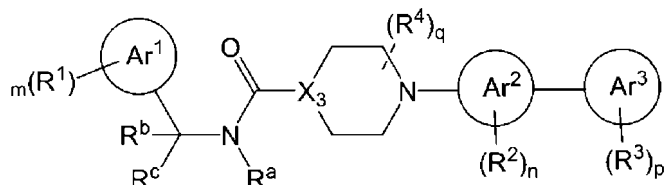
m、n、p、及びqは、各々、0、1、2、及び3から独立して選択される整数である
]の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

本明細書に開示される置換基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。省略形の場合、又は慣例に従って、特定の原子（例えば、炭素原子C又は窒素原子N）に結合した特定の水素原子は、化学構造、式、又は記号では具体的には示されていない；水素原子は、特定の原子（例えば、C又はN）の原子価が満たされる程度まで存在すると見なされる。例えば、X₁がCである場合、X₁は、R⁴及び／又はHに結合することができ、例えば、X¹は、2個の水素原子、又は1個の水素原子及び1個のハロゲン原子、又は1個の水素原子及び1個のメチル基などに結合することができる。

【0046】

第2の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式IIa：

【化63】



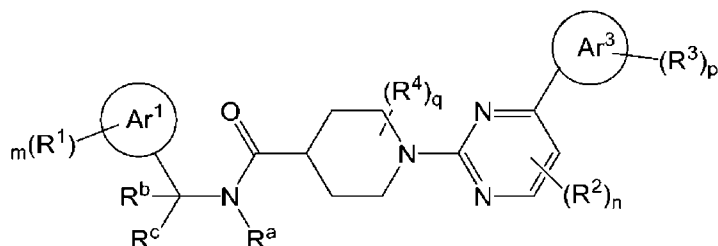
式IIa

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、先行する実施形態で定義されているとおりである。

【 0 0 4 7 】

第 3 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 1 :

【化 6 4】



10

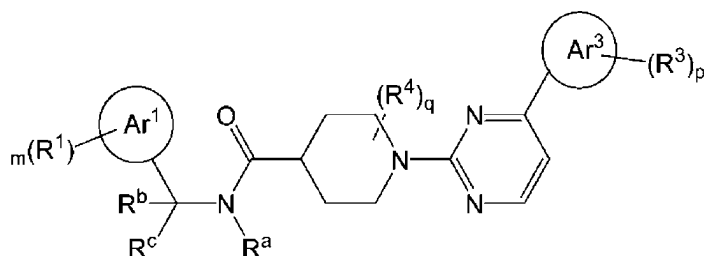
式 I I I a - 1

〔式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 8 】

第 4 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 2 :

【化 6 5】



20

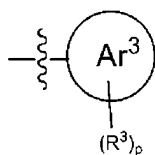
式 I I I a - 2

〔式中、

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；ただし、 Ar^1 は、フラニルであることはできず；

Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；ただし、

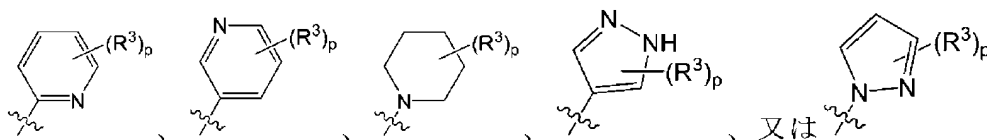
【化 6 6】



40

は、

【化 6 7】



であることはできず；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形

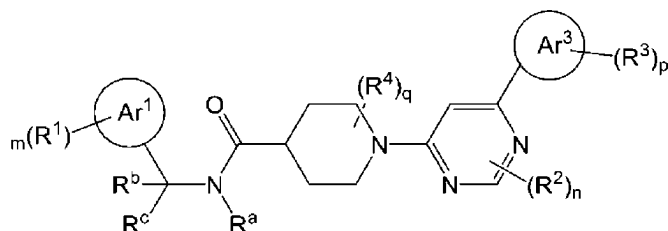
50

態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0049】

第 5 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 3 :

【化 6 8】



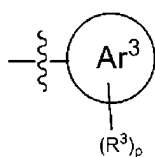
10

式 I I I a - 3

【式中、

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、又は 5 ～ 6 員ヘテロシクリルであり；

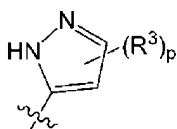
【化 6 9】



20

は

【化 7 0】



30

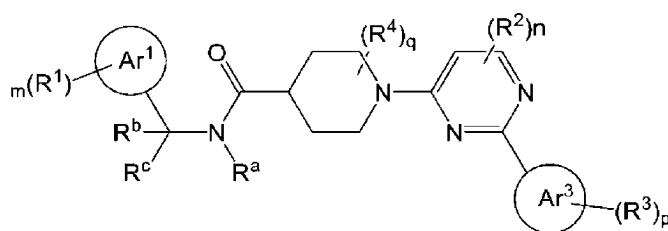
であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0050】

第 6 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 4 :

【化 7 1】



40

式 I I I a - 4

【式中、

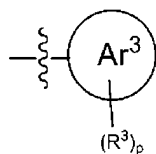
Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、又は 5 ～

50

6員ヘテロシクリルであり；

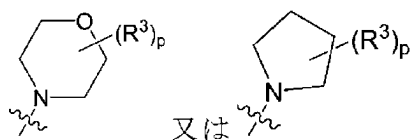
Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

【化72】



は、

【化73】



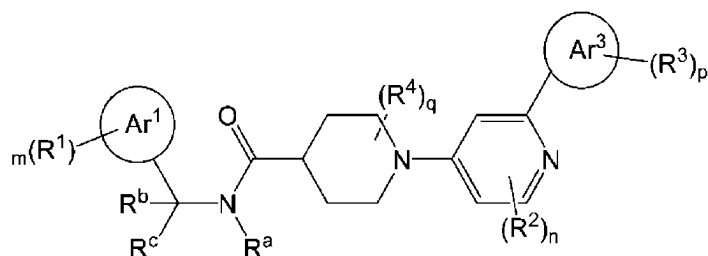
であることはできず；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0051】

第7の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式IIIa-5：

【化74】



式IIIa-5

【式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0052】

第8の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式IIIa-6：

10

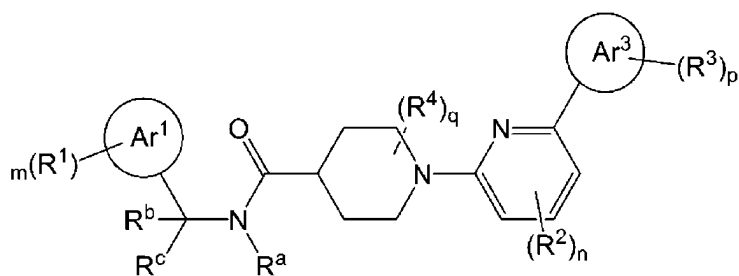
20

30

40

50

【化 7 5】



式 I I I a - 6

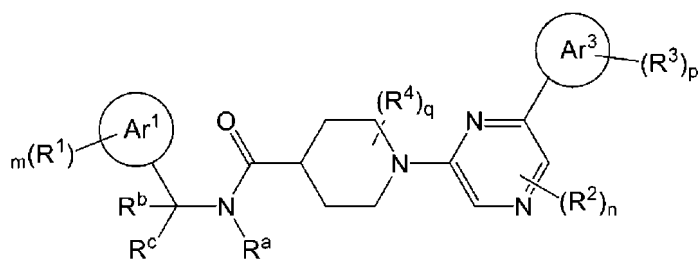
10

【式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである】の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0053】

第 9 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 7：

【化 7 6】



式 I I I a - 7

20

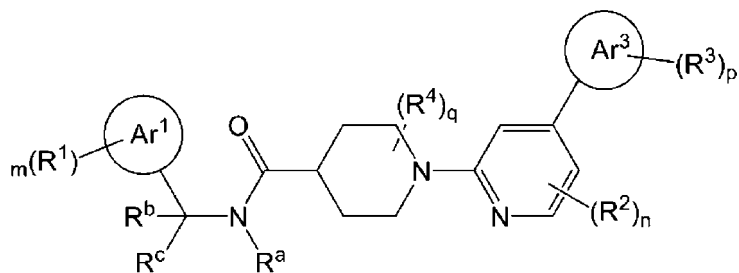
【式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである】の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

30

【0054】

第 10 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 8：

【化 7 7】



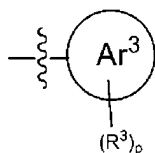
式 I I I a - 8

40

【式中、 Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり、 Ar^3 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、又は $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルであり；ただし、

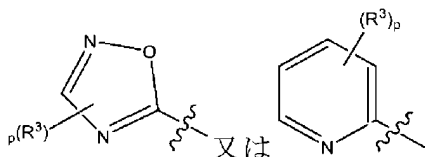
50

【化 7 8】



は、

【化 7 9】



10

であることはできず；

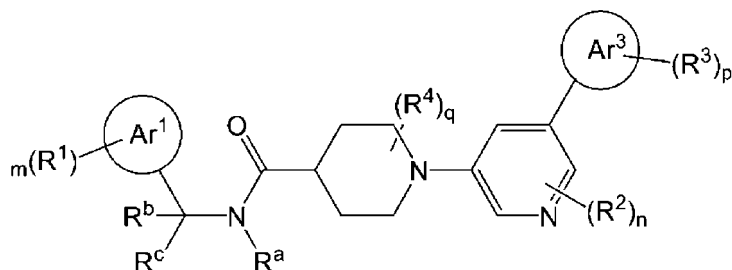
本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0055】

第11の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I a - 9 :

20

【化 8 0】



式 I I I a - 9

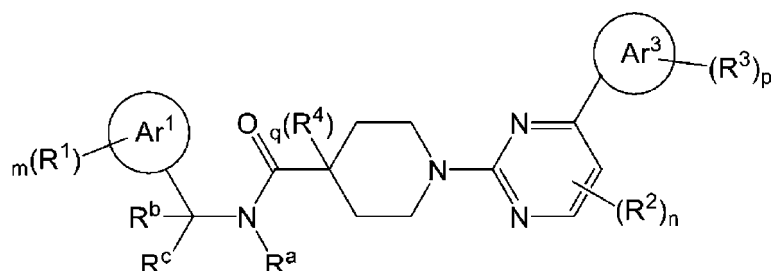
30

【式中、 Ar^1 及び Ar^3 は、各々独立して、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、5～6員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロシクリルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0056】

第12の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 1 :

【化 8 1】



40

式 I V a - 1

【式中、

50

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5～6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

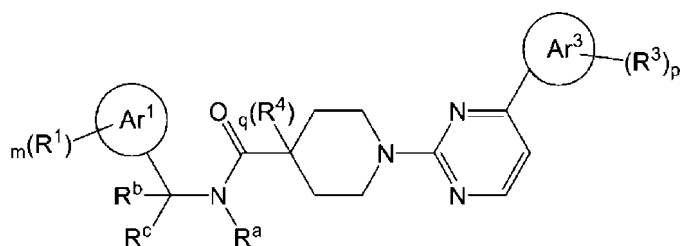
q は、0及び1から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0057】

第13の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 2：

【化82】



式 I V a - 2

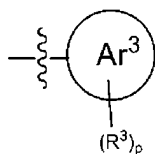
〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

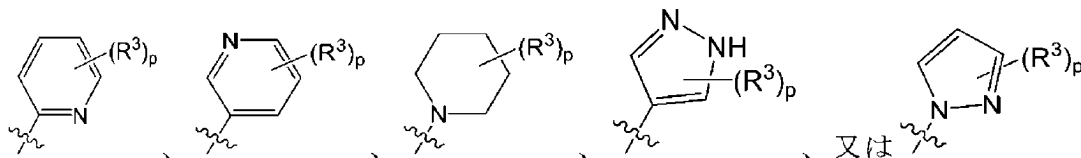
Ar^3 は、5～6員ヘテロアリールであり；ただし、

【化83】



は、

【化84】



であることはできず；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

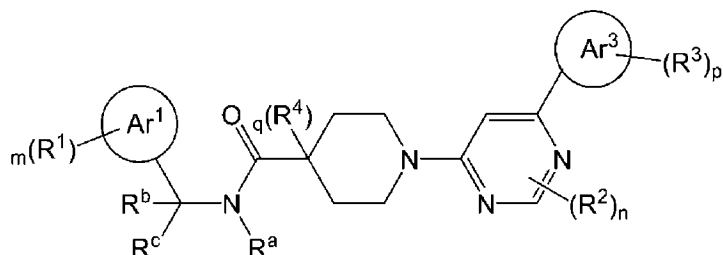
q は、0 及び 1 から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0058】

第 14 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 3：

【化 8 5】



10

式 I V a - 3

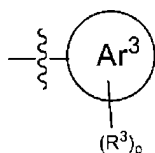
【式中、

R^a は、水素、1～3 個の重水素原子で任意選択的に置換されている C₁～C₂ アルキル、又は -OH であり；

20

Ar¹ は、フェニル、C₅～C₆ カルボシクリル、又は 5～6 員ヘテロアリールであり；

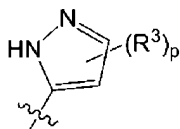
【化 8 6】



は

30

【化 8 7】



であり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、C₁～C₂ アルキル、又は C₁～C₂ ヘテロアルキルであり；ここで、R^b 及び R^c の C₁～C₂ アルキル並びに R^b 及び R^c の C₁～C₂ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3 個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

40

q は、0 及び 1 から選択される整数であり；

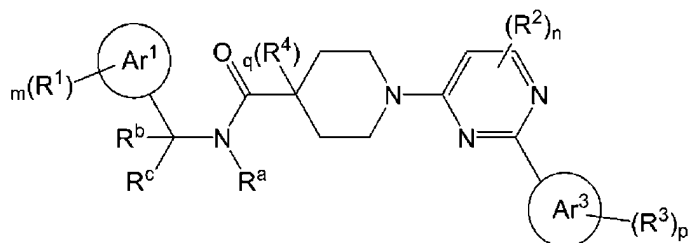
本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0059】

第 15 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 4：

50

【化 8 8】



式 I V a - 4

10

〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

20

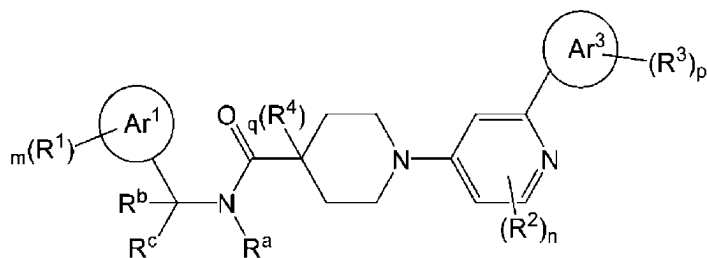
q は、0及び1から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0060】

第16の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 5：

【化 8 9】



30

式 I V a - 5

〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

40

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5若しくは6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

q は、0及び1から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該

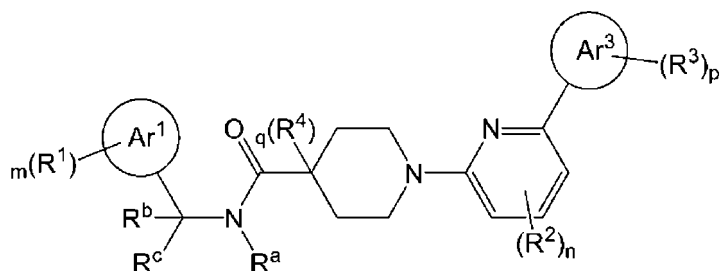
50

化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0061】

第17の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式IVa-6：

【化90】



10

式IVa-6

〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

20

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5若しくは6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

q は、0及び1から選択される整数であり；

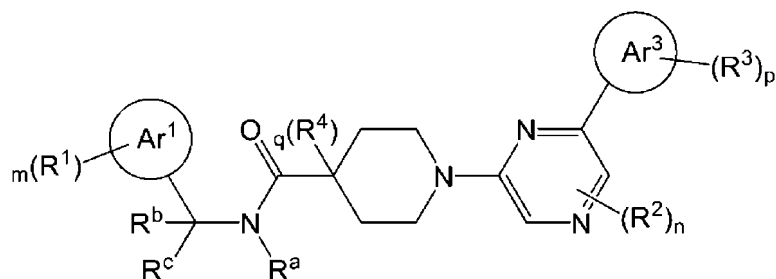
本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

30

【0062】

第18の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式IVa-7：

【化91】



40

式IVa-7

〔式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5～6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$

50

ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

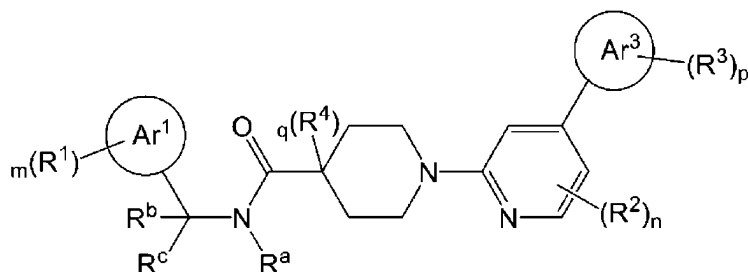
q は、0 及び 1 から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0063】

第19の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 8：

【化92】



式 I V a - 8

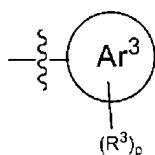
【式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

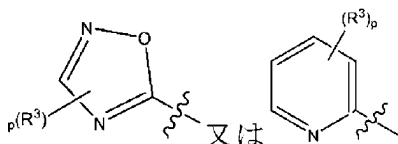
Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5～6員ヘテロシクリルであり；ただし、

【化93】



は、

【化94】



であることはできず；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり； R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

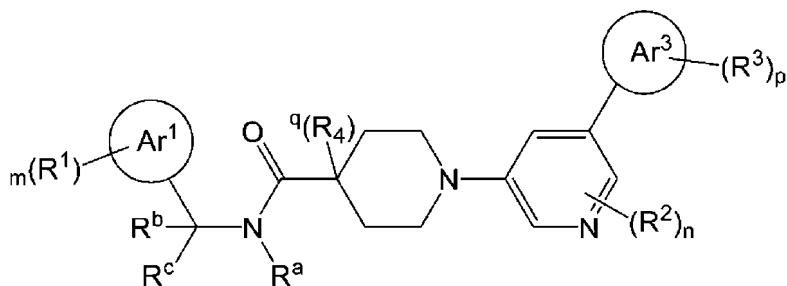
q は、0 及び 1 から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【 0 0 6 4 】

第 2 0 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V a - 9 :

【化 9 5 】



10

式 I V a - 9

【式中、

R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ であり；

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は5～6員ヘテロアリールであり；

Ar^3 は、5～6員ヘテロアリール又は5～6員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

20

q は、0及び1から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである」の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【 0 0 6 5 】

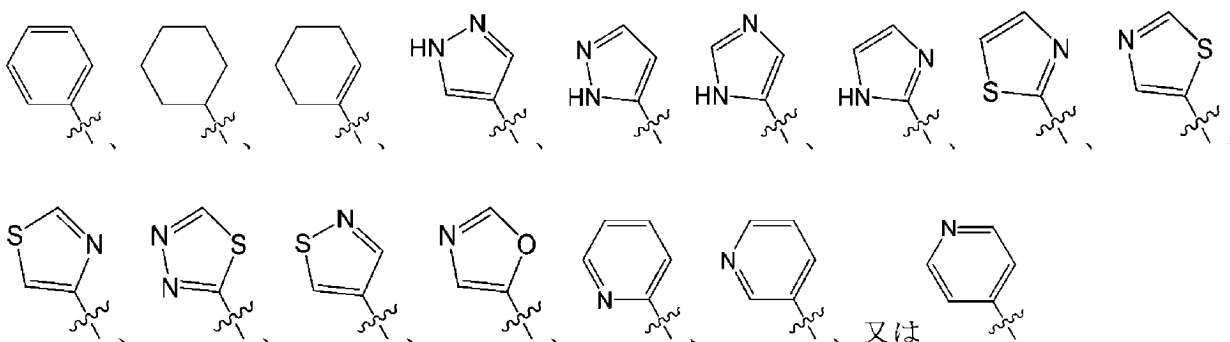
第 2 1 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はピリジニルであり；各々、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されており；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

30

【 0 0 6 6 】

第 2 2 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^1 は、

【化 9 6 】



40

であり；各々、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されており；本明細書において具体的

50

に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0067】

第23の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^1 は、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されているフェニルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0068】

第24の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

10

【0069】

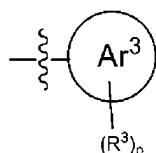
第25の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、1～3個の窒素原子を含有し、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

20

【0070】

第26の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであり；ただし、

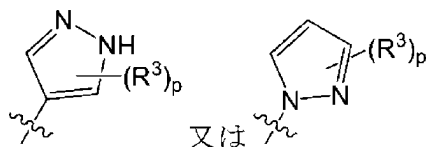
【化97】



30

は、

【化98】



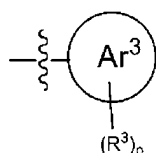
であることはできず；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0071】

40

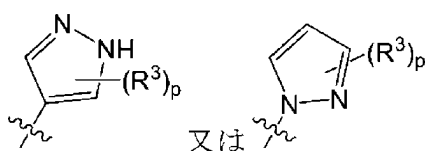
第27の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、1～3個の窒素原子を含有し、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであり；ただし、

【化99】



50

は、
【化 1 0 0】



であることはできず；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

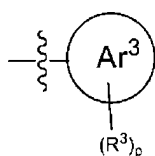
【0 0 7 2】

第 28 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、トリアゾリル、チアジアゾリル、又はピラゾリルであり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており； p は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

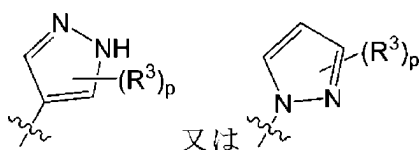
【0 0 7 3】

第 29 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、ピラゾリル、トリアゾリル、又はチアジアゾリルであり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており； p は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；ただし、

【化 1 0 1】



は、
【化 1 0 2】

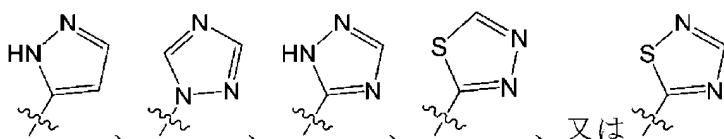


であることはできず；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 7 4】

第 30 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、

【化 1 0 3】



であり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており； p は、0、1、及び 2 から選択される整数であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 7 5】

第 31 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体

の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^a は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、又は $-OH$ であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0076】

第32の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、又は $-CH_2OH$ であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

10

【0077】

第33の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において：

R^b 及び R^c は、両方とも水素であり；

R^b 及び R^c は、両方とも重水素であり；又は

R^b 及び R^c の一方は水素であり、他方は $-CH_2OH$ であり；

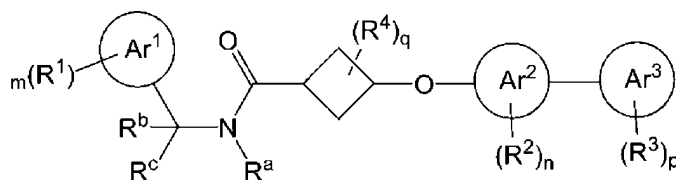
本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0078】

第34の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I b：

20

【化104】



式 I I b

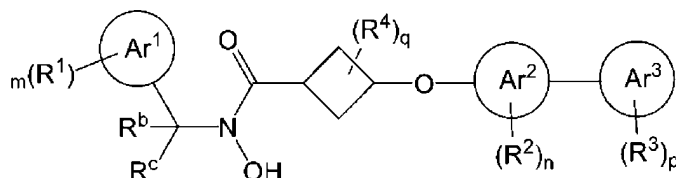
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。特定の実施形態では、 R^a は、水素、1～3個の重水素原子で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $-OH$ である。

30

【0079】

第35の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I I I b：

【化105】



40

式 I I I b

の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0080】

第36の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において：

50

Ar^1 は、フェニル、 $C_5 \sim C_6$ カルボシクリル、又は 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

Ar^2 は、5 ～ 6 員ヘテロアリール又は 5 ～ 6 員ヘテロシクリルであり；

R^b 及び R^c は、各々独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、又は $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルであり；ここで、 R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ アルキル並びに R^b 及び R^c の $C_1 \sim C_2$ ヘテロアルキルは、各々独立して、1 ～ 3 個の重水素原子で任意選択的に置換されており；

q は、0 及び 1 から選択される整数であり；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

10

【0081】

第 37 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において：

Ar^1 は、フェニル又は C_6 カルボシクリルであり；各々、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されており；

Ar^2 は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；各々、 n 個の R^2 基で任意選択的に置換されており；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

20

【0082】

第 38 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において：

Ar^2 は、6 員ヘテロアリールであり；各々、 n 個の R^2 基で任意選択的に置換されており；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0083】

第 39 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において：

Ar^2 は、ピリジニル又はピリミジニルであり；各々、 n 個の R^2 基で任意選択的に置換されており；

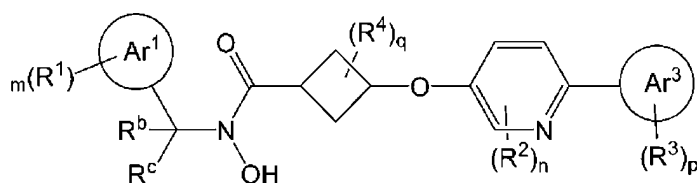
30

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0084】

第 40 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V b - 1：

【化 106】



40

式 I V b - 1

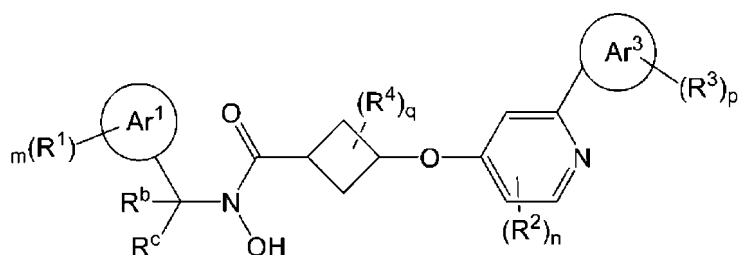
の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩であり、本明細書において具体的に定義されていない全ての他の変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0085】

第 41 の実施形態では、本開示の化合物は、以下の構造式 I V b - 2：

50

【化 1 0 7】



式 I V b - 2

10

〔式中、 q は、0 及び 1 から選択される整数であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである〕の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩である。

【0086】

第 4 2 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^1 は、 m 個の R^1 基で任意選択的に置換されているフェニルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

20

【0087】

第 4 3 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、5 ～ 6 員ヘテロアリール又は 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルであり；各々、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されており；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0088】

第 4 4 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

30

【0089】

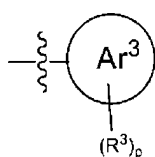
第 4 5 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 Ar^3 は、 p 個の R^3 基で任意選択的に置換されているピラゾリルであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されているとおりである。

【0090】

第 4 6 の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、

40

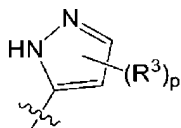
【化 1 0 8】



は、

50

【化 1 0 9】



であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 9 1】

第47の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-C(=O)$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-C(=O)NR^pR^q - NR^pR^q - OH$ から選択され；ここで、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つの $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、並びに $-C(=O)$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)の $C_1 \sim C_4$ アルキルは、各々、ハロゲン、シアノ、及び $-OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換されており；

R^p 、 R^q 、及び R^r は、各出現について、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 9 2】

第48の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各出現について、各々独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、及び $-OH$ から選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 9 3】

第49の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^1 は、各出現について、F、Cl、シアノ、 CF_3 、 CF_2H 、及び $-CH_3$ から独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 9 4】

第50の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^2 は、各出現について、Fであり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 9 5】

第51の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^3 は、各出現について、 $-CH_3$ であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0 0 9 6】

第52の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、 R^4 は、各出現について、F及び $-CH_3$ から独立して選択され；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

。

【0097】

第53の実施形態では、本開示の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は薬学的に許容される塩において、pは、1及び2から選択される整数であり；本明細書において具体的に定義されていない他の全ての変数は、適切な先行する実施形態のいずれか1つにおいて定義されているとおりである。

【0098】

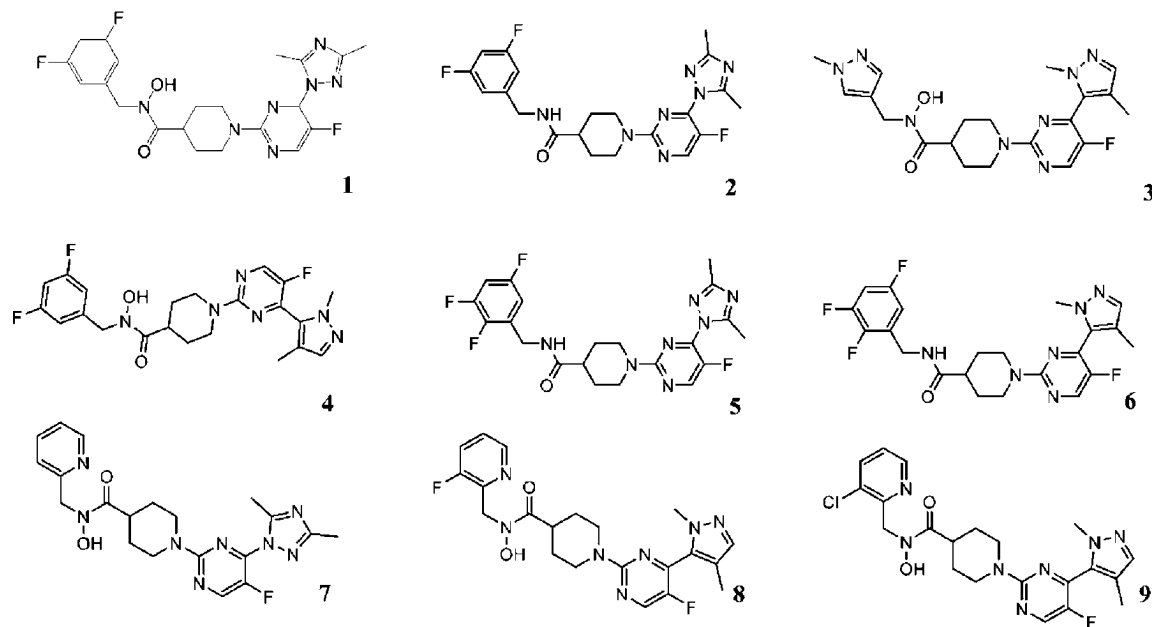
特定の実施形態では、本開示の少なくとも1つの化合物は、表1に示される化合物1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0099】

【表1-1】

表1. 化合物1～99



20

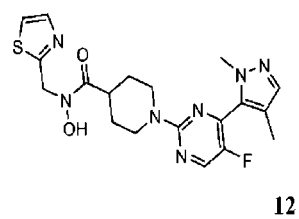
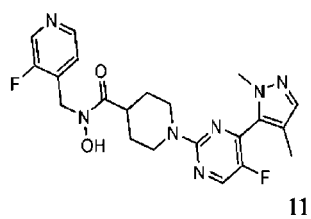
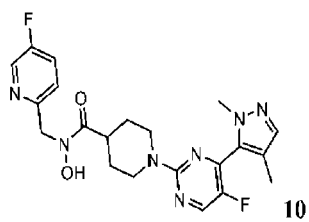
30

40

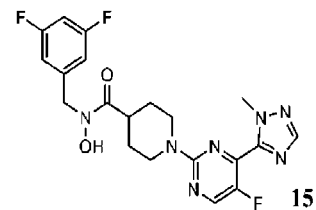
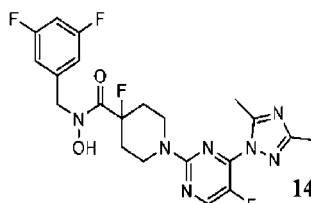
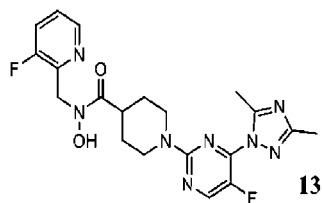
50

【表 1 - 2】

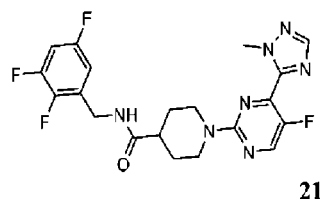
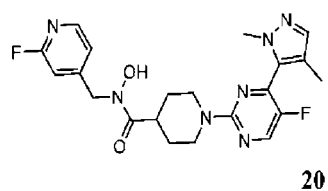
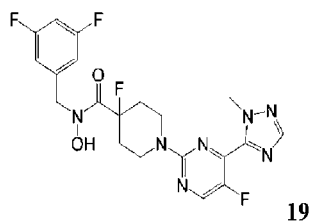
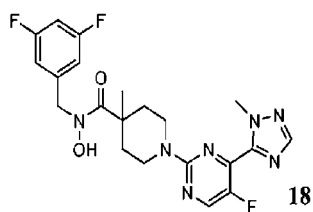
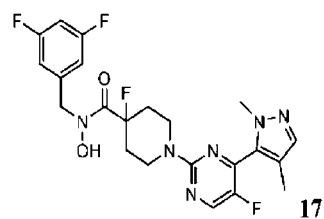
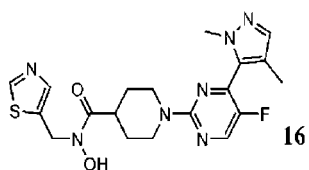
(表 1 の続き)



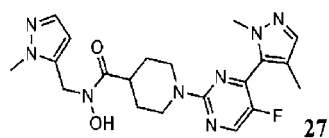
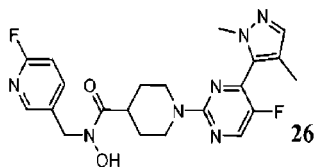
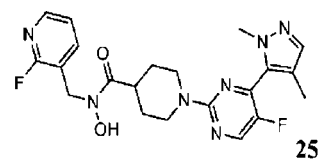
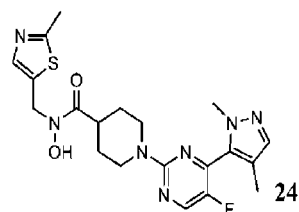
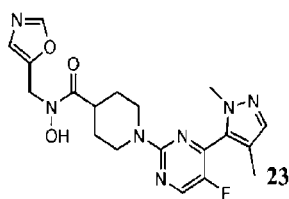
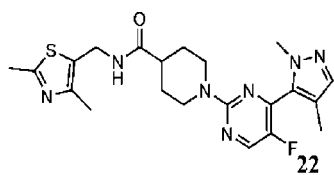
10



20



30

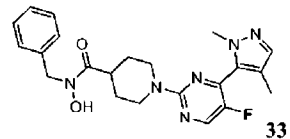
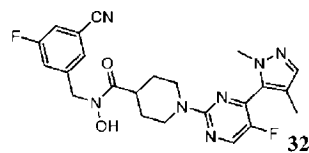
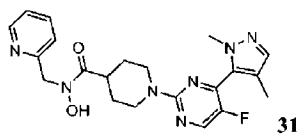
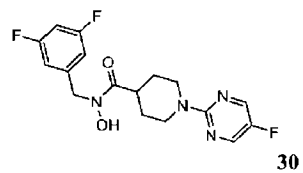
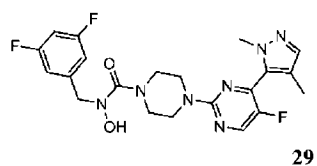
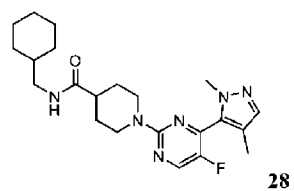


40

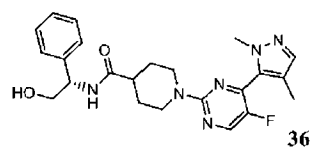
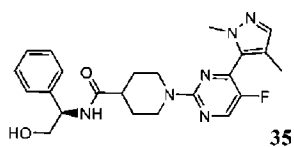
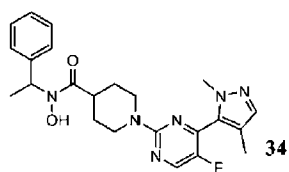
50

【表 1 - 3】

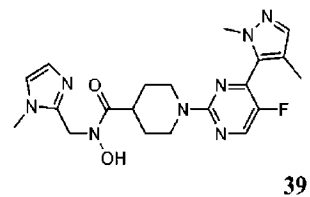
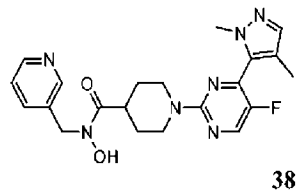
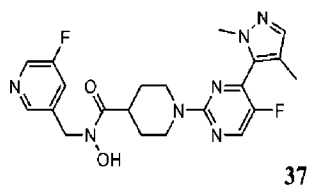
(表 1 の続き)



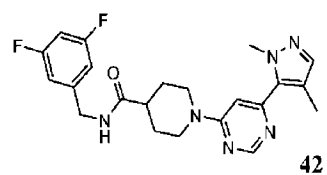
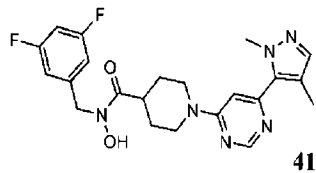
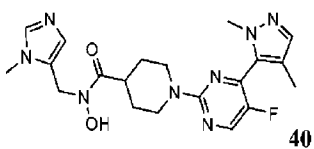
10



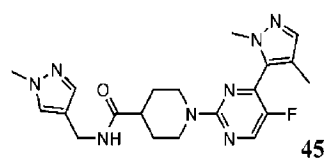
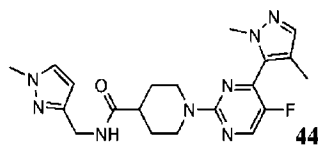
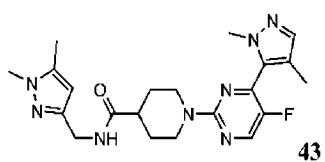
20



30



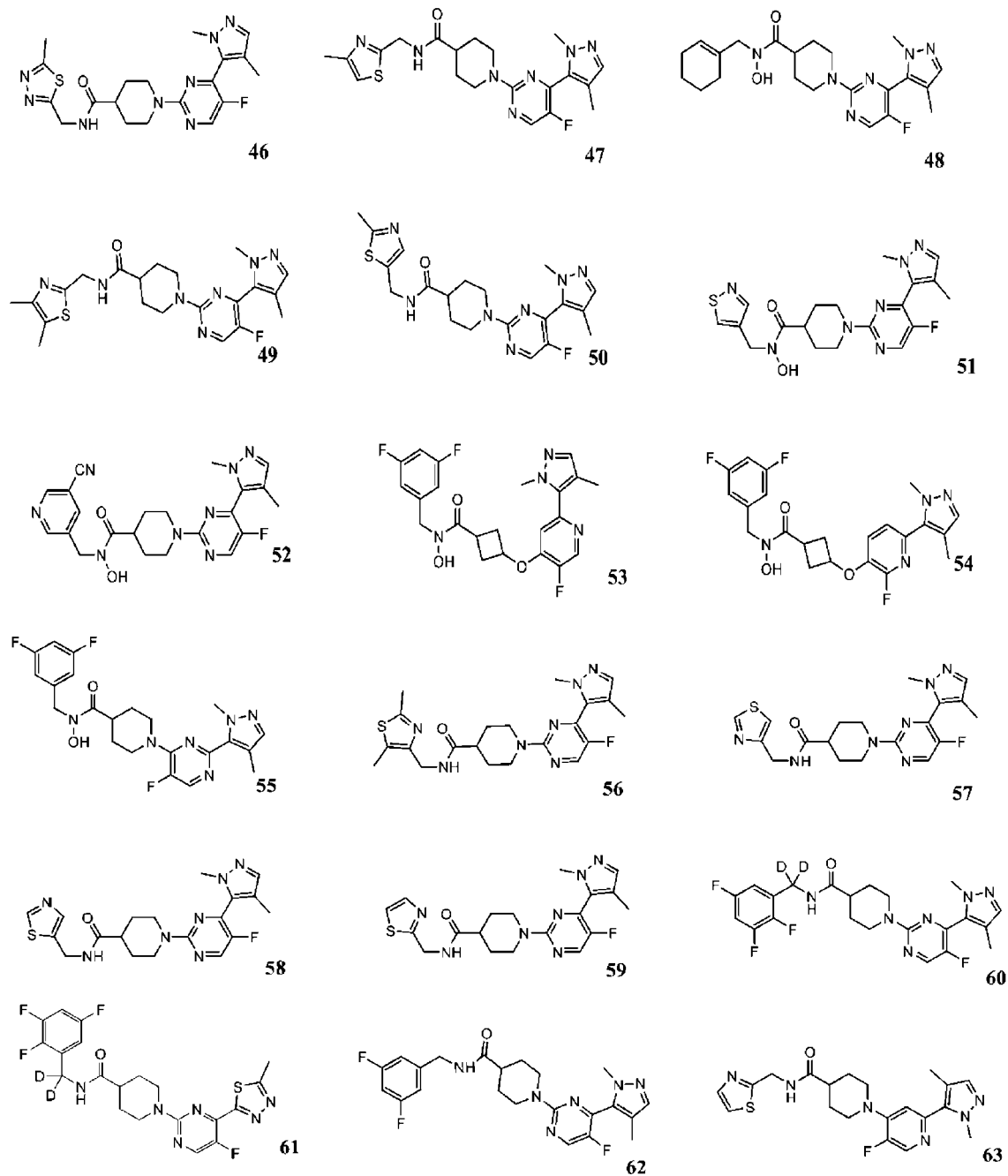
40



50

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)



10

20

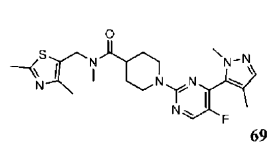
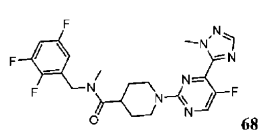
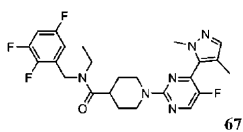
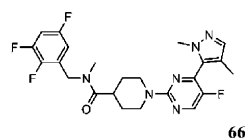
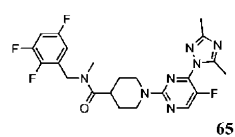
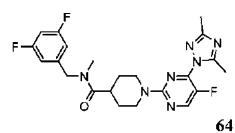
30

40

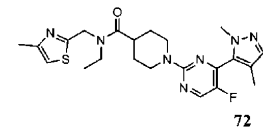
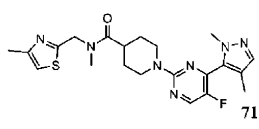
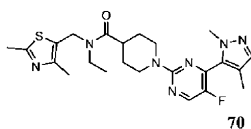
50

【表 1 - 5】

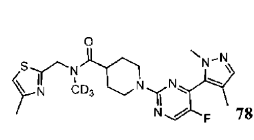
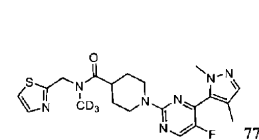
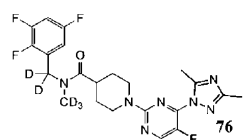
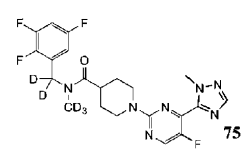
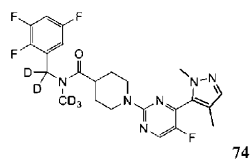
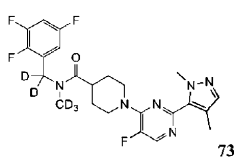
(表 1 の続き)



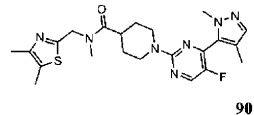
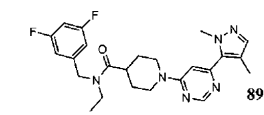
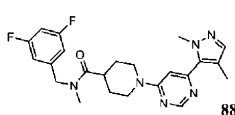
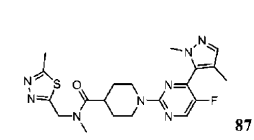
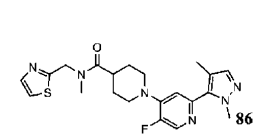
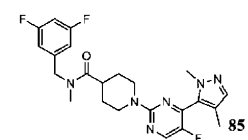
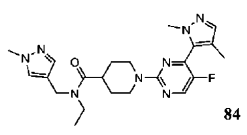
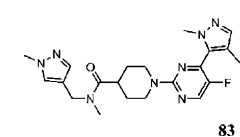
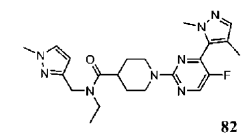
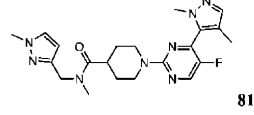
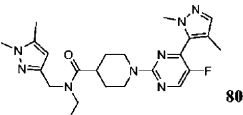
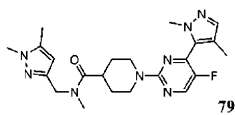
10



20



30

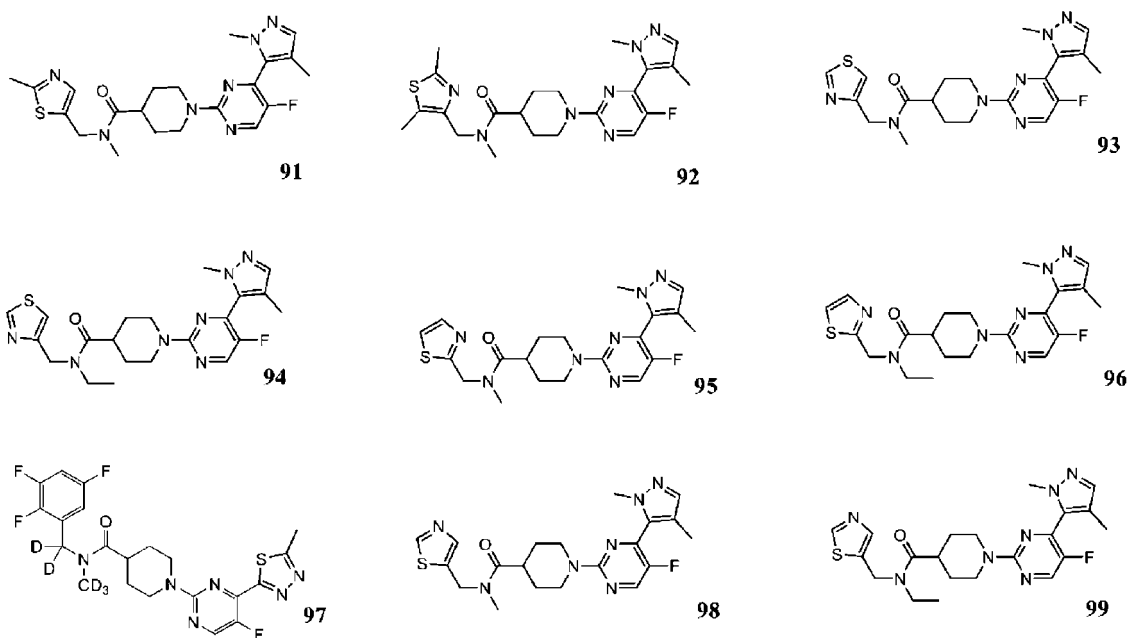


40

50

【表 1 - 6】

(表 1 の続き)



10

20

【0100】

本開示の別の態様は、式 I、II a、II b、III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8、III a-9、III b、IV a-1、IV a-2、IV a-3、IV a-4、IV a-5、IV a-6、IV a-7、IV a-8、IV a-9、IV b-1、若しくは IV b-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を提供する。

【0101】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容されるビヒクル及び薬学的に許容されるアジュバントから選択される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される充填剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、及び滑沢剤から選択される。

30

【0102】

本開示の医薬組成物は、組み合わせ療法において使用することができることも理解されるであろう：すなわち、本明細書に記載の医薬組成物は、追加の活性医薬品を更に含むことができる。あるいは、式 I、II a、II b、III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8、III a-9、III b、IV a-1、IV a-2、IV a-3、IV a-4、IV a-5、IV a-6、IV a-7、IV a-8、IV a-9、IV b-1、若しくは IV b-2 の化合物、化合物 1～99 から選択される化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、別の組成物として、追加の活性医薬品を含む組成物と同時に、それよりも前に、又はそれよりも後に投与することができる。

40

【0103】

上記のように、本明細書で開示される医薬組成物は、薬学的に許容される担体を含む。薬学的に許容される担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で用いられる薬学的に許容される担体は、例えば、所望の特定の剤形に好適な、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散助剤、懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、防腐剤、固体結合剤、及び滑沢剤から選択することができる。Remingt

50

on: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 及び Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988 to 1999, Marcel Dekker, New York は、医薬組成物を製剤化する際に使用される種々の担体及びその調製のための公知の技術を開示している。任意の従来の担体は、例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じる、又はそうでなければ、医薬組成物の任意の他の成分（複数可）と有害な様式で相互作用することによって、本開示の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内であると考えられる。好適な薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、及び電解質（プロタミンスルフェート、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩など）、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、糖（ラクトース、グルコース、及びスクロースなど）、デンプン（トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びセルロースアセテートなど）、トラガント末、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（カカオバター及び坐剤ワックスなど）、油（例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、及びダイズ油など）、グリコール（プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなど）、エステル（エチルオレエート及びエチルラウレートなど）、寒天、緩衝剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど）、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、非毒性適合性潤滑剤（ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど）、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤、及び酸化防止剤が挙げられる。

10

20

【0104】

III. 化合物の調製

30

本開示における化合物、互変異性体、重水素化誘導体、及び塩は、標準的な化学的手法に従って、又は本明細書に記載されるように作製され得る。いくつかの実施形態では、I、IIa、IIb、IIIa-1、IIIa-2、IIIa-3、IIIa-4、IIIa-5、IIIa-6、IIIa-7、IIIa-8、IIIa-9、IIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩は、以下の一般的スキーム及び実施例に例示される手順に従って作製され得る。

【0105】

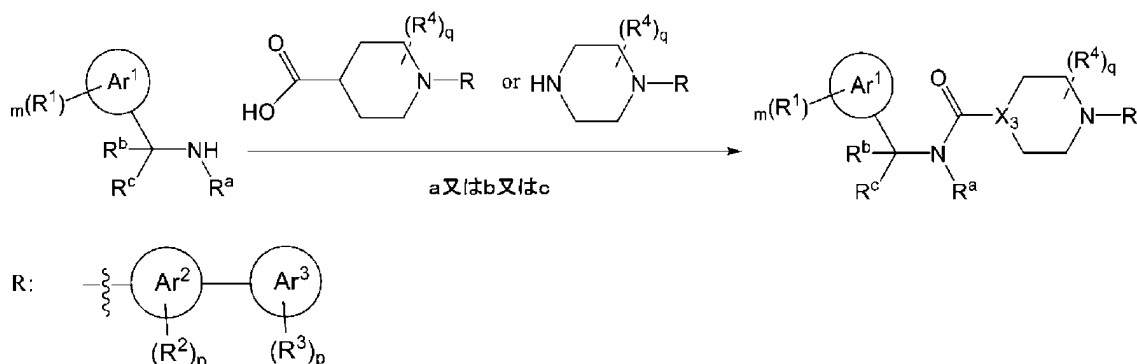
いくつかの実施形態では、スキーム1は、式I、IIa、IIIa-1、IIIa-2、IIIa-3、IIIa-4、IIIa-5、IIIa-6、IIIa-7、IIIa-8、IIIa-9、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、及びIVa-9の化合物を調製するための方法を提供する。

40

50

【化 1 1 0】

スキーム 1



10

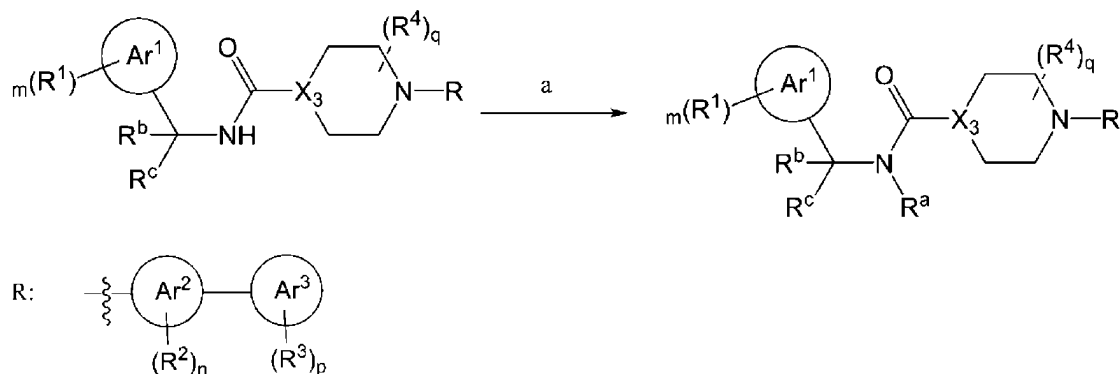
20

【0 1 0 6】

いくつかの実施形態では、スキーム 2 は、式 I、II a、III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8、III a-9、IV a-1、IV a-2、IV a-3、IV a-4、IV a-5、IV a-6、IV a-7、IV a-8、及び IV a-9 の化合物を調製するための方法を提供する。

【化 1 1 1】

スキーム 2



30

40

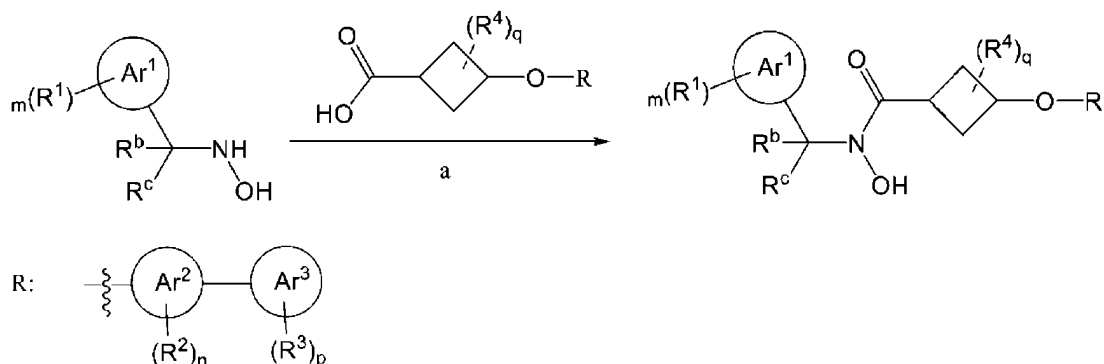
【0 1 0 7】

いくつかの実施形態では、スキーム 3 は、式 I、II b、III b、IV b-1、及び IV b-2 の化合物を調製するための方法を提供する。

50

【化 1 1 2】

スキーム 3



10

スキーム 3 に示されている変数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^b 、 R^c 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、並びに m 、 n 、 p 、及び q は、上記の式 I について定義されているとおりであり；

ここで、試薬及び条件は：（a） $O-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})-N$ ， N' ， N' -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）、トリエチルアミン（TEA）、DMF、室温（RT）、2.0 時間である。

20

【0108】

IV．治療方法及び使用

本開示の別の態様では、式 I、II a、II b、III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8、III a-9、III b、IV a-1、IV a-2、IV a-3、IV a-4、IV a-5、IV a-6、IV a-7、IV a-8、IV a-9、IV b-1、若しくは IV b-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、炎症性疾患、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される疾患又は病態の治療に使用するためのものである。いくつかの実施形態は、疾患又は病態は、受容体相互作用タンパク質 1（RIP1）シグナル伝達によって媒介される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される。

30

【0109】

別の態様では、薬剤として使用するための、式 I、II a、II b、III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8、III a-9、III b、IV a-1、IV a-2、IV a-3、IV a-4、IV a-5、IV a-6、IV a-7、IV a-8、IV a-9、IV b-1、若しくは IV b-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物が、本明細書で開示される。

40

【0110】

別の態様では、炎症性疾患、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される疾患又は病態を治療するための薬剤を製造するための、式 I、II a、II b、III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8、III a-9

50

、**II Ib**、**IV a-1**、**IV a-2**、**IV a-3**、**IV a-4**、**IV a-5**、**IV a-6**、**IV a-7**、**IV a-8**、**IV a-9**、**IV b-1**、若しくは**IV b-2**の化合物、化合物**1**～**99**、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物の使用が、本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、**RIP1**シグナル伝達によって媒介される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症（**ALS**）、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される。更に別の態様では、対象における炎症性疾患、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（**CNS**）疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される疾患又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式**I**、**II a**、**II b**、**II Ia-1**、**II Ia-2**、**II Ia-3**、**II Ia-4**、**II Ia-5**、**II Ia-6**、**II Ia-7**、**II Ia-8**、**II Ia-9**、**II Ib**、**IV a-1**、**IV a-2**、**IV a-3**、**IV a-4**、**IV a-5**、**IV a-6**、**IV a-7**、**IV a-8**、**IV a-9**、**IV b-1**、若しくは**IV b-2**の化合物、化合物**1**～**99**、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、**RIP1**シグナル伝達によって媒介される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、**ALS**、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される。

10

20

【0111】

本開示の更なる態様では、式**I**、**II a**、**II b**、**II Ia-1**、**II Ia-2**、**II Ia-3**、**II Ia-4**、**II Ia-5**、**II Ia-6**、**II Ia-7**、**II Ia-8**、**II Ia-9**、**II Ib**、**IV a-1**、**IV a-2**、**IV a-3**、**IV a-4**、**IV a-5**、**IV a-6**、**IV a-7**、**IV a-8**、**IV a-9**、**IV b-1**、若しくは**IV b-2**の化合物、化合物**1**～**99**、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、**RIP1**シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態の治療で使用するものである。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症（**ALS**）、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される。別の態様では、**RIP1**シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態を治療するための薬剤を製造するための、式**I**、**II a**、**II b**、**II Ia-1**、**II Ia-2**、**II Ia-3**、**II Ia-4**、**II Ia-5**、**II Ia-6**、**II Ia-7**、**II Ia-8**、**II Ia-9**、**II Ib**、**IV a-1**、**IV a-2**、**IV a-3**、**IV a-4**、**IV a-5**、**IV a-6**、**IV a-7**、**IV a-8**、**IV a-9**、**IV b-1**、若しくは**IV b-2**の化合物、化合物**1**～**99**、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物の使用が、本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、**ALS**、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される。更に別の態様では、対象における**RIP1**シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式**I**、**II a**、**II b**、**II Ia-1**、**II Ia-2**、**II Ia-3**、**II Ia-4**、**II Ia-5**、**II Ia-6**、**II Ia-7**、**II Ia-8**、**II Ia-9**、**II Ib**、**IV a-1**、**IV a-2**、**IV a-3**、**IV a-4**、**IV a-5**、**IV a-6**、**IV a-7**、**IV a-8**、**IV a-9**、**IV b-1**、若しくは**IV b-2**の化

30

40

50

合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物を投与することを含む方法が、本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、ALS、アルツハイマー病、及びウイルス感染症から選択される。

【0112】

本開示の別の態様では、式 I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくは IVb-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、RIP1 タンパク質又はその断片（例えば、キナーゼドメイン、中間ドメイン、及び／又はデスドメイン）を、化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物と接触させることによって、RIP1 を媒介、例えば阻害する際に使用するものである。更に別の態様では、RIP1 を阻害する方法であって、RIP1 タンパク質又はその断片（例えば、キナーゼドメイン、中間ドメイン、及び／又はデスドメイン）を、式 I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくは IVb-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載の化合物、互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物と共に対象に接触させることを含む方法が、本明細書で開示される。

【0113】

式 I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくは IVb-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、例えば、上記の疾患又は病態、例えば、炎症性疾患、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）、アレルギー性疾患、移植片拒絶、壊死性細胞疾患、神経変性疾患、CNS 疾患、虚血性脳損傷、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍から選択される疾患又は病態（RIP1 シグナル伝達によって媒介されるものを含む）；潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、関節リウマチ、ALS、アルツハイマー病、及びウイルス感染から選択される疾患又は病態（RIP1 シグナル伝達によって媒介されるものを含む）；RIP1 シグナル伝達によって媒介される疾患又は病態の治療のために、1日1回、1日2回、又は1日3回投与され得る。

【0114】

いくつかの実施形態では、2mg～1500mg 又は 5mg～1000mg の式 I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくは IVb-2 の化合物、化合物 1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、1日1回、1日2回、又は1日3回投与

される。

【0115】

式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、化合物1～99、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、若しくは前述のものの薬学的に許容される塩、又はそれらの医薬組成物は、例えば、経口、非経口、舌下、局所、直腸内、経鼻、口腔、経膈、経皮、パッチ、ポンプ投与によって、又は埋め込み式リザーバを介して投与することができ、医薬組成物はそれに応じて製剤化される。非経口投与としては、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、脊髄内、直腸内、及び局所投与様式が挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであり得る。本開示において企図される他の投与形態は、国際公開第2013/075083号、国際公開第2013/075084号、国際公開第2013/078320号、国際公開第2013/120104号、国際公開第2014/124418号、国際公開第2014/151142号、及び国際公開第2015/023915号に記載されているとおりである。

10

【実施例】

【0116】

本明細書に記載される開示をより完全に理解できるように、以下の実施例が本明細書で開示される。これらの実施例は単に例示目的であり、本開示を何ら限定するものと解釈されるべきではないことを理解されたい。

20

【0117】

実施例1．例示的な化合物の合成

式I、IIa、IIb、IIIIa-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-6、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-9、IIIIb、IVa-1、IVa-2、IVa-3、IVa-4、IVa-5、IVa-6、IVa-7、IVa-8、IVa-9、IVb-1、若しくはIVb-2の化合物、その互変異性体、該化合物若しくは該互変異性体の重水素化誘導体、又は前述のものの薬学的に許容される塩から選択される本開示の化合物は、標準的な化学的手法に従って、又は式Iの化合物の代表例としての化合物1～99についての以下の合成スキームを含む本明細書に記載されるとおりに作製され得る。

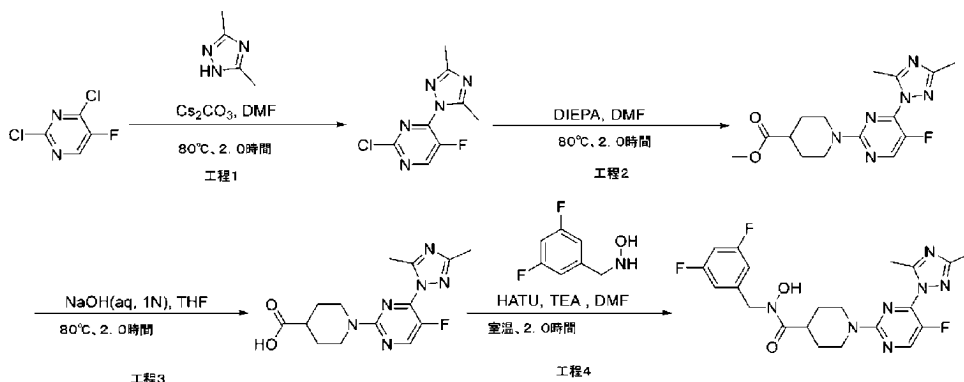
30

【0118】

化合物1

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化113】



40

工程1：2-クロロ-4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1

50

-イル) - 5 -フルオロピリミジンの合成

ジメチルホルムアミドすなわちDMF (80 mL) 中の2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (5 g、29.95 mmol) 及び3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール (3.2 g、32.94 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウムCs₂CO₃ (17.3 g、89.85 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を80℃で更に2時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水 (100 mL) で希釈した。得られた混合物をEtOAc (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(PE: EtOAc) (1:1) で溶出し、2-クロロ-4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン (3 g、44.1%) を黄褐色固体として得た。MS (m/z): 228.6 [M+H]⁺。

10

【0119】

工程2: メチル1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートの合成

DMF (20 mL) 中の2-クロロ-4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン (3 g、13.18 mmol) 及びメチルピペリジン-4-カルボキシレートメチルピペリジン-4-カルボキシレート (2.08 g、14.50 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミンすなわちDIEA (5.1 g、39.54 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を80℃で更に2時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を水 (40 mL) で希釈した。得られた混合物をEtOAc (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムすなわちNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル: エチルアセテート (PE: EtOAc) (1:1) で溶出し、メチル1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (2.6 g、59%) を黄色油状物として得た。MS (m/z): 335.3 [M+H]⁺。

20

【0120】

工程3: 1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸の合成

テトラヒドロフランすなわちTHF (10 mL) 中のメチル1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (2.6 g、7.78 mmol) の攪拌溶液に、1Nの水酸化ナトリウムすなわちNaOH (5 mL) を室温で添加した。得られた混合物を25℃で更に2時間攪拌した。混合物を1Nの塩酸すなわちHClでpH 3~4まで酸性化した。得られた混合物をEtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(PE: EtOAc) (1:2) で溶出し、1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (1.9 g、76.3%) を黄褐色固体として得た。LC-MS (m/z) 321.3 [M+H]⁺。

40

【0121】

工程4: N-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) -N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド (化合物1) の合成

DMF (2 mL) 中の1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (7

50

0 mg、0.22 mmol) 及び N-(3,5-ジフルオロベンジル) ヒドロキシルアミン (38 mg、0.24 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムすなわち HATU (125 mg、0.33 mmol) 及びトリエチルアミンすなわち TEA (67 mg、0.66 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 25℃ で更に 2 時間攪拌した。得られた混合物を水 (4 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3×2 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (4 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム：球形 C18 40~60 µm、40 g；移動相 B：アセトニトリルすなわち ACN；流量：40 mL/分；勾配：20 分で 35% B~60% B；検出器：254 nm。所望の生成物を含む画分を 51% B で回収し、減圧下で濃縮して、表題化合物 1 (40 mg、39.6%) を灰白色固体として得た。LC-MS (m/z)：462.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (br s, 1H), 8.67 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.95 (t, J=4.3, 3.8 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.54 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.05 (td, J=13.2, 2.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.84 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.4, 4.0 Hz, 2H)。

10

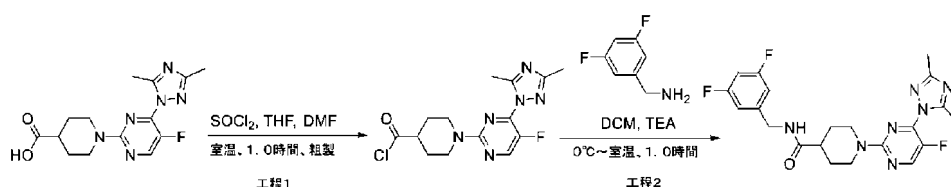
【0122】

化合物 2

20

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化114】



30

工程 1：1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドの合成

化合物 1 の合成において上述した 1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (75 mg、0.234 mmol) を、3 mL のテトラヒドロフランすなわち THF に溶解した。1 mL のチオニルクロリドすなわち SOCl₂ を室温で添加した。1 滴の DMF を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0123】

工程 2：N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 2) の合成

40

1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドを、3 mL のジクロロメタンすなわち DCM に溶解した。それを、2 mL の DCM 中の (3,5-ジフルオロフェニル)メタンアミン (36.9 mg、0.258 mmol) 及び TEA (0.2 mL) の混合物に 0℃ でゆっくりと添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=1/3) によって精製して、表題化合物 2 である 60 mg の白色固体を得た。収率：57.7%。LC-MS (m/z)：446.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J=

50

2.4 Hz, 1H), 6.81–6.76 (m, 2H), 6.71 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.74–4.64 (m, 2H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.49–2.38 (m, 4H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.77 (ddd, J = 24.8, 12.0, 4.4 Hz, 2H)。

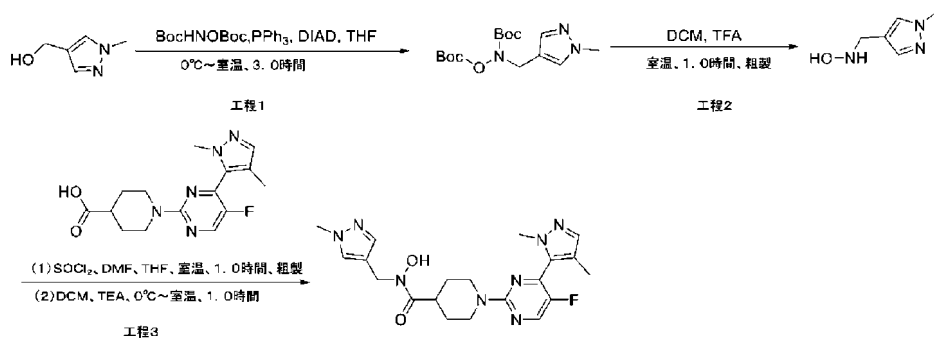
【0124】

化合物3

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ペリジン-4-カルボキサミド

10

【化115】



20

工程1: tert-ブチル((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバメートの合成

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(1g、8.918mmol)、tert-ブチル((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)カルバメート(2.5g、10.717mmol)、及びトリフェニルホスフィンPPh₃(2.8g、10.687mmol)を30mLのTHF中で混合した。ジイソプロピルアゾジホルメート(2.164g、10.7mmol)を0°Cで溶液にゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=2/1)によって精製して、2.4gの白色固体を得た。収率:82.3%。LC-MS(m/z):328.4[M+H]⁺。

30

【0125】

工程2: N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミンの合成

tert-ブチル((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバメート(186mg、0.569mmol)を2mLのDCMに溶解した。2mLのジクロロメタン/トリフルオロ酢酸すなわちDCM/TFA(1/1)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、更に精製することなく次の工程に使用した。LC-MS(m/z):128.3[M+H]⁺。

40

【0126】

工程3: 1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ペリジン-4-カルボキサミド(化合物3)の合成

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ペリジン-4-カルボン酸(70mg、0.219mmol)を3mLのテトラヒドロフランすなわちTHFに溶解し、1mLのチオニルクロリドすなわちSOCl₂を室温で添加した。1滴のDMFを添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、更に精製することなく次の工程に使用した。上記残渣を3mLのDCMに溶解した。それを、2mLのDCM中のN-((1-メチル-1H-ピラゾール-4

50

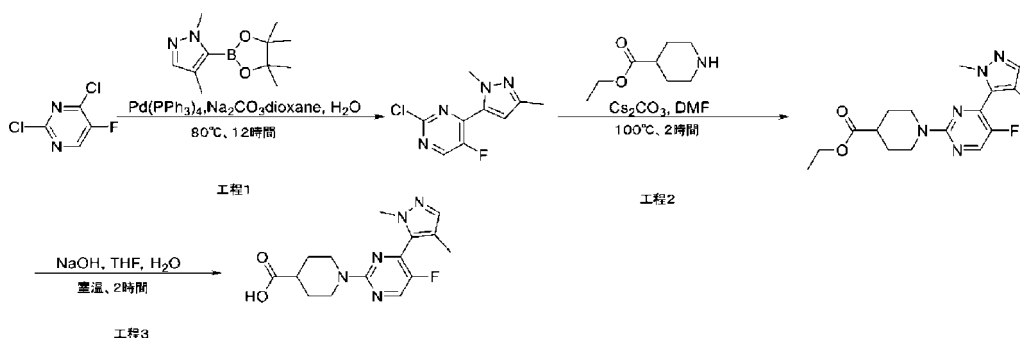
ーイル)メチル)ヒドロキシルアミン(144.6mg、0.6mmol)及びTEA(0.2mL)のトリフルオロアセートの混合物に0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、分取TLC(DCM/MeOH=18/1)によって精製して、7mgの白色固体を得た。収率:7.5%。LC-MS(m/z):429.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.29(d, J=1.6Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 2H), 7.36(s, 1H), 5.35(t, J=4.8Hz, 2H), 4.80-4.65(m, 4H), 3.92(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.20-3.07(m, 1H), 3.04-2.94(m, 2H), 2.08(d, J=2.4Hz, 3H), 1.88-1.73(m, 4H)。

10

【0127】

中間体1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ペリジン-4-カルボン酸及び他の中間体の調製

【化116】



20

工程1: 2-クロロ-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジンの合成

2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(200mg、1.19mmol)を6mLの1,4-ジオキサン/H₂O(5:1)に溶解した。1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(293mg、1.32mmol)、炭酸ナトリウムすなわちNa₂CO₃(1.8mL、2N)、及びパラジウム-テトラキス(トリフェニルホスフィン)すなわちPd(PPh₃)₄(138mg、0.12mmol)を、窒素下、室温で前述の混合物に添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2-クロロ-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン(150mg、55%)を白色固体として得た。LC-MS(m/z):227.2[M+H]⁺。

30

【0128】

工程2: エチル1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ペリジン-4-カルボキシレートの合成

2-クロロ-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン(150mg、0.66mmol)を10mLのDMFに溶解し、エチルペリジン-4-カルボキシレート(157mg、1.00mmol)及びCs₂CO₃(326mg、1.00mmol)を上記溶液に室温で添加した。混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄で)乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、エチル1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ペリジン-4-カルボキシレート(200mg、87%)を白色固体として得た。LC-MS(m/z):348.4[M+H]⁺。

40

【0129】

50

工程 3：1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸の合成

エチル-1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（200mg、0.57mol）を10mLのTHFに溶解し、NaOH（水溶液）（2.0mL、1N）を上記溶液に室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を1NのHClでpH3～4まで酸性化した。得られた混合物をEtOAc（3×15mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、（PE：EtOAc）（1：2）で溶出し、中間体1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（150mg、81.9%）を黄色固体として得た。LC-MS（m/z）：320.3 [M+H]⁺。

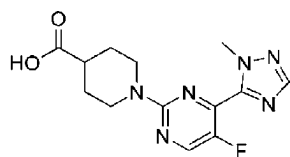
10

【0130】

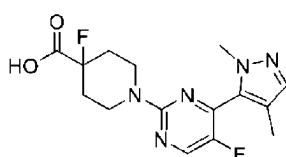
化合物 4、20～28、31～52、56～62の調製に使用した以下の中間体を、上記の1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸の調製と類似の方法を使用して合成した。

【化117】

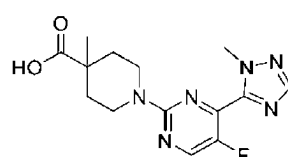
20



1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸

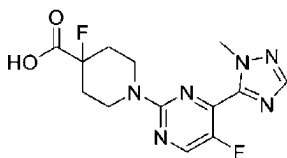


1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸

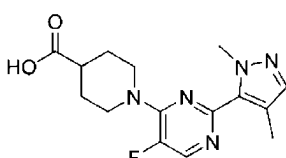


1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

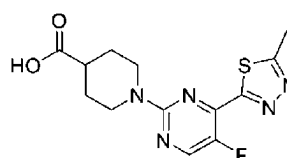
30



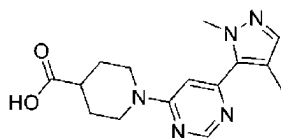
4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸



1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸



1-(5-フルオロ-4-(5-メチル-1,3,4-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸



1-(6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

40

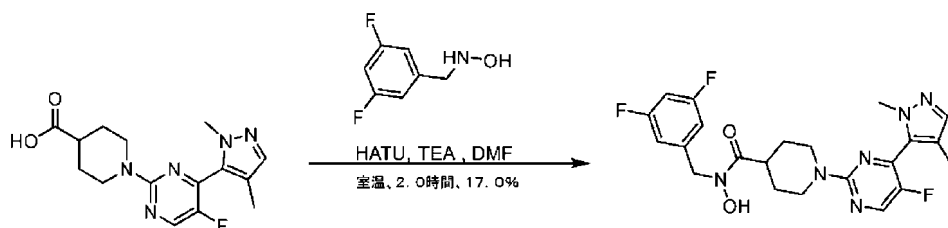
【0131】

化合物 4

N-（3，5-ジフルオロベンジル）-1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 1 8】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 4 を白色固体として収率 17.0% で調製した。LC-MS (m/z) 461.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.31 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 6.84 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.80-6.69 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 2H), 4.75 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.35-2.61 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95-1.65 (m, 4H)。

10

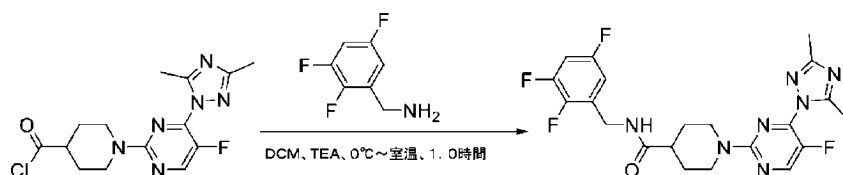
【0 1 3 2】

化合物 5

1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 1 9】



化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 5 を白色固体として収率 54.9% で調製した。LC-MS (m/z): 464.5 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 5.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H)。

30

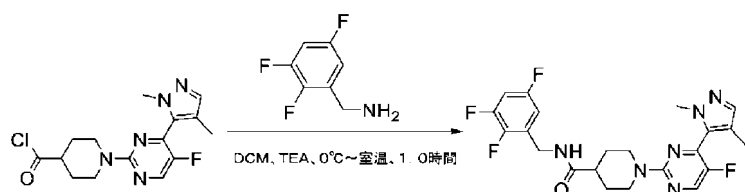
【0 1 3 3】

化合物 6

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 1 2 0】



化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラ

50

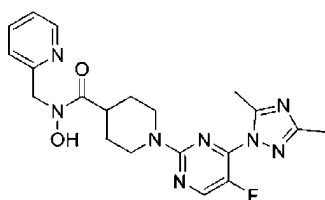
ゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 6 を白色固体として収率 57.2% で調製した。LC-MS (m/z): 463.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 5.92 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.79-4.71 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.42 (tt, $J=11.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.74 (ddd, $J=25.2, 12.4, 4.0$ Hz, 2H)。

【0134】

化合物 7

1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化121】



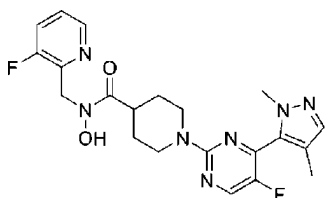
化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 7 を灰白色固体として収率 6.5% で調製した。LC-MS (m/z): 427.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (brs, 1H), 8.67 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.96 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.31-2.99 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.87 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H)。

【0135】

化合物 8

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化122】



化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 8 を白色固体として収率 24.7% で調製した。LC-MS (m/z): 444.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (brs, 1H), 8.30 (dd, $J=8.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.45 (ddd, $J=9.2, 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30 (dt, $J=8.8, 4.4$ Hz, 1H), 5.18-5.06 (m, 2H), 4.75 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (t, $J=$

10

20

30

40

50

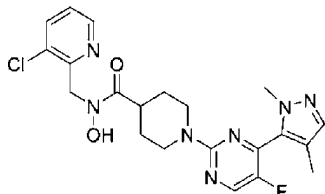
9.4 Hz, 1H), 3.05 (t, J=12.8 Hz, 2H), 2.08 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.94 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.76 (qd, J=12.4, 4.0 Hz, 2H)。

【0136】

化合物 9

N-((3-クロロピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ
ピペリジン-4-カルボキサミド

【化123】



10

化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル
クロリドから、表題化合物 9 を白色固体として収率 4.0% で調製した。LC-MS (m/z): 460.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78-7.62 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.68 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J=12.8 Hz, 2H), 2.01 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.89 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.69 (d, J=12.4 Hz, 2H)。

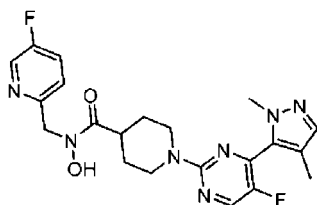
20

【0137】

化合物 10

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-ヒドロキシ
ピペリジン-4-カルボキサミド

【化124】



30

化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル
クロリドから、表題化合物 10 を白色固体として収率 6.7% で調製した。LC-MS (m/z): 444.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (brs, 1H), 8.57 (dd, J=20.8, 1.8 Hz, 2H), 8.34 (t, J=46.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.17 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.60 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.03 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.01 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.83 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.53 (qd, J=12.4, 3.6 Hz, 2H)。

40

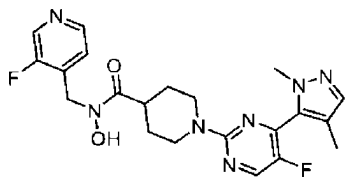
【0138】

化合物 11

50

1- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2-イル) -N- ((3-フルオロピリジン-4-イル) メチル) -N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化125】



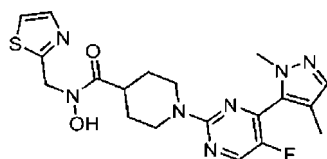
化合物2について概説した手順に従って、1- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物11を白色固体として収率6.7%で調製した。LC-MS (m/z): 444.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (brs, 1H), 8.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J=7.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.84-7.64 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.03 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.84 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.62-1.43 (m, 2H)。

【0139】

化合物12

1- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2-イル) -N-ヒドロキシ-N- (チアゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド

【化126】



化合物2について概説した手順に従って、1- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物12を白色固体として収率8.4%で調製した。LC-MS (m/z): 432.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (brs, 1H), 8.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.75-4.61 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.96 (t, $J=13.2$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J=13.2$ Hz, 2H)。

【0140】

化合物13

1- (4- (3, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -5-フルオロピリミジン-2-イル) -N- ((3-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

10

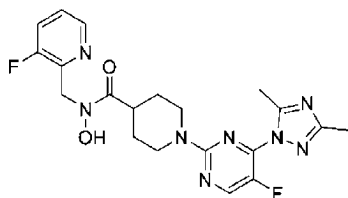
20

30

40

50

【化 1 2 7】



化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 13 を灰白色固体として収率 3.5% で調製した。LC-MS (m/z): 445.5 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (brs, 1H), 8.67 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.78-7.57 (m, 1H), 7.43 (dt, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.53 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.05 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.32 (d, $J=15.2$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H)。

10

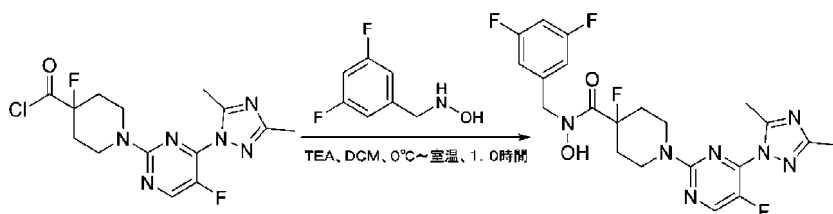
【0141】

化合物 14

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 2 8】



30

化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 14 を黄色固体として収率 57.2% で調製した。LC-MS (m/z) 480.1 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, $J=2.36$ Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.63-4.46 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H)。

【0142】

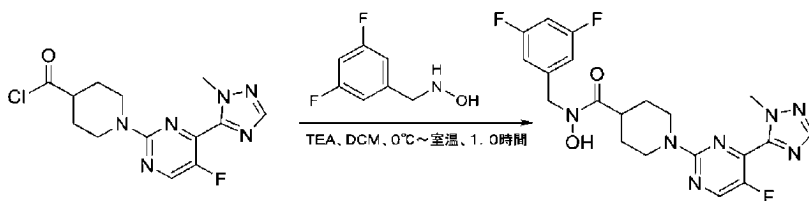
化合物 15

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

40

50

【化 1 2 9】



化合物 2 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 15 を灰白色固体として収率 11.7% で調製した。LC-MS (m/z) 448.4 [$M+H^+$]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (br s, 1H), 8.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=17.8$ Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.04 (d, $J=57.2$ Hz, 4H), 2.74 (s, 1H), 1.26 (s, 4H)。

10

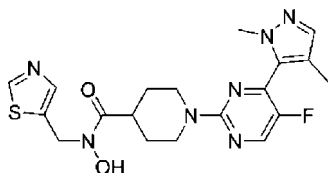
【0 1 4 3】

化合物 1 6

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-(チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 3 0】



化合物 2 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 16 を灰白色固体として収率 20.2% で調製した。LC-MS (m/z) 432.4 [$M+H$] $^+$ 。

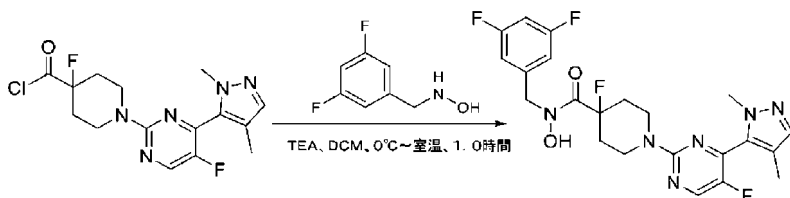
30

【0 1 4 4】

化合物 1 7

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 3 1】



40

化合物 2 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 17 を灰白色固体として収率 2.0% で調製した。LC-MS (m/z) 479.4 [$M+H^+$]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.07 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=4.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.8

50

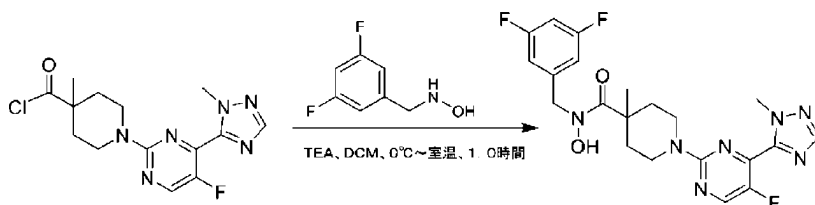
6 (s, 3H), 2.98–2.81 (m, 2H), 2.25–2.06 (m, 4H), 2.01 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

【0145】

化合物 18

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

【化132】



10

化合物 2 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニルクロリドから、表題化合物 18 を灰白色固体として収率 10.0% で調製した。LC-MS (m/z) 462.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.83–6.79 (m, 2H), 6.74–6.68 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.10–4.02 (m, 2H), 3.54–3.46 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 2H), 1.60–1.52 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

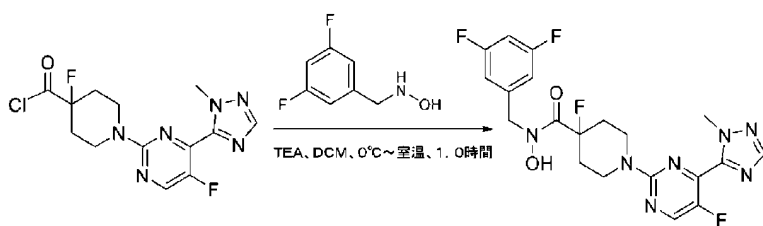
20

【0146】

化合物 19

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化133】



30

化合物 2 について概説した手順に従って、4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 19 を灰白色固体として収率 10.0% で調製した。LC-MS (m/z) 466.1 [M+H]⁺。

40

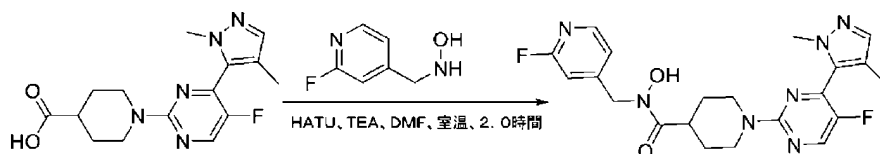
【0147】

化合物 20

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 3 4】



化合物 1 について概説した手順に従って、N-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミンのトリフルオロアセテートから、表題化合物 20 を褐色固体として収率 11.7% で調製した。LC-MS (m/z): 444.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.39–5.31 (m, 1H), 4.97–4.82 (m, 2H), 4.80–4.69 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33–3.19 (m, 1H), 3.07–2.90 (m, 2H), 2.08 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.94–1.75 (m, 4H)。

10

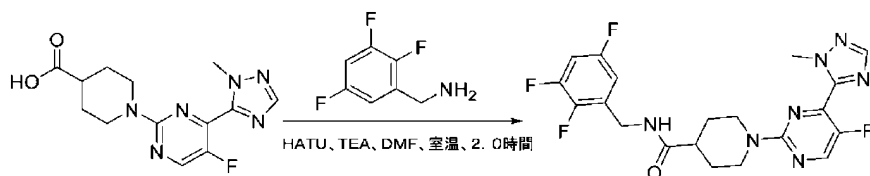
【0148】

化合物 21

1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 3 5】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 21 を淡黄色固体として収率 58.6% で調製した。LC-MS (m/z) 450.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (dddd, $J=11.2, 9.2, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (ddq, $J=10.2, 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J=13.0, 3.6$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.02 (td, $J=12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.57 (dt, $J=11.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J=13.6, 3.6$ Hz, 2H), 1.56 (qd, $J=12.4, 4.0$ Hz, 2H)。

30

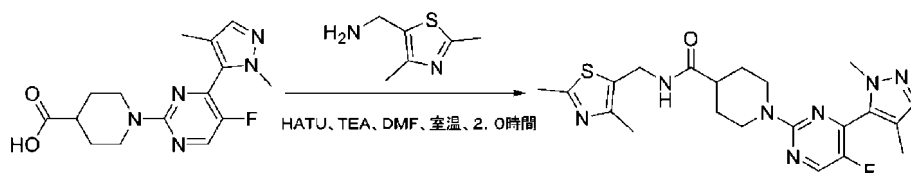
【0149】

化合物 22

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 1 3 6】



50

化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 22 を灰白色固体として収率 70.5% で調製した。LC-MS (m/z) 444.5 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.57 (dt, $J=13.6, 3.6$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.96 (td, $J=12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (ddt, $J=11.6, 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H)。

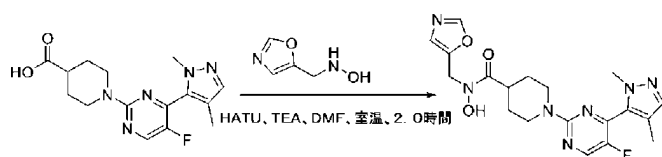
10

【0150】

化合物 23

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシ-N-（オキサゾール-5-イルメチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化137】



20

化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 23 を黄色固体として収率 24.5% で調製した。LC-MS (m/z) 416.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.74 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.07 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.87 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 1.78 (s, 2H)。

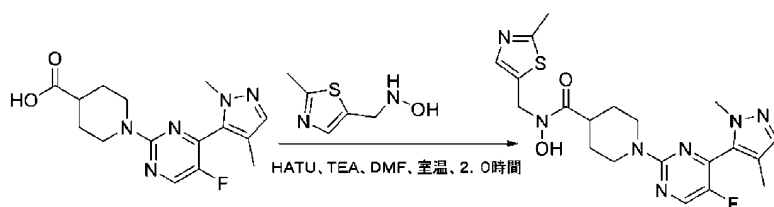
30

【0151】

化合物 24

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシ-N-（（2-メチルチアゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化138】



40

化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 24 を白色固体として収率 38.6% で調製した。LC-MS (m/z) 446.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.04 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.74 (dt, $J=13.6, 3.6$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.02 (td, $J=13.$

50

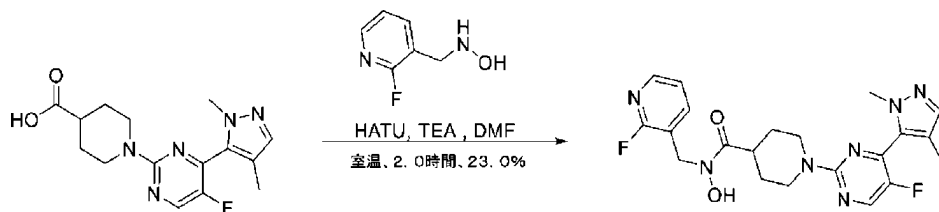
2, 2.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.08 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.98–1.73 (m, 4H)。

【0152】

化合物 25

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化139】



10

化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 25 を白色固体として収率 23.0% で調製した。LC-MS (m/z) 444.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.21 (s, 1H), 8.37–7.93 (m, 2H), 7.82 (d, J = 29.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.01–4.64 (m, 4H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 55.8 Hz, 1H), 3.06–2.72 (m, 2H), 2.06 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 35.7 Hz, 4H)

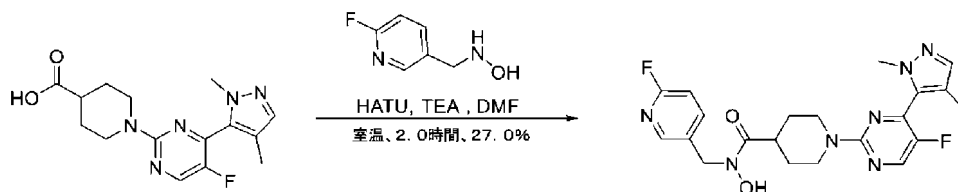
20

【0153】

化合物 26

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化140】



30

化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 26 を白色固体として収率 27.0% で調製した。LC-MS (m/z) 444.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (td, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91–4.67 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.03–2.93 (m, 2H), 2.06 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.93–1.66 (m, 4H)。

40

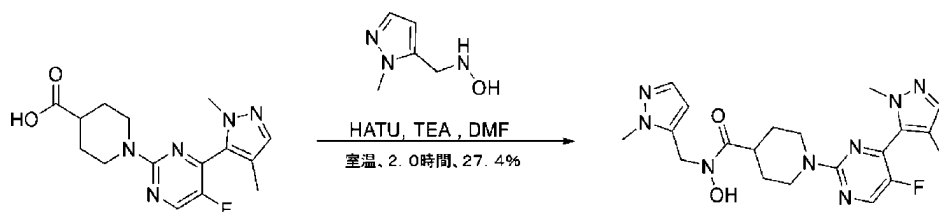
【0154】

化合物 27

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 4 1】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 27 を白色固体として収率 27.4% で調製した。LC-MS (m/z) 429.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.30 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.80 (d, $J=34.5$ Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.04 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.83 (d, $J=11.9$ Hz, 2H)。

10

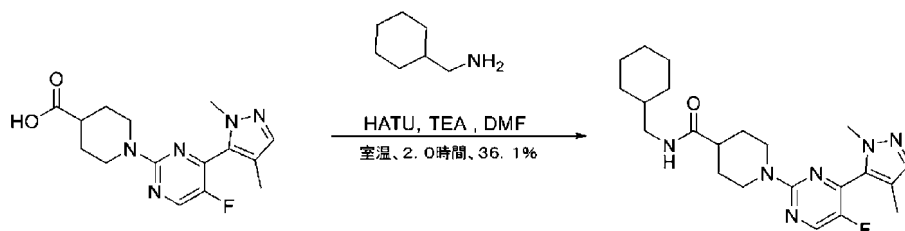
【0155】

化合物 28

N-（シクロヘキシルメチル）-1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 4 2】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 28 を黄色固体として収率 36.1% で調製した。LC-MS (m/z) 415.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.29 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.74 (dt, $J=13.4, 3.3$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.35 (tt, $J=11.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 8H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

30

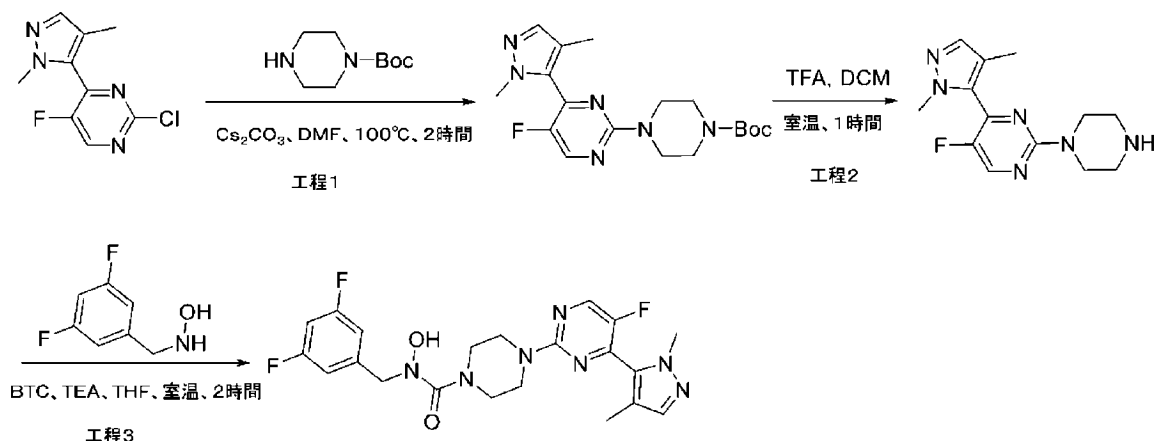
【0156】

化合物 29

N-（3，5-ジフルオロベンジル）-4-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化 1 4 3】



10

20

30

40

50

工程 1. tert-ブチル 4- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

2-クロロ-4- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン (410 mg、1.809 mmol) を 12 mL の DMF に溶解し、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (371 mg、1.992 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.18 g、3.63 mmol) を上記溶液に室温で添加した。混合物を 100°C で 2 時間撹拌した。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、(Na_2SO_4 で) 乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル 4- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (360 mg、52.9%) を白色油状物として得た。LC-MS (m/z): 377.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0157】

工程 2. 4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロ-2- (ピペラジン-1-イル) ピリミジンの合成

tert-ブチル 4- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (360 mg、0.956 mmol) を 5 mL の DCM に溶解した。4 mL のジクロロメタン/トリフルオロ酢酸すなわち DCM/TFA (1/1) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固し、更に精製することなく次の工程に使用した。LC-MS (m/z): 277.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0158】

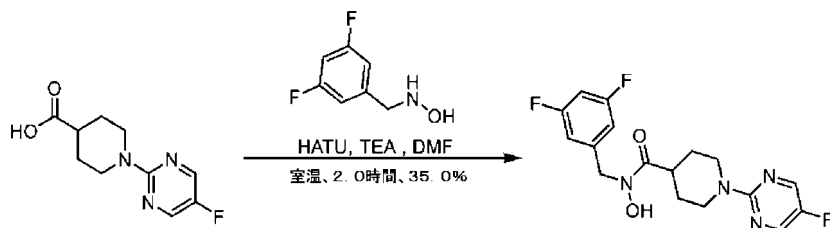
工程 3. N- (3, 5-ジフルオロベンジル)-4- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペラジン-1-カルボキサミド (化合物 29) の合成

N- (3, 5-ジフルオロベンジル) ヒドロキシシルアミン (41 mg、0.258 mmol)、4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロ-2- (ピペラジン-1-イル) ピリミジンのトリフルオロアセテート (100 mg、0.257 mmol) 及びビス (トリクロロメチル) カーボネート (38 mg、0.128 mmol) を 10 mL の THF に溶解した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固し、C₁₈ カラムによって精製して、32 mg の生成物を白色固体として得た。収率: 27%。LC-MS (m/z): 462.3 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{ } ^1\text{H}$ NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13-6.98 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.74 (tt, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.66-3.58 (m, 4H), 2.09-2.04 (m, 4H)。

【0159】

化合物 30

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド
【化144】



10

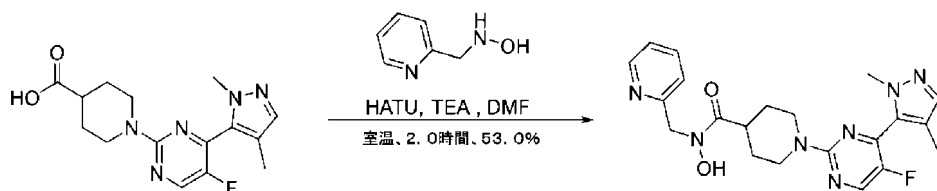
化合物 1 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 30 を白色固体として収率 35.0% で調製した。LC-MS (m/z) 367.2 [$M+H$] ^{+1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.44 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 7.15 (tt, $J=9.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.61-4.52 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H)。

【0160】

20

化合物 31

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド
【化145】



30

化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 31 を白色固体として収率 53.0% で調製した。LC-MS (m/z) 426.3 [$M+H$] ^{+1}H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.75 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65-4.73 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.07 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H)。

【0161】

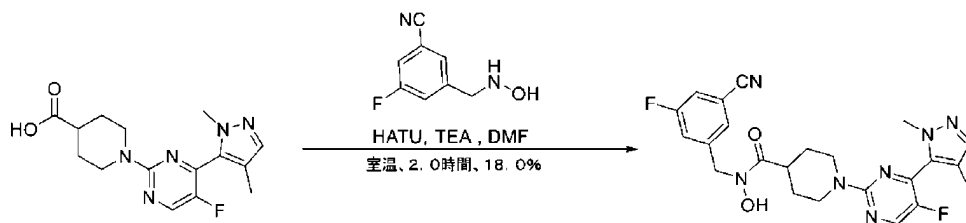
40

化合物 32

N-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 4 6】



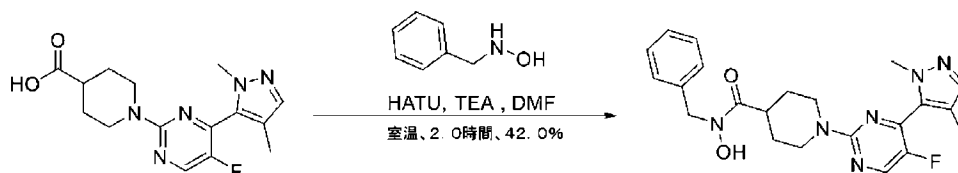
化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 32 をベージュ色固体として収率 18.0% で調製した。LC-MS (m/z) 468.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.60 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.01 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H)。

【0162】

化合物 33

N-ベンジル-1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 4 7】



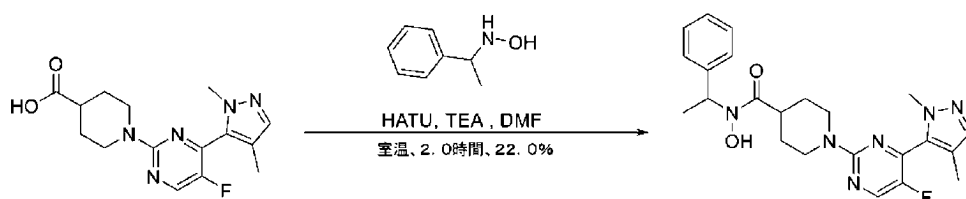
化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 33 を白色固体として収率 42.0% で調製した。LC-MS (m/z) 425.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.29 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.42-7.17 (m, 6H), 4.88 (d, $J=28.4$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (s, 0.5H), 3.04-2.85 (m, 2H), 2.75 (s, 0.5H), 2.06 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.96-1.56 (m, 4H)。

【0163】

化合物 34

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシ-N-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 4 8】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラ

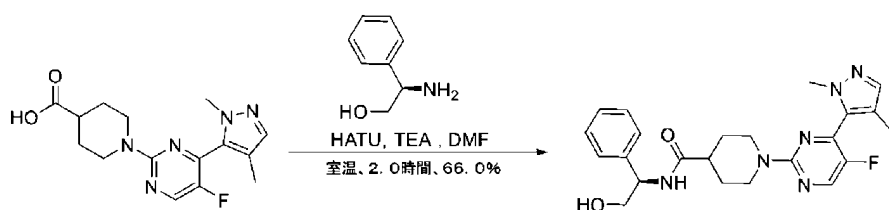
ゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物34を白色固体として収率22.0%で調製した。LC-MS (m/z) 438.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.59 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.58 (t, J=13.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.00 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.59-1.38 (m, 4H)。

【0164】

化合物35

(R)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化149】



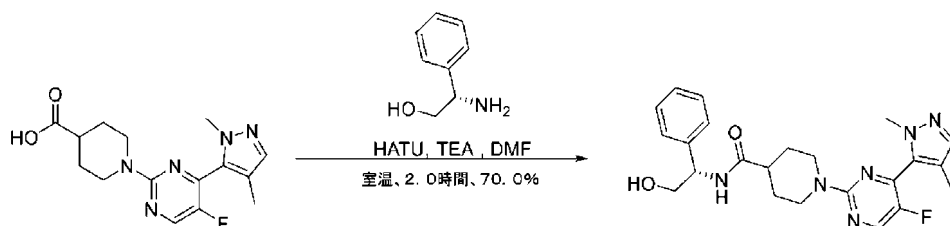
化合物1について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物35を白色固体として収率66.0%で調製した。LC-MS (m/z) 439.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.20 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.47 (tt, J=11.5, 3.8 Hz, 1H), 2.08 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 2H)。

【0165】

化合物36

(S)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化150】



化合物1について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物36を白色固体として収率70.0%で調製した。LC-MS (m/z) 439.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.33-7.27

10

20

30

40

50

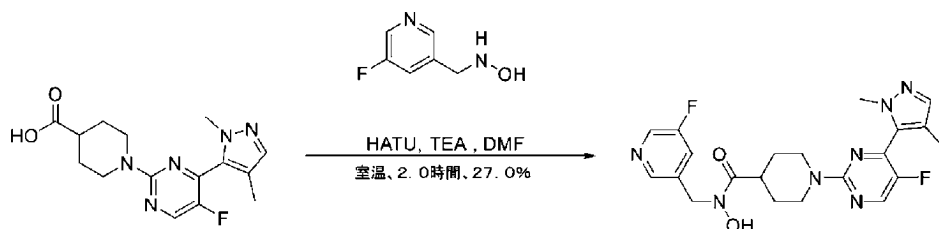
(m, 3 H), 6.21 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 5.12–5.05 (m, 1 H), 4.82–4.71 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.92–3.89 (m, 2 H), 3.04–2.93 (m, 2 H), 2.47 (tt, J=11.5, 3.8 Hz, 1 H), 2.08 (d, J=2.4 Hz, 3 H), 2.00–1.90 (m, 2 H), 1.85–1.68 (m, 2 H)。

【0166】

化合物 37

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化151】



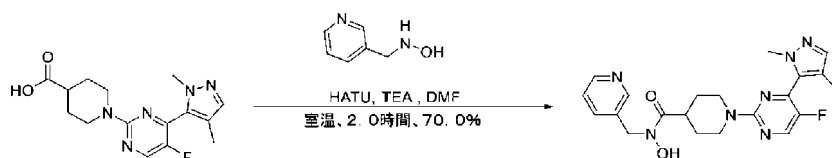
化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 37 を淡黄色固体として収率 27.0% で調製した。LC-MS (m/z) 444.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1 H), 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.39–8.34 (m, 1 H), 7.59–7.53 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.64–4.55 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.21–3.10 (m, 1 H), 3.07–2.95 (m, 2 H), 2.01 (d, J=2.3 Hz, 3 H), 1.85–1.76 (m, 2 H), 1.59–1.44 (m, 2 H)。

【0167】

化合物 38

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-((ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化152】



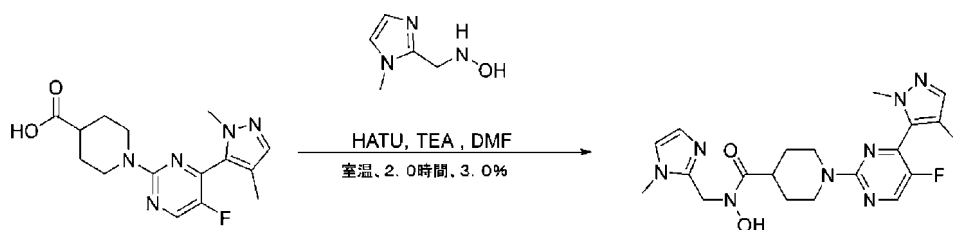
化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 38 を淡黄色固体として収率 27.0% で調製した。LC-MS (m/z) 426.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1 H), 8.68–8.64 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.02–7.97 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.64–4.55 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.21–3.10 (m, 1 H), 3.08–2.96 (m, 2 H), 2.01 (d, J=2.2 Hz, 3 H), 1.85–1.76 (m, 2 H), 1.58–1.45 (m, 2 H)。

【0168】

化合物 39

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化153】



10

化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 39 を黄色固体として収率 3.0% で調製した。LC-MS (m/z) 429.3 [$M+H$] ^{+1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.63-4.54 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.00 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H)。

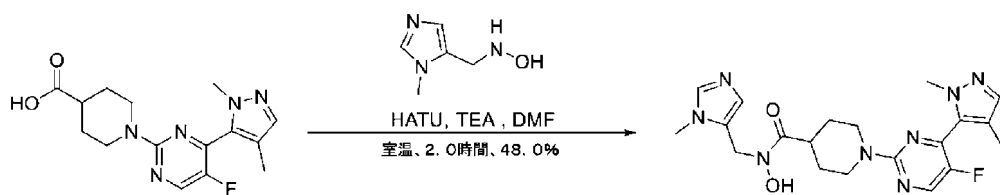
20

【0169】

化合物 40

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化154】



30

化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 40 を褐色固体として収率 48.0% で調製した。LC-MS (m/z) 429.3 [$M+H$] ^{+1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.08-9.03 (m, 1H), 8.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.63-4.54 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.00 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H)。

40

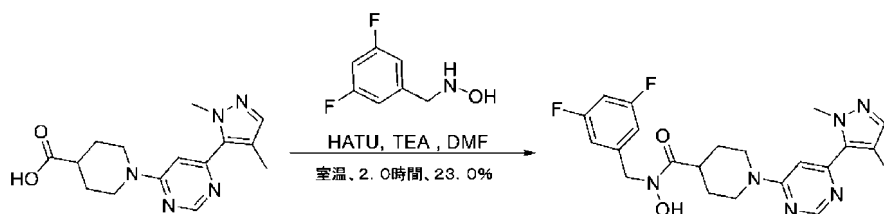
【0170】

化合物 41

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 5 5】



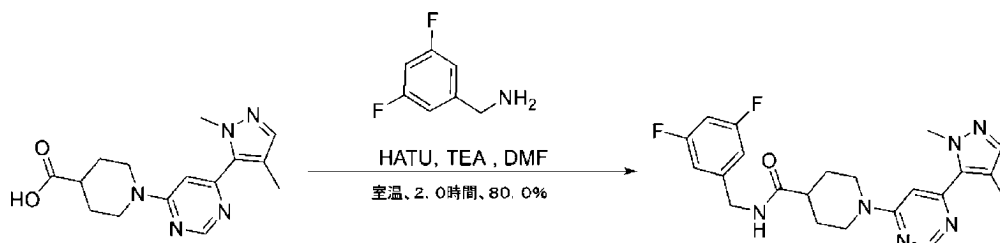
化合物 1 について概説した手順に従って、1-(6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 41 を暗橙色固体として収率 23.0% で調製した。LC-MS (m/z) 443.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H)。

【0 1 7 1】

化合物 4 2

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 5 6】



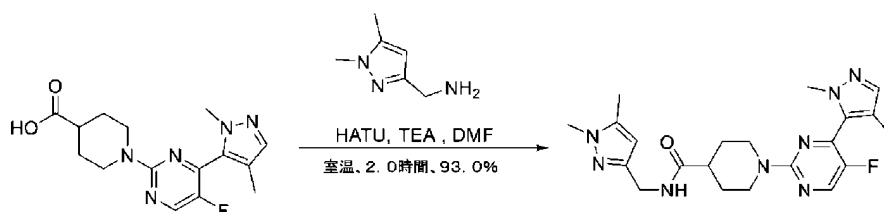
化合物 1 について概説した手順に従って、1-(6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 42 を白色固体として収率 80.0% で調製した。LC-MS (m/z) 427.3 [$M+H$]⁺。

【0 1 7 2】

化合物 4 3

N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 5 7】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 43 を白色固体として収率 93.0% で調製した。LC-MS (m/z) 427.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58

(d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.16 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 5.85–5.83 (m, 1H), 4.62–4.53 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.99–2.89 (m, 2H), 2.56–2.41 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.77–1.69 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 2H)。

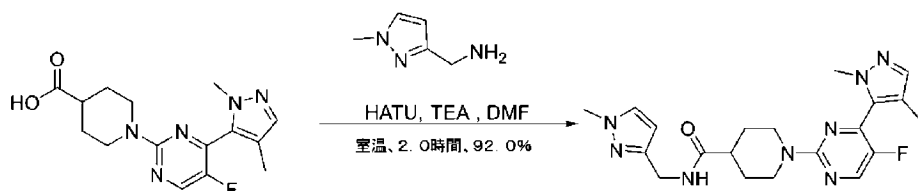
【0173】

化合物 44

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【化158】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 44 を白色固体として収率 92.0% で調製した。LC-MS (m/z) 413.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.21 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 6.04 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.62–4.53 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.00–2.89 (m, 2H), 2.55–2.42 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.78–1.69 (m, 2H), 1.59–1.46 (m, 2H)。

20

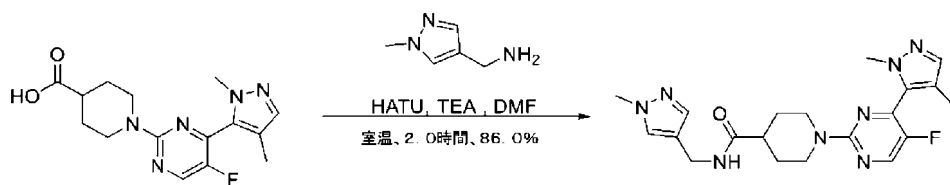
【0174】

化合物 45

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

30

【化159】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 45 を白色固体として収率 86.0% で調製した。LC-MS (m/z) 413.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.14 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 4.62–4.53 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.99–2.89 (m, 2H), 2.55–2.38 (m, 2H), 2.00 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.78–1.69 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 2H)。

40

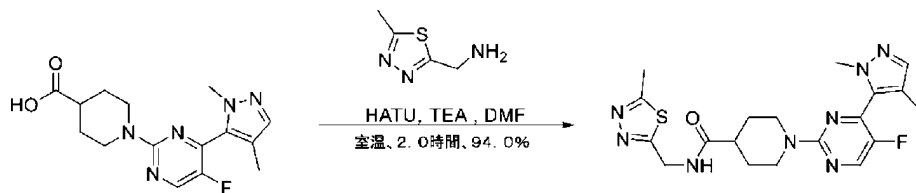
50

【0175】

化合物46

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化160】



10

化合物1について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物46を白色固体として収率94.0%で調製した。LC-MS (m/z) 431.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.63-4.52 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.00 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。

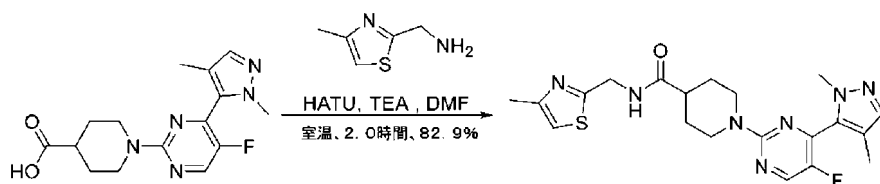
20

【0176】

化合物47

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化161】



30

化合物1について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物47を灰白色固体として収率82.9%で調製した。LC-MS (m/z) 430.5 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.59 (brs, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.58 (dt, $J=13.3, 3.5$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (td, $J=12.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.56 (dd, $J=7.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H)。

40

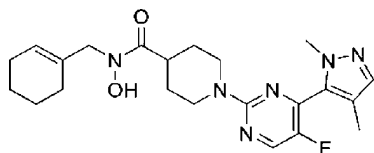
【0177】

化合物48

N-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 6 2】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 48 を白色固体として収率 35.2% で調製した。LC-MS (m/z) 429.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.59 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.60-1.41 (m, 6H)。

10

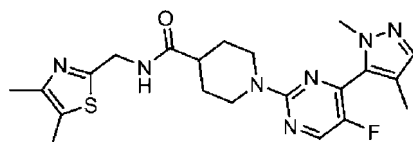
【0 1 7 8】

化合物 49

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 6 3】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 49 を灰白色固体として収率 56.3% で調製した。LC-MS (m/z) 444.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.37 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.93 (dd, $J=12.8, 2.4$ Hz, 2H), 1.75 (ddd, $J=16.4, 12.0, 4.0$ Hz, 2H)。

30

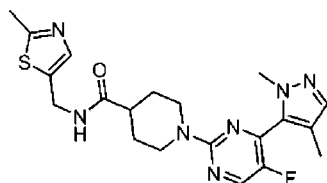
【0 1 7 9】

化合物 50

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（2-メチルチアゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 1 6 4】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸

50

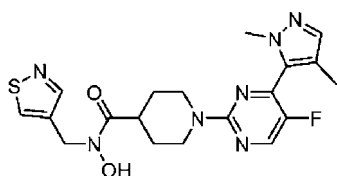
から、表題化合物 50 を灰白色固体として収率 52.6% で調製した。LC-MS (m/z) 430.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.01–2.86 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.07 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.93–1.86 (m, 2H), 1.75 (ddd, $J=16.4, 12.4, 4.0$ Hz, 2H)。

【0180】

化合物 51

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-N-(イソチアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化165】



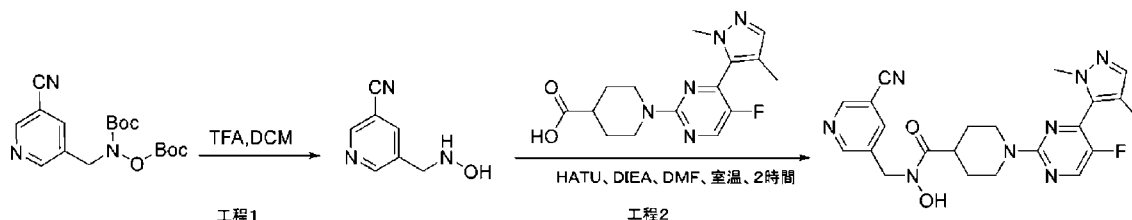
化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物 51 を灰白色固体として収率 46.8% で調製した。LC-MS (m/z) 432.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.58 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.17–3.07 (m, 1H), 3.03–2.94 (m, 2H), 2.00 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.78 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.56–1.41 (m, 2H)。

【0181】

化合物 52

N-((5-シアノピリジン-3-イル)メチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化166】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸及び 5-((ヒドロキシアミノ)メチル)ニコチノニトリルから、表題化合物 52 を灰白色固体として収率 36.7% で得た。5-((ヒドロキシアミノ)メチル)ニコチノニトリルを、TFA 及び DCM の存在下で tert-ブチル((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)((5-シアノピリジン-3-イル)メチル)カルバメートから得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.79 (s, 2H), 8.31 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.90 (s,

2 H), 4.74 (d, $J=13.3$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.25–3.10 (m, 1 H), 3.01 (t, $J=13.9$ Hz, 2 H), 2.08 (d, $J=2.3$ Hz, 3 H), 1.87–1.82 (m, 2 H), 1.67–1.63 (m, 2 H). Mass (m/z): 451.2 $[M+H]^+$.

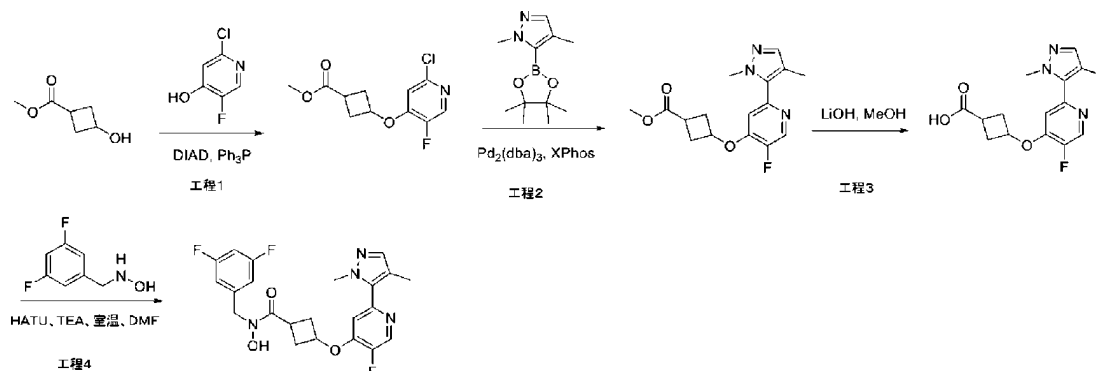
【0182】

化合物 53

N-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)-N-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキサミド

【化167】

10



20

工程 1：メチル 3-((2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレートの合成

メチル 3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレート (2.86 g、22 mmol) 2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-オール (2.94 g、20 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートすなわち DIAD (4.85 g、24 mmol)、及び PPH_3 (6.29 g、24 mmol) を 0℃ で THF (40 mL) に溶解した。混合物を 70℃ で 4 時間で攪拌し、次いで濃縮し、フラッシュ (PE/EA=85/15) により精製して、メチル 3-((2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た (3.47 g、収率：67.0%)。

30

【0183】

工程 2：メチル 3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレートの合成

メチル 3-((2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレート (3.47 g、13.4 mmol)、1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (3.27 g、14.7 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) すなわち $Pd_2(dba)_3$ (1.23 g、1.34 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニルすなわち XPhos (638 mg、1.34 mmol)、及び 2N のリン酸カリウムすなわち K_3PO_4 (20 mL、40.2 mmol) を、窒素ガスすなわち $N_2(g)$ 雰囲気下で、ジオキサン (40 mL) に溶解した。混合物を 90℃ で 2 時間で攪拌した。濃縮し、フラッシュ (PE/EA=90/10) により精製して、メチル 3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た (2.0 g、収率：46.8%)。

40

【0184】

工程 3：3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボン酸の合成

水酸化リチウムすなわち LiOH (225 mg、9.4 mmol) を、MeOH (20

50

mL) 中のメチル 3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボキシレート (2.0 g、6.3 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。2 N の HCl を添加して pH を pH 2 に調整し、EtOAc で抽出して、3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボン酸を黄色油状物として得た (1.3 g、収率：68.4%)。化合物 1 について概説した手順に従って、3-((2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボン酸及び N-(3,5-ジフルオロベンジル)ヒドロキシシルアミンから、表題化合物 53 を灰白色固体として収率 7.0% で得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.80 (m, 4H), 5.13-4.90 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.06 (s, 3H). LC-MS (m/z): 447.2 [M+H]⁺。

10

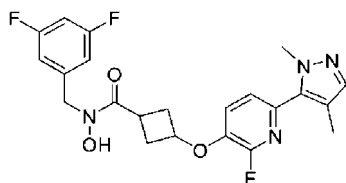
【0185】

化合物 54

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-((6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-N-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキサミド

20

【化168】



化合物 53 について概説した手順に従って、3-((6-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボン酸及び N-(3,5-ジフルオロベンジル)ヒドロキシシルアミンから、表題化合物 54 を灰白色固体として収率 10.2% で得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.92-6.70 (m, 3H), 5.02 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83-3.67 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). Mass (m/z): 447.2 [M+H]⁺。

30

【0186】

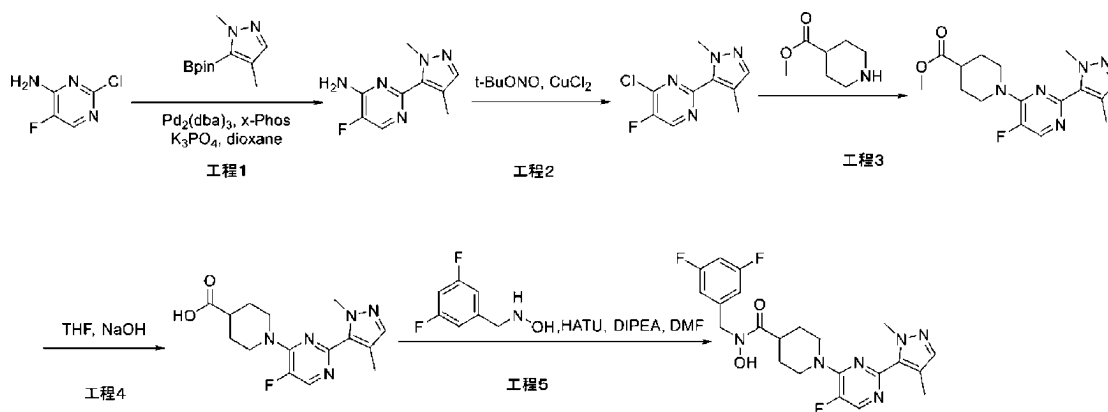
化合物 55

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド

40

50

【化 1 6 9】



10

工程 1：2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-4-アミンの合成

ジオキサン（20 mL）及び水（19 mL）中の2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-アミン（1.13 g、7.66 mmol）、1，4-ジメチル-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（2.04 g、9.19 mmol）、Pd₂（dba）₃（705 mg、0.77 mmol）、X-Phos（735 mg、1.54 mmol）、及びK₃PO₄（8.1 g、38.3 mmol）の混合物を、Ar下、100℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を、DCM／MeOH＝40／1を用いるシリカカラムによって精製して、生成物を黄色油状物として得た。（1.3 g、収率：82%）

20

【0187】

工程 2：4-クロロ-2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジンの合成

2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-4-アミン（1.3 g、6.3 mmol）を、アセトニトリル（800 mL）中の無水塩化銅（II）（1.02 g、7.6 mmol）、亜硝酸tert-ブチル（1.3 g、12.6 mmol）の混合物に撹拌しながら80℃で添加した。3時間後、混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をエチルアセテートに溶解し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を、DCM／MeOH＝30／1を用いるシリカカラムによって精製して、生成物を黄色固体として得た。（370 mg、収率：26%）

30

【0188】

工程 3：メチル1-（2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートの合成

DMF（10 mL）中の4-クロロ-2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン（100 mg、0.44 mmol）、メチルピペリジン-4-カルボキシレート（76 mg、0.53 mmol）、及びCs₂CO₃（433 mg、1.33 mmol）の混合物を70℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を次の工程に直接使用した。

40

【0189】

工程 4：1-（2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボン酸の合成

THF中のメチル1-（2-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5

50

ーフルオロピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート (140 mg、0.42 mmol) の溶液に、NaOH (15%、5 mL) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、反応物を1 NのHClでpH3まで酸性化した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を次の工程に直接使用した。

【0190】

工程5：N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド (化合物55) の合成

DMF中の1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (133 mg、0.42 mmol)、N-(3,5-ジフルオロベンジル) ヒドロキシシルアミン (60 mg、0.38 mmol)、HATU (160 mg、0.42 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンすなわちDIPEAの混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。粗生成物を分取HPLC (高速液体クロマトグラフィー) によって精製して、60 mgの所望の生成物である化合物55を白色固体として得た。収率：31%。LC-MS (m/z) 461.3 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.14 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60 (d, J=13.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.13 (t, J=14.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

10

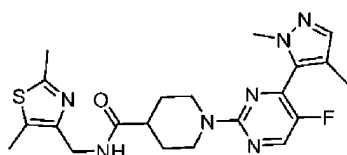
20

【0191】

化合物56

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2,5-ジメチルチアゾール-4-イル)メチル) ピペリジン-4-カルボキサミド

【化170】



30

化合物1について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸から、表題化合物56を灰白色固体として収率37.6%で調製した。LC-MS (m/z) 444.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.37 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.08 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H)。

40

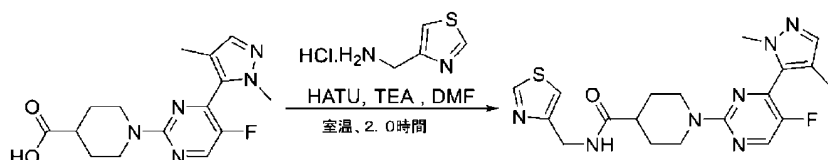
【0192】

化合物57

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-4-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 7 1】



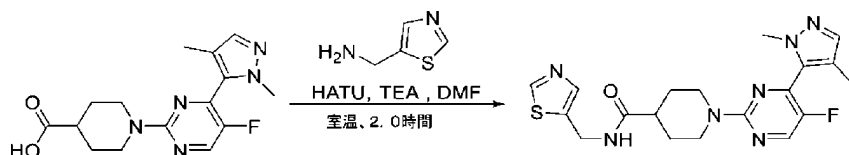
DMF (3 mL) 中の 1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (上記の調製) (468 mg、1.46 mmol) 及びチアゾール-4-イルメタンアミンヒドロクロリド (200 mg、1.33 mmol) の攪拌溶液に、HATU (758 mg、1.99 mmol) 及び DIEA (515 mg、3.99 mmol) を rt (室温) で添加した。得られた混合物を 25℃ で更に 2 時間攪拌した。得られた混合物を水 (6 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3×3 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (6 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム：球形 C18 40~60 μm、80 g；移動相 B：ACN；流量：50 mL/分；勾配：20 分で 30% B~60% B；検出器：254 nm。所望の生成物を含む画分を 48% B で回収し、減圧下で濃縮して、表題化合物 57 (300 mg、49.3%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.77-6.68 (brs, 1H), 4.65 (dt, J=13.7, 3.5 Hz, 2H), 4.54 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89 (ddd, J=13.4, 12.1, 2.8 Hz, 2H), 2.37 (tt, J=11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H)。LC-MS (m/z) 416.4 [M+H]⁺。

【0193】

化合物 58

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-5-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 7 2】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸及びチアゾール-5-イルメタンアミンから、表題化合物 58 を灰白色固体として収率 51.1% で得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.75 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.75 (dt, J=14.0, 3.4 Hz, 2H), 4.68 (dd, J=6.0, 0.9 Hz, 2H), 3.94 (d, J=0.6 Hz, 3H), 2.98 (ddd, J=13.4, 12.0, 2.8 Hz, 2H), 2.42 (tt, J=11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.09 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H)。LC-MS (m/z) 416.4 [M+H]⁺。

【0194】

化合物 59

10

20

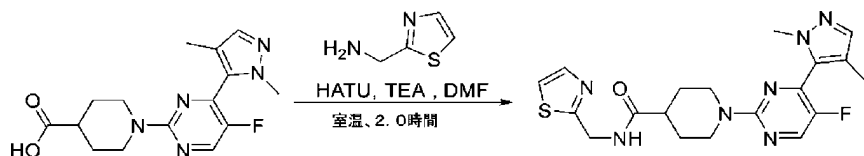
30

40

50

1-((4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化173】



化合物1について概説した手順に従って、1-((4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸及びチアゾール-2-イルメタンアミンから、表題化合物59を灰白色固体として収率55.2%で得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.56-6.47 (br s, 1H), 4.82-4.73 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (ddd, J = 13.4, 12.0, 2.8 Hz, 2H), 2.49 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H). LC-MS (m/z) 416.4 [M+H]⁺.

10

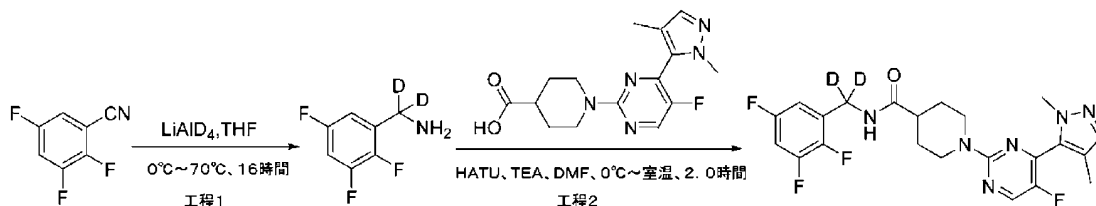
20

【0195】

化合物60

1-((4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化174】



30

工程1：(2,3,5-トリフルオロフェニル)メタン-d2-アミンの合成

THF (40 mL) 中の重水素化リチウムアルミニウムすなわち LiAlD₄ (1.0 g、24.82 mmol) 攪拌溶液に、2,3,5-トリフルオロベンズニトリル (1.3 g、8.27 mmol) を N₂ 雰囲気下 0°C で添加した。得られた混合物を 70°C で更に 16 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) 及び 1 N の NaOH (5 mL) を添加することによりクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(2,3,5-トリフルオロフェニル)メタン-d₂-アミン (1.1 g、81.5%) を淡黄色油状物として得た。LC-MS (m/z) 164.1 [M+H]⁺.

40

【0196】

工程2：1-((4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物60) の合成

化合物1について概説した手順に従って、表題化合物60を灰白色固体として収率49%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (br s, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H),

50

6.92 (dddd, $J=9.0, 5.1, 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J=13.2, 3.4$ Hz, 2H), 2.96 (td, $J=12.9, 2.7$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52–2.48 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.50 (qd, $J=12.3, 4.2$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 466.4 $[M+H]^+$.

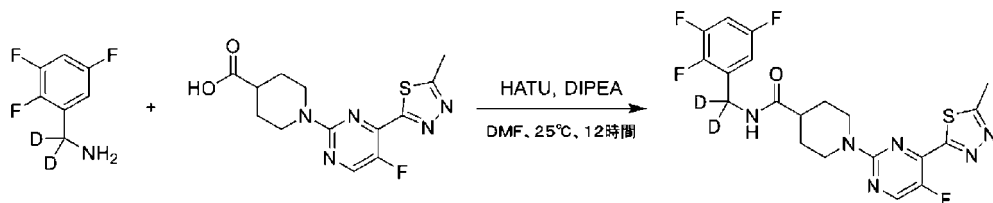
【0197】

化合物 6 1

1-(5-フルオロ-4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【化175】



化合物 1 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸及び(2,3,5-トリフルオロフェニル)メタン-d2-アミンから、表題化合物 6 1 を灰白色固体として収率 20.2% で得た。LC-MS (m/z) 469.3 $[M+H]^+$ 。

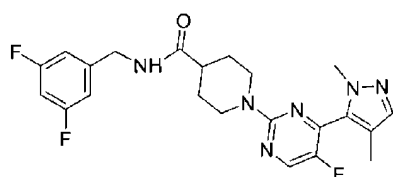
20

【0198】

化合物 6 2

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化176】



30

化合物 1 からの手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸及び(3,5-ジフルオロフェニル)メタンアミンから、表題化合物 6 2 を白色固体として収率 56% で得た。LC-MS (m/z): 445.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.38–7.36 (m, 1H), 6.81–6.76 (m, 2H), 6.71 (tt, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.91–5.79 (m, 1H), 4.82–4.73 (m, 2H), 4.44 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.04–2.92 (m, 2H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.08 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H)。

40

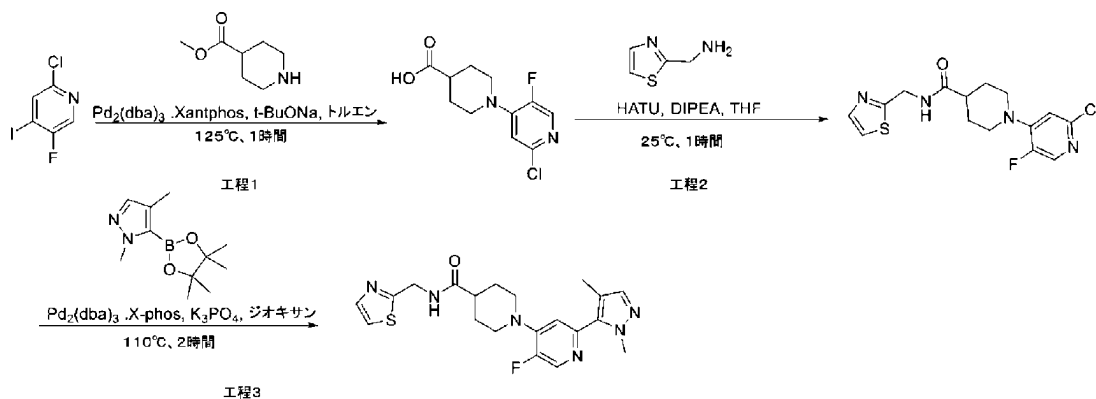
【0199】

化合物 6 3

1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 7 7】



10

工程 1：1-（2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボン酸の合成

2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン（5.14 g、20 mmol）、メチルピペリジン-4-カルボキシレート（2.58 g、18 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （1.83 g、2.0 mmol）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテンすなわち Xantphos（2.30 g、4.0 mmol）、 $t\text{-BuONa}$ （4.8 g、50.0 mmol）をトルエン（100 mL）に入れた。混合物を N_2 下 125°C で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、（ Na_2SO_4 で）乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-（2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（6.0 g、85%）を橙色固体として得た。LC-MS（ m/z ）259.1 [M+H]⁺。

20

【0200】

工程 2：1-（2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）-N-（チアゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（258 mg、1.0 mmol）、チアゾール-2-イルメタンアミン（225 mg、1.2 mmol）、HATU（570 mg、1.5 mmol）、及び DIPEA（645 mg、5.0 mmol）を、THF（5 mL）に溶解し、25°C で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、（ Na_2SO_4 で）乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-（2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）-N-（チアゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（353 mg、99%）を黄色固体として得た。LC-MS（ m/z ）354.8 [M+H]⁺。

30

【0201】

工程 3：1-（2-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリジン-4-イル）-N-（チアゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 63）の合成

1-（2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）-N-（チアゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（353 mg、0.99 mmol）、1,4-ジメチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（266 mg、1.2 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （92 mg、0.1 mmol）、X-phos（95 mg、0.2 mmol）、 K_3PO_4 （2 N、1.5 mL、3.0 mmol）を 1,4-ジオキサン（5 mL）に入れた。混合物を N_2 下 110°C で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、（ Na_2SO_4 で）乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 63（360 mg、粗製、87%）を黄色固体として得た。分取 HPLC によって精製（120 mg）を実施し、1-（2-（1,4-ジメチル-1H-ピラ

40

50

ゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(50mg、36.5%) (化合物63)を白色固体として得た。LC-MS (m/z) 415.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.51 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.95 (ddd, J=12.6, 10.5, 3.8 Hz, 2H), 2.43 (tt, J=9.9, 4.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H)。

10

【0202】

化合物64

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

【化178】



20

N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物2)(40mg、0.09mmol)を2mLのDMFに溶解した。水素化ナトリウムすなわちNaH(8mg、0.2mmol)を室温で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。ヨードメタンすなわちMeI(0.1mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水を添加して反応物をクエンチし、EtOAc(10×3mL)で抽出した。溶媒を蒸発乾固し、分取TLC(PE/EA=1/2)によって精製して、10mgの褐色固体を得た。収率:24.2%。LC-MS (m/z): 460.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 3H), 4.74-4.62 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.12-2.96 (m, 5H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 4H)。

30

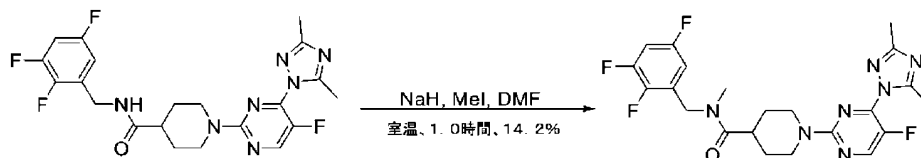
【0203】

化合物65

1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化179】



化合物64について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物5)から、

50

表題化合物 65 を淡黄色固体として収率 14.2% で調製した。LC-MS (m/z): 478.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.89–6.80 (m, 1H), 6.78–6.67 (m, 1H), 4.72–4.66 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.08–2.98 (m, 2H), 2.89–2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.89–1.77 (m, 4H)。

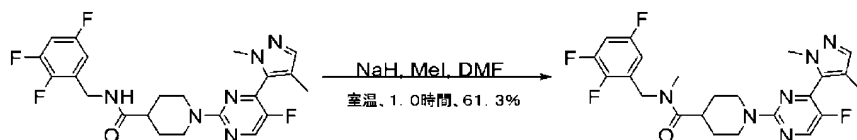
【0204】

化合物 66

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【化180】



化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 6) から、表題化合物 66 を淡黄色固体として収率 61.3% で調製した。LC-MS (m/z): 477.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.88–6.79 (m, 1H), 6.78–6.72 (m, 1H), 4.82–4.71 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.05–2.96 (m, 2H), 2.89–2.77 (m, 1H), 2.08 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.88–1.77 (m, 4H)。

20

【0205】

化合物 67

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-エチル-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

30

【化181】



化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 6) から、表題化合物 67 を淡黄色固体として収率 56.5% で調製した。LC-MS (m/z): 491.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.88–6.77 (m, 1H), 6.76–6.70 (m, 1H), 4.84–4.70 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.05–2.90 (m, 2H), 2.87–2.76 (m, 1H), 2.08 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.94–1.73 (m, 4H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

【0206】

化合物 68

50

1-（5-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル）ピリミジン-2-イル）-N-メチル-N-（2,3,5-トリフルオロベンジル）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化182】



10

化合物64について概説した手順に従って、1-（5-フルオロ-4-（1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル）ピリミジン-2-イル）-N-（2,3,5-トリフルオロベンジル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物21）から、表題化合物68を淡黄色固体として収率59.0%で調製した。LC-MS (m/z) 464.4 [$M+H^+$]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.57-7.39 (m, 1H), 6.96-6.75 (m, 1H), 4.60 (d, $J=14.4$ Hz, 4H), 4.15 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 1.81 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 1.55 (q t, $J=12.4, 7.3$ Hz, 2H)

20

【0207】

化合物69

1-（4-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（2,4-ジメチルチアゾール-5-イル）メチル）-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

【化183】



30

化合物64について概説した手順に従って、1-（4-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（2,4-ジメチルチアゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物22）から、表題化合物69を灰白色固体として収率36.6%で調製した。LC-MS (m/z) 458.5 [$M+H^+$]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H)。

40

【0208】

化合物70

1-（4-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（2,4-ジメチルチアゾール-5-イル）メチル）-N-エチルピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 8 4】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（2，4-ジメチルチアゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 2 2）から、表題化合物 7 0 を灰白色固体として収率 3 6 . 7 % で調製した。LC-MS (m/z) 4 7 2 . 6 [$M+H^+$] . ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- d_6) δ 8 . 5 9 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7 . 4 0 (s, 1 H), 4 . 6 1 (d, $J=13.1$ Hz, 2 H), 4 . 5 3 (s, 2 H), 3 . 8 6 (s, 3 H), 3 . 2 6-2 . 8 2 (m, 4 H), 2 . 5 7 (s, 1 H), 2 . 2 9 (s, 3 H), 2 . 0 2 (d, $J=2.2$ Hz, 3 H), 1 . 6 7 (dd, $J=13.1, 3.7$ Hz, 2 H), 1 . 5 5 (qd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 2 H), 1 . 1 5 (s, $J=7.0$ Hz, 3 H)。

10

【0 2 0 9】

化合物 7 1

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-メチル-N-（（4-メチルチアゾール-2-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 8 5】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（4-メチルチアゾール-2-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 7）から、表題化合物 7 1 を灰白色固体として収率 4 6 . 4 % で調製した。LC-MS (m/z) 4 4 4 . 5 [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO) δ 8 . 5 9 (dd, $J=4.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7 . 4 1-7 . 3 8 (m, 1 H), 7 . 2 8-7 . 1 5 (m, 1 H), 4 . 6 0 (d, $J=12.9$ Hz, 2 H), 3 . 8 5 (d, $J=3.7$ Hz, 3 H), 3 . 1 5 (s, 3 H), 3 . 1 0-2 . 9 3 (m, 4 H), 2 . 3 6 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 2 . 3 3 (d, $J=1.1$ Hz, 3 H), 2 . 0 1 (s, $J=2.2$ Hz, 3 H), 1 . 7 2 (dd, $J=24.8, 12.7$ Hz, 2 H), 1 . 6 1-1 . 4 6 (m, 2 H)。

30

【0 2 1 0】

化合物 7 2

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-エチル-N-（（4-メチルチアゾール-2-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 1 8 6】



50

化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物 47)から、表題化合物 72 を灰白色固体として収率 42.8% で調製した。LC-MS (m/z) 458.5 [$M+H^+$]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=4.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60 (dd, $J=13.1, 9.9$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=3.6$ Hz, 3H), 3.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.32 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.08 (dt, $J=6.6, 7.0$ Hz, 3H)。

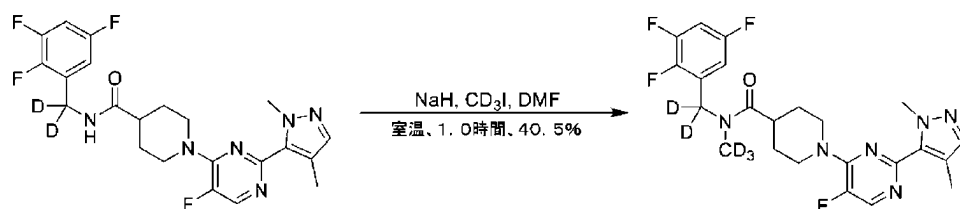
10

【0211】

化合物 73

1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-(メチル- d_3)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル- d_2)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化187】



20

化合物 64 について概説した手順に従って、1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル- d_2)ピペリジン-4-カルボキサミドから、表題化合物 73 を白色固体として収率 40.5% で調製した。化合物 60 について概説した手順に従って、1-(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル- d_2)ピペリジン-4-カルボキサミドを調製した。LC-MS (m/z) 482.2 [$M+H^+$]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, $J=6.62$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 4H)。

30

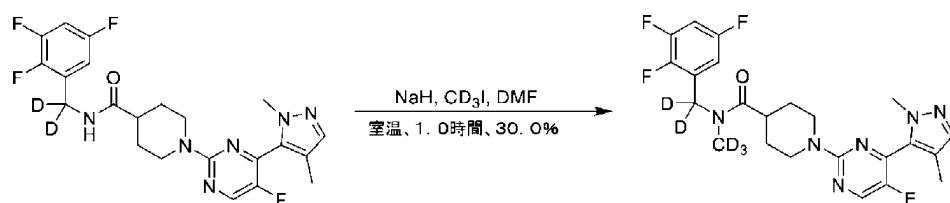
【0212】

化合物 74

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(メチル- d_3)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル- d_2)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化188】



化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピ

50

ラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物60)から、表題化合物74を白色固体として収率30.0%で調製した。LC-MS (m/z) 482.4 [M+H]⁺。

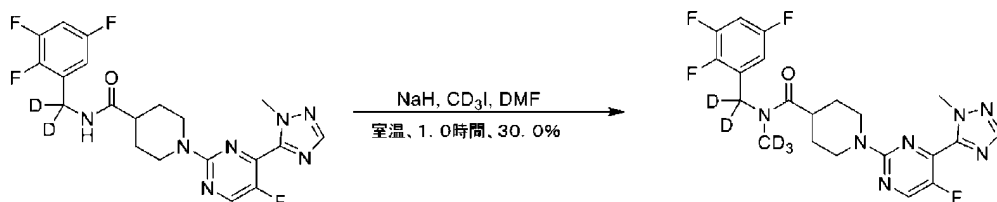
【0213】

化合物75

1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-(メチル-d3)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化189】

10



化合物64について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミドから、表題化合物75を白色固体として収率30.0%で調製した。化合物60について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミドを調製した。LC-MS (m/z) 469.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.95-6.60 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.12-2.72 (m, 3H), 1.95-1.71 (m, 4H)。

20

【0214】

化合物76

1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(メチル-d3)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化190】

30



40

化合物64について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミドから、表題化合物76を白色固体として収率30.0%で調製した。化合物60について概説した手順に従って、1-(4-(3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミドを調製した。LC-MS (m/z) 483.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.77-6.

50

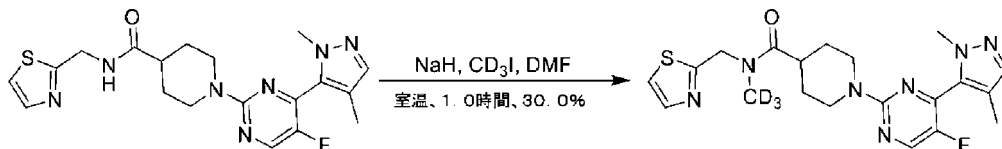
7.2 (m, 1H), 4.72–4.2 (m, 2H), 3.05–2.96 (m, 2H), 2.86–2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.86–1.76 (m, 4H)。

【0215】

化合物 77

1-((4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(メチル-d3)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化191】



10

化合物 64 について概説した手順に従って、1-((4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 59) から、表題化合物 77 を白色固体として収率 30.0% で調製した。LC-MS (m/z) 433.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.89 (s, 3H), 4.79–4.72 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.05–2.97 (m, 1H), 2.91–2.70 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.35–1.22 (m, 2H)。

20

【0216】

化合物 78

1-((4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(メチル-d3)-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化192】



30

化合物 64 について概説した手順に従って、1-((4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 47) から、表題化合物 78 を白色固体として収率 30.0% で調製した。LC-MS (m/z) 447.1 $[M+H]^+$ 。

40

【0217】

化合物 79

N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-((4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 9 3】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 3) から、表題化合物 7 9 を白色固体として収率 52.0% で調製した。LC-MS (m/z) 441.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (dd, J=2.9, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.93 (s, 0.5H), 5.77 (s, 0.5H), 4.59 (d, J=13.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.85 (d, J=2.1 Hz, 3H), 3.65 (d, J=12.3 Hz, 3H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.02-1.99 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H)。

10

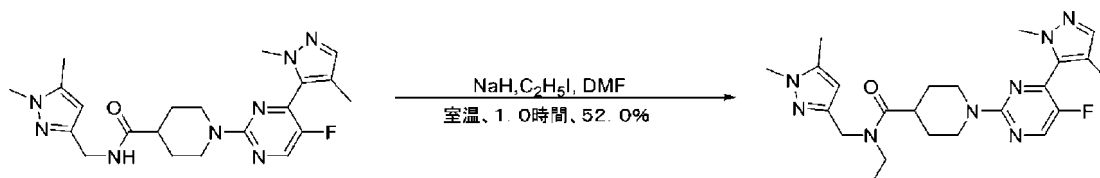
【0 2 1 8】

化合物 8 0

N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-エチルピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 9 4】



30

化合物 6 4 について概説した手順に従って、N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 4 3) から、表題化合物 8 0 を白色固体として収率 52.0% で調製した。LC-MS (m/z) 455.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (dd, J=3.1, 2.1 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 5.94 (d, J=0.9 Hz, 0.5H), 5.76 (d, J=0.9 Hz, 0.5H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.85 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.65 (d, J=14.1 Hz, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.24 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.11-2.84 (m, 3H), 2.23-2.15 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.0 Hz, 1.5H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 1.5H)。

40

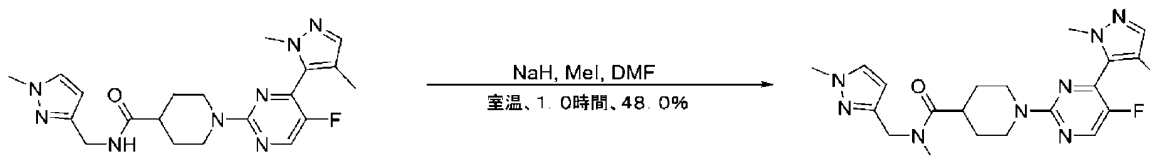
【0 2 1 9】

化合物 8 1

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 9 5】



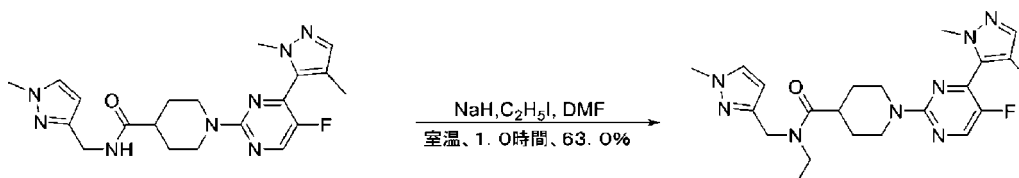
化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 4）から、表題化合物 8 1 を白色固体として収率 48.0% で調製した。LC-MS (m/z) 427.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (dd, $J=2.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 7.57 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 7.40-7.38 (m, 1H), 6.14 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 5.97 (d, $J=2.1$ Hz, 0.5H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.85 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J=12.8$ Hz, 3H), 3.16-2.92 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H)。

【0 2 2 0】

化合物 8 2

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-エチル-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 9 6】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 4）から、表題化合物 8 2 を白色固体として収率 63.0% で調製した。LC-MS (m/z) 441.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (dd, $J=3.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 7.55 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.14 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 5.95 (d, $J=2.2$ Hz, 0.5H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.85 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 3.78 (d, $J=14.6$ Hz, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.27 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.11-2.85 (m, 3H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 1.5H), 0.96 (t, $J=7.0$ Hz, 1.5H)。

【0 2 2 1】

化合物 8 3

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-メチル-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【化 1 9 7】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 5）から、表題化合物 8 3 を白色固体として収率 42.0% で調製した。LC-MS (m/z) 427.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.56 (m, 1H), 7.68 (s, 0.4H), 7.54 (s, 0.6H), 7.41-7.37 (m, 1.4H), 7.27 (s, 0.6H), 4.59 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 4.45 (s, 0.7H), 4.27 (s, 1.3H) 3.85 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.13-2.86 (m, 5H), 2.77 (s, 1H), 2.01 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H)。

10

【0 2 2 2】

化合物 8 4

1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-エチル-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 9 8】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物 4 5）から、表題化合物 8 4 を白色固体として収率 34.0% で調製した。LC-MS (m/z) 441.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60-8.57 (m, 1H), 7.67 (s, 0.4H), 7.52 (s, 0.6H), 7.39 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 0.4H), 7.26 (d, $J=0.8$ Hz, 0.6H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.42 (s, 0.8H), 4.25 (s, 1.2H), 3.87-3.84 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.24 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.07-2.81 (m, 3H), 2.01 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 1.8H), 0.96 (t, $J=7.0$ Hz, 1.2H)。

30

40

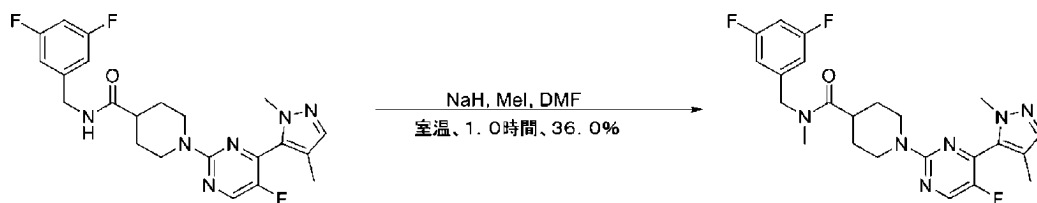
【0 2 2 3】

化合物 8 5

N-（3，5-ジフルオロベンジル）-1-（4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 9 9】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、N - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (4 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 6 2) から、表題化合物 8 5 を白色固体として収率 3 6 . 0 % で調製した。LC - MS (m / z) 4 5 9 . 3 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 8 . 3 5 - 8 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (s , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 6 7 (m , 3 H) , 4 . 8 5 - 4 . 6 9 (m , 2 H) , 4 . 6 3 - 4 . 5 2 (m , 2 H) , 3 . 9 8 - 3 . 9 1 (m , 3 H) , 3 . 1 0 - 2 . 8 1 (m , 6 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 5 (m , 3 H) , 1 . 9 4 - 1 . 7 4 (m , 4 H) 。

10

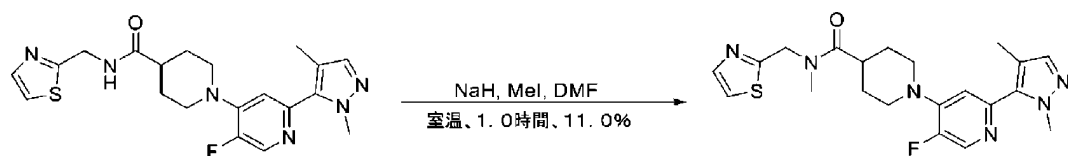
【 0 2 2 4】

化合物 8 6

1 - (2 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - メチル - N - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 0 0】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1 - (2 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 6 3) から、表題化合物 8 6 を白色固体として収率 1 1 . 0 % で調製した。LC - MS (m / z) 4 2 9 . 3 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 8 . 3 0 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 4 . 8 8 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) , 3 . 9 2 (d , J = 2 . 9 H z , 3 H) , 3 . 8 6 (d , J = 1 2 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 7 (s , 3 H) , 3 . 0 0 (t d , J = 1 2 . 1 , 2 . 7 H z , 2 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 6 (m , 1 H) , 2 . 1 0 (d , J = 3 . 9 H z , 3 H) , 2 . 0 4 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 1 . 8 8 (d , J = 1 3 . 6 H z , 2 H) 。

30

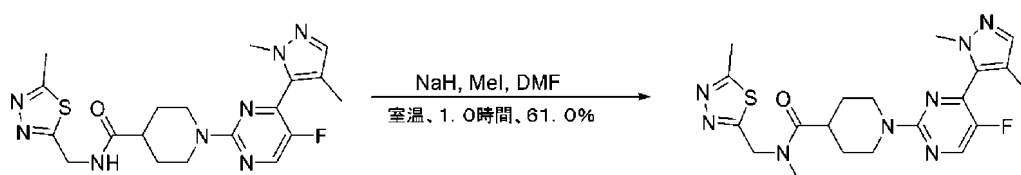
【 0 2 2 5】

化合物 8 7

1 - (4 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - N - ((5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 0 1】



50

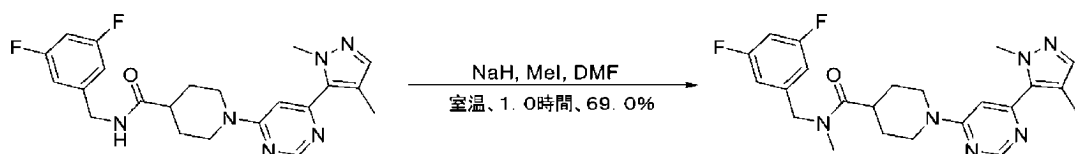
化合物 64 について概説した手順に従って、1- (4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-フルオロピリミジン-2-イル) -N- ((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 46) から、表題化合物 87 を白色固体として収率 61.0% で調製した。LC-MS (m/z) 445.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.63-4.54 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H)。

10

[0226]

化合物 88

N- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1- (6- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) -N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド [化202]



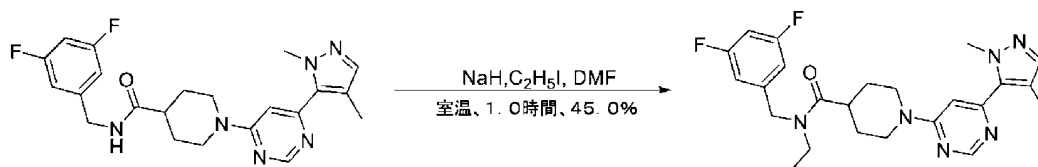
20

化合物 64 について概説した手順に従って、N- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1- (6- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 42) から、表題化合物 88 を白色固体として収率 69.0% で調製した。LC-MS (m/z) 441.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.13-2.93 (m, 8H), 2.11 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H)。

[0227]

化合物 89

N- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1- (6- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) -N-エチルピペリジン-4-カルボキサミド [化203]



40

化合物 64 について概説した手順に従って、N- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1- (6- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 42) から、表題化合物 89 を白色固体として収率 45.0% で調製した。LC-MS (m/z) 455.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.26 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.18-3.01 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.14 (

50

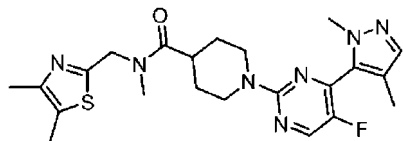
t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

【0228】

化合物90

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)メチル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

【化204】



10

化合物64について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物49)から、表題化合物90を白色固体として収率45.5%で調製した。LC-MS (m/z) 458.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.79-4.71 (m, 4H), 3.93 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.06-2.90 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.08 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.92-1.73 (m, 4H)。

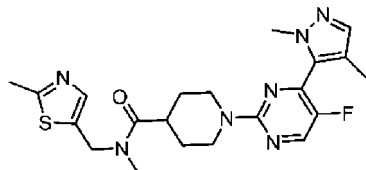
20

【0229】

化合物91

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-((2-メチルチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化205】



30

化合物64について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2-メチルチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物50)から、表題化合物91を白色固体として収率38.2%で調製した。LC-MS (m/z) 444.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 20.0 \text{ Hz}$, 3H), 2.08 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.80-1.72 (m, 4H)。

40

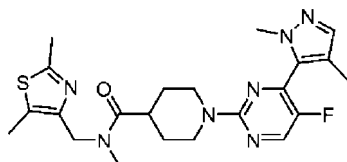
【0230】

化合物92

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-((2,5-ジメチルチアゾール-4-イル)メチル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 2 0 6】



化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 56) から、表題化合物 92 を白色固体として収率 47.2% で調製した。LC-MS (m/z) 458.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.80-4.71 (m, 2H), 4.54 (d, $J=34.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.59 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.39 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.08 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 1.88-1.73 (m, 4H)。

10

【0231】

化合物 93

1-(4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 2 0 7】



化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 57) から、表題化合物 93 を灰白色固体として収率 37.4% で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.76 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.82 (t, $J=4.6$ Hz, 4H). LC-MS (m/z) 430.5 $[M+H]^+$ 。

30

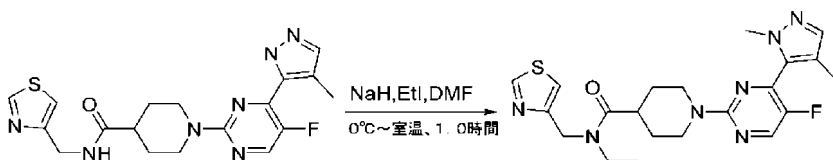
【0232】

化合物 94

1-(4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-エチル-N-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 2 0 8】



化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(チア

50

ゾール-4-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 57) から、表題化合物 94 を灰白色固体として収率 33.6% で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.79 (dd, $J=43.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=4.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 3.93 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 3.51 (dq, $J=21.7, 7.1$ Hz, 2H), 3.06-2.74 (m, 3H), 2.08 (t, $J=2.3$ Hz, 3H), 1.87 (dd, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 444.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0233】

化合物 95

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化209】



10

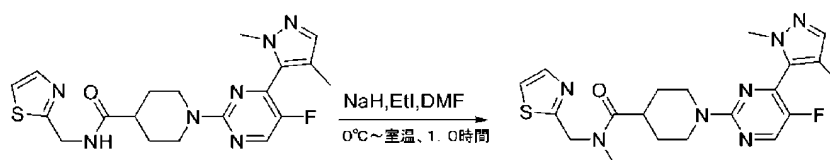
化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 59) 及びヨードメタンから、表題化合物 95 を灰白色固体として収率 47.5% で得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (dd, $J=4.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 4.84-4.71 (m, 2H), 3.95 (d, $J=3.6$ Hz, 3H), 3.21 (d, 3H), 3.08 (s, 1H), 3.06-2.80 (m, 2H), 2.10 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H). LC-MS (m/z) 430.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0234】

化合物 96

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-エチル-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化210】



20

30

化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 59) 及びヨードエタンから、表題化合物 96 を灰白色固体として収率 60.4% で得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (dd, $J=5.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.80 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 3.54 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.84 (td, $J=11.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.11 (d,

40

50

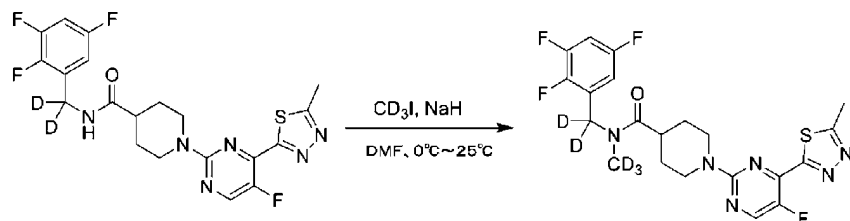
$J = 2.4 \text{ Hz}$, 3 H), $1.93 - 1.79 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $1.28 \text{ (t, } J = 7.1 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$. LC-MS (m/z) $444.5 [M+H]^+$.

【0235】

化合物 97

1-(5-フルオロ-4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)-N-(メチル-d3)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化211】



10

化合物 64 について概説した手順に従って、1-(5-フルオロ-4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)-N-((2,3,5-トリフルオロフェニル)メチル-d2)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 61) 及びヨードメタンから、表題化合物 97 を灰白色固体として収率 17.2% で得た。LC-MS (m/z) $486.4 [M+H]^+$.

20

【0236】

化合物 98

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化212】



30

化合物 64 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物 58) 及びヨードメタンから、表題化合物 98 を灰白色固体として収率 44.2% で得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.80 (tt, $J = 10.3, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.09 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.80 (qd, $J = 10.3, 9.8, 4.7 \text{ Hz}$, 4H). LC-MS (m/z) $430.5 (M+H)^+$.

40

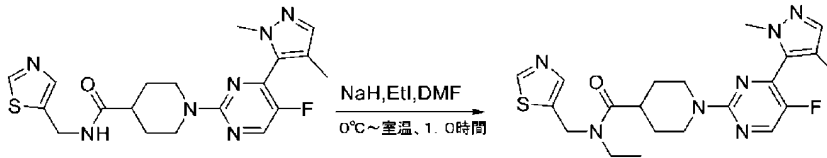
【0237】

化合物 99

1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-エチル-N-(チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 2 1 3】



化合物 6 4 について概説した手順に従って、1-(4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物 5 8)及びヨードエタンから、表題化合物 9 9 を灰白色固体として収率 2 9 . 1 % で得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 3 7 (s , 1 H) , 4 . 7 1 (s , 2 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H) , 3 . 4 0 (q , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 3 . 0 4 - 2 . 9 1 (m , 3 H) , 2 . 7 6 (d d t , J = 1 1 . 2 , 7 . 3 , 3 . 9 H z , 1 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 5 (m , 4 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) . LC-MS (m/z) 4 4 4 . 5 [M+H]⁺.

【0 2 3 8】

実施例 2 . 生物学的アッセイ

本開示の化合物 1 ~ 9 9 (以下の表 2 において化合物番号 1 ~ 9 9 として示される)を、以下に記載される実験手順に従って、結合及び細胞 R I P 1 阻害活性について試験した。

【0 2 3 9】

材料

細胞株: H T - 2 9 (A T C C (登録商標) H T B - 3 8 (商標))

培養培地: M c C O Y ' s 5 A 、 G i b c o 、カタログ番号 1 6 6 0 0 - 0 8 2

F B S 、 G i b c o 、カタログ番号 1 0 0 9 9 - 1 4 1 C

トリプシン: G i b c o 、カタログ番号 2 5 2 0 0 - 0 5 6

D M S O : S i g m a 、カタログ番号 6 7 - 6 8 - 5 、 1 L

アッセイプレート: C o r n i n g # 3 9 0 3

化合物希釈プレート: C o r n i n g # 3 3 5 7

誘導物質: T N F α 、 G e n S c r i p t 、カタログ番号 Z 0 1 0 0 1 - 5 0

S m a c M 、カタログ番号 H Y - 1 5 9 8 9 、 M e d C h e m E x p r e s s (M C E)

Z _ V A D F M K 、 T a r g e t M o l 、 T 6 0 1 3

C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 発光細胞生存性アッセイキット: P r o m e g a 、カタログ番号 G 7 5 7 3

E n V i s i o n : P e r k i n E l m e r 、 2 1 0 5 - 0 0 1 0

【0 2 4 0】

方法

【0 2 4 1】

細胞の播種

1 . H T - 2 9 細胞は、毎日チェックして、健康で予想通りに増殖していることを確認した。それらがおよそ 8 0 % コンフルエントになった時点で継代培養を行った。

2 . 培養培地である 1 0 % ウシ胎児血清すなわち F B S (G i b c o 、カタログ番号 1 0 0 9 9 - 1 4 1 C) を含むマッコイ 5 A 培地 (G i b c o 、カタログ番号 1 6 6 0 0 - 0 8 2) を、 3 7 ° C の水浴中で少なくとも 3 0 分間予備加温した。

3 . 細胞が T 7 5 フラスコ内で所望のレベルの 8 0 % コンフルエントに達した時点で培地をアスピレーションし、細胞を温リン酸緩衝生理食塩水すなわち P B S で 2 回洗浄した。

4 . 2 ~ 3 m L の新鮮な温トリプシン (G i b c o 、カタログ番号 2 5 2 0 0 - 0 5 6) 溶液を洗浄した細胞に添加した。細胞が入ったフラスコを 3 7 ° C のインキュベーターに

移した。

5. 5分後、フラスコの側面を軽くたたいて、フラスコからの細胞剥離についてフラスコを顕微鏡で調べた。必要であれば、細胞を、リフティングが完了するまで、時々軽くたたきながら、更に5～10分間インキュベーター中に保持した。

6. 6～9 mLの細胞培養培地を滅菌15 mLコニカルチューブに移し、細胞培養物を300×gで7分間遠心分離して細胞をペレット化する（上清をデカントする）ことによって、トリプシン反応を中和した。

7. 細胞を新鮮な細胞培養培地中に再懸濁し、血球計数器を使用して細胞数をカウントした。

8. 約5,000個の細胞を含有する再懸濁した細胞培養培地100 μLを、滅菌96ウェル細胞培養プレート（Corning 3903）の各ウェルに移し、5% CO₂で37℃にて一晚培養した。

【0242】

化合物滴定及び処理

1. 全ての試験化合物をDMSO（ジメチルスルホキシド）に溶解し、20 mMストックを作製した。

2. 3 μLの各化合物20 mMストックを27 μLのDMSOと混合し、化合物溶液を10点が終わるまで1:3（20 μLの化合物溶液+40 μLのDMSO）の滴定比で更に希釈した。

3. HT-29細胞培養物を充填したアッセイプレートから全ての培養培地を除去した。次いで、細胞を1×PBSで洗浄し、TNF-α（10 ng/mL）、SMAC模倣化合物（6 μM）、及びZ-VAD-フルオロメチルケトンすなわちzVAD-FMK（10 μM）のカクテルを含有する新鮮なFBS不含マッコイ5A培地中に再懸濁し、HT-29細胞を刺激してRIP1キナーゼレベル及びネクロトシスを増加させた。

4. 0.5 μLの希釈した化合物溶液を、対応する96ウェルアッセイプレートに添加した。

5. アッセイプレートを5% CO₂で37℃にて20時間インキュベートした。

【0243】

細胞生存率の検出

1. CellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存率アッセイキットを用いて、HT-29生細胞のATPレベルを検出した。

2. CellTiter-Glo（登録商標）緩衝液及び凍結乾燥した基質を、使用前に室温に平衡化した。

3. CellTiter-Glo（登録商標）基質をCellTiter-Glo（登録商標）緩衝液で再懸濁し、次いで穏やかにボルテックスすることによって混合して、均質な溶液を得た。

4. 20 μLの酵素/基質混合物を、マルチチャンネルピペティングにより96ウェルアッセイプレートに移した。

5. アッセイプレートをオービタルシェーカー上に置き、内容物を3分間振盪して細胞溶解を誘導した。

6. アッセイプレートを室温で10分間インキュベートして、発光シグナルを安定化した。

7. EnVisionで発光シグナルを読み取り、記録した。

8. 幾何平均EC₅₀値は、10点の応答用量から繰り返して計算した。

【0244】

試験化合物の細胞RIP1阻害活性を表2にまとめる。表2において、活性は以下のよう提供される：+++ = 0.1 nM ≤ EC₅₀ < 100 nM；++ = 100 nM ≤ EC₅₀ < 1000 nM；+ = 1000 nM ≤ EC₅₀ < 10000 nM。

【0245】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 試験化合物の *in vitro* 細胞 RIP1 阻害活性の EC_{50} 値

化合物No.	EC_{50} (nM)	化合物No.	EC_{50} (nM)	化合物No.	EC_{50} (nM)
1	+++	35	+++	69	++
2	+++	36	+	70	+
3	+++	37	+++	71	+++
4	+++	38	+++	72	+++
5	+++	39	+	73	+++
6	+++	40	+	74	+++
7	++	41	+++	75	+++
8	+++	42	++	76	+++
9	+++	43	+	77	+++
10	+++	44	+	78	+++
11	+++	45	+	79	++
12	+++	46	+	80	++
13	+++	47	++	81	+++
14	+++	48	+++	82	+++
15	+++	49	++	83	++
16	+++	50	++	84	++
17	+++	51	+++	85	+++
18	+++	52	+++	86	+++
19	+++	53	+++	87	++
20	+++	54	++	88	+++
21	+++	55	+++	89	++
22	++	56	+++	90	+++
23	+++	57	++	91	+++
24	+++	58	++	92	++
25	+++	59	++	93	+++
26	+++	60	+++	94	+++
27	++	61	+++	95	+++
28	+++	62	+++	96	+++
29	+++	63	++	97	+++
30	++	64	+++	98	+++
31	+++	65	+++	99	+++
32	+++	66	+++		
33	+++	67	+++		
34	+++	68	+++		

【0246】

本明細書に引用される開示及び開示出願を含むがこれらに限定されない全ての刊行物は、完全に記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に引用される刊行物の特定の内容が本開示と矛盾する又は一致しない場合、本開示を優先する。

【0247】

当業者は、開示及び特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲において定義されるような本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、その中で様々な変更、修正、及び変形を実施することができる点を容易に認識するであろう。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/081544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/04(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, DWPI, SIPOABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CNKI, PUBMED-CHEM, BING, STNext: SIRONAX, SU Yaning, ZHANG Zhaolan, XU Yanping, ZHANG Zhiyuan, receptor-interacting protein 1, RIP1, inflammatory, inflammat?, immune disease, allergic, transplant rejection, necrotic cell, neurodegenerative, central nervous system, CNS, ischemic (L) injury, ocular, infectious, malignancy, cancer, ulcerative colitis, Crohn's, psoriasis, rheumatoid arthritis, amyotrophic lateral sclerosis, ALS, Alzheimer's, Structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020103859 A1 (SIRONAX LTD.) 28 May 2020 (2020-05-28) description, paragraphs 024-030, 0102, 0112	1-2, 21-23, 31-33, 47-60
X	WO 2009097474 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 06 August 2009 (2009-08-06) the abstract, description, lines 2-22 in page 2, line 5 in page 3 to line 33 in page 6, line 34 in page 43 to line 2 in page 44, Examples 10-13 in pages 31-36	1-33, 47-60
A	WO 2009097474 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 06 August 2009 (2009-08-06) the abstract, description, lines 2-22 in page 2, line 5 in page 3 to line 33 in page 6, line 34 in page 43 to line 2 in page 44, Examples 10-13 in pages 31-36	1, 34-60
X	WO 2012052948 A1 (PFIZER INC.) 26 April 2012 (2012-04-26) the abstract, description, line 1 in page 3 to line 7 in page 6, line 3 in page 31 to line 21 in page 34, Table 1	1-33, 47-60
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 June 2022		Date of mailing of the international search report 22 June 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer WAN,Guang
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. (86-10)53961859

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/081544

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009049165 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 16 April 2009 (2009-04-16) the abstract, description, Examples 3-4, 8-9, 13-14, 20-29, 38-80, 83-85	1-60
A	US 2015315209 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 05 November 2015 (2015-11-05) the abstract, claims 1-21	1-60
A	WO 2008002247 A1 (ASTRAZENECA AB) 03 January 2008 (2008-01-03) claims 1-40	1-60
PX	REGISTRY, . "RN: 2724440-66-6, " <i>STN.</i> , 04 November 2021 (2021-11-04), page 1	1-4, 12, 21-22, 31-33, 47-53
X	REGISTRY, . "RN: 1205889-89-9, 1227706-28-6, 1031564-96-1, 1031564-99-4, 2096325-64-1, 2096273-88-8, 2096158-04-0, 2096129-43-8, 1775533-19-1, 1775361-14-2, " <i>STN.</i> , 19 May 2017 (2017-05-19), pages 1-5	1-4, 6, 12-13, 21-27, 31-33, 42-44, 47-53
X	ZHONG, Wenhe et al., . "Targeting the Bacterial Epitranscriptome for Antibiotic Development: Discovery of Novel tRNA-(N1G37) Methyltransferase (TrmD) Inhibitors, " <i>ACS Infectious Diseases</i> , , Vol. 5, No. 3, 25 January 2019 (2019-01-25), pages 326-335 and page S19 in Supporting Information	1-2, 6, 21-23, 31-33, 50-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/081544

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **56-60**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 56-60 relate to methods of treating diseases or conditions mediated by receptor-interacting protein 1 (RIP1) signaling, and thus do not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv). The search report is based on the use of the compound according to any one of claims 1 to 54 or the pharmaceutical composition according to claim 55 for the manufacturing of a medicament for the treatment of those diseases or conditions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

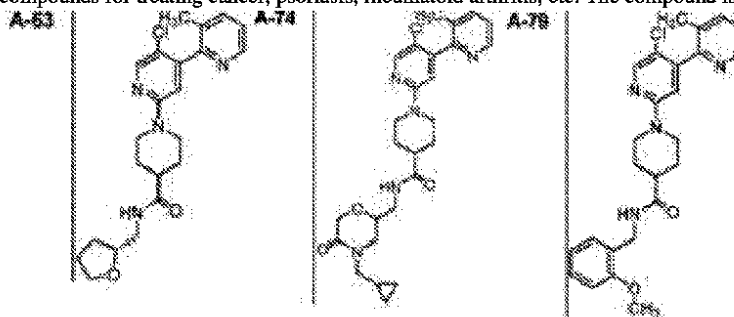
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] The present application was found to include two inventions, as follows:
- [2] (i) Group I, claims 1 (part), 2-33 and 47-60 (part), directed to the compound of formula IIa.
- [3] (ii) Group II, claims 1 (part), 34-46 and 47-60 (part), directed to the compound of formula IIb.
- [4]



30

The compounds have very different central parts (vs), which obviously do not belong to the same class of compounds recognized in the technical field. The common technical features of Groups I-II are Ar1, Ar2, Ar3 and the N-methyl carboxamide group. Well, the shared technical features are disclosed by WO2012052948A1, which discloses compounds for treating cancer, psoriasis, rheumatoid arthritis, etc. The compound is selected from



40

(see description, line 3 in page 31 to line 21 in page 34, Table 1). Therefore, the shared technical features do not represent a contribution over prior art, and they cannot be considered special technical features. Group I-II inventions lack unity under PCT Rule 13.1 because they do not have the same or corresponding special technical feature.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/081544

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/081544

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020103859	A1	28 May 2020	CO	2021006480	A2	19 July 2021
				CN	113272272	A	17 August 2021
				EP	3883918	A1	29 September 2021
				US	2021284598	A1	16 September 2021
				SG	11202105264U	A	29 June 2021
				BR	112021009723	A2	17 August 2021
				AU	2019384283	A1	10 June 2021
				CA	3120726	A1	28 May 2020
				JP	2022517902	A	11 March 2022
				IL	283309	D0	29 July 2021
				KR	20210108955	A	03 September 2021
WO	2009097474	A1	06 August 2009	EP	2240021	A1	20 October 2010
				US	2010324076	A1	23 December 2010
				JP	2011510996	A	07 April 2011
WO	2012052948	A1	26 April 2012	JP	2013543842	A	09 December 2013
				EP	2630134	A1	28 August 2013
				ES	2543151	T3	17 August 2015
				US	2013210800	A1	15 August 2013
				CA	2813162	A1	26 April 2012
WO	2009049165	A1	16 April 2009	JP	2011500596	A	06 January 2011
				US	2010210628	A1	19 August 2010
				ES	2404580	T3	28 May 2013
				EP	2209376	A1	28 July 2010
US	2015315209	A1	05 November 2015	US	2017197983	A1	13 July 2017
				GE	P201706756	B	25 October 2017
				EP	2933247	A1	21 October 2015
				EC	SP15028917	A	31 August 2017
				AP	2015008591	A0	31 July 2013
				EA	201591122	A1	30 November 2015
				CA	2894492	A1	19 June 2014
				ES	2695350	T3	03 January 2019
				MX	2015007495	A	04 September 2015
				WO	2014092100	A1	19 June 2014
				HU	E039922	T2	28 February 2019
				AU	2013358112	A1	30 July 2015
				JP	WO2014092100	A1	12 January 2017
				CN	104981457	A	14 October 2015
				SG	11201504516P	A	30 July 2015
				KR	20150093240	A	17 August 2015
				CL	2015001599	A1	09 October 2015
				UA	115156	C2	25 September 2017
				CR	20150364	A	20 September 2016
				TR	201814885	T4	22 October 2018
				DO	P2015000140	A	15 July 2015
				ZA	201504980	B	28 September 2016
				HK	1210769	A1	06 May 2016
				PE	20151162	A1	28 August 2015
				IL	239278	D0	30 July 2015
				TN	2015000245	A1	03 October 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/081544

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				PH	12015501316	A1	24 August 2015
WO	2008002247	A1	03 January 2008	BR	PI0713367	A2	13 March 2012
				NO	20085218	L	12 January 2009
				US	2007244088	A1	18 October 2007
				EC	SP088975	A	30 January 2009
				KR	20090034339	A	07 April 2009
				MX	2008016501	A	21 January 2009
				TW	200815426	A	01 April 2008
				US	2009186876	A1	23 July 2009
				AR	061651	A1	10 September 2008
				EP	2041111	A1	01 April 2009
				JP	2009542640	A	03 December 2009
				CA	2655228	A1	03 January 2008
				CL	2007001902	A1	04 April 2008
				IL	195730	D0	01 September 2009
				AU	2007265734	A1	03 January 2008
				IN	10089DELNP2008	A	27 March 2009
				UY	30443	A1	31 January 2008

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 7
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
	A 6 1 K 31/4439	
	A 6 1 K 31/4545	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100203828

弁理士 喜多村 久美

(72)発明者 スー ヤーニン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6

(72)発明者 チャン チャオラン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6

(72)発明者 シュイ イエンピン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6

(72)発明者 チャン チューアン

中華人民共和国, ベイジン 1 0 2 2 0 6, チャンピン ディストリクト, チョンコアンツン ライ
フ サイエンス パーク, サイエンス パーク ロード 2 6

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB09 CC22 CC29 CC41 CC52
CC61 CC62 CC67 DD10 DD12 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC60 BC79 BC82 BC85 GA07 GA08
GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA66 ZA68 ZA89
ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB22 ZB26 ZB32 ZB33
ZC41