

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6626454号
(P6626454)

(45) 発行日 令和1年12月25日 (2019. 12. 25)

(24) 登録日 令和1年12月6日 (2019. 12. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

C O 7 D 471/10 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 1 O 3

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 19 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-562455 (P2016-562455)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月23日 (2014. 12. 23)
 (65) 公表番号 特表2017-503024 (P2017-503024A)
 (43) 公表日 平成29年1月26日 (2017. 1. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/072291
 (87) 国際公開番号 W02015/103060
 (87) 国際公開日 平成27年7月9日 (2015. 7. 9)
 審査請求日 平成29年12月25日 (2017. 12. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/924, 119
 (32) 優先日 平成26年1月6日 (2014. 1. 6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 516201814
 アルゴメディクス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 98012 ワシントン
 州 ミルククリーク ボセル-エバレット
 ハイウェー 16212 スイート エフ
 280
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

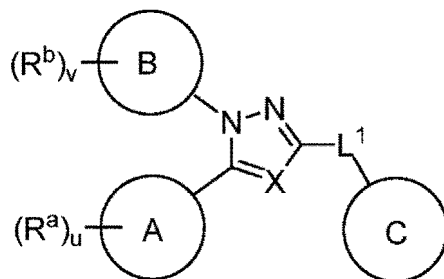
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TRPA1モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

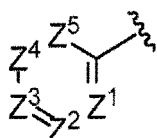


10

の化合物またはその薬学的に許容される塩：

式中：

A は、式 I a :



Ia

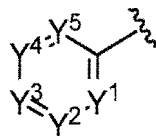
20

の環式基であって、

式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^a からなる群から選択されるメンバーであり、かつ

Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

Bは、式I b：



Ib

の環式基であって、

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシルアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるか；あるいは、2つの隣接した R^b は、それらが結合している基B内の原子とともに、追加の縮合1,3-ジオキサランを形成し；

R^c は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $(C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択され；

uは、0～4から選択される整数であり；

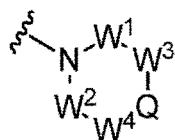
vは0～5の整数であり；

XはNまたは CR^d であり；

各 R^d は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

L^1 、 L^2 、及び L^3 のそれぞれは、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、及び $C=NR^c$ からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

Cは式I c：



Ic

の環式基であって、

式中Qは、 $C(R^e)(D)$ 、 $N(E)$ 、F、及びGからなる群から選択されるメンバーであり；及び

式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 及び W^4 は、それぞれ独立して選択される $C(R^f)_2$ であるか；あるいは、メンバー- W^3-Q -または- W^4-Q -は、結合してメンバーHを形成し；

R^e は水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_3$ フルオロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

各 R^f は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、 $(W^1$ 及び $W^2)$ 、 $(W^2$ 及び $W^3)$ 、または $(W^3$ 及び $W^4)$ の2つの R^f 置換基は、結合して $-(C(R^z)_2)_t$ -架橋、または $-(CH_2)_t$ -架橋を形成し；

10

20

30

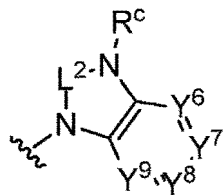
40

50

各 R^z は、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの R^z 置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

各 t は 2 または 3 から選択される整数であり；

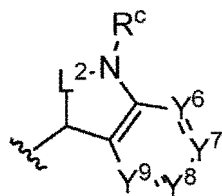
D は、式 I d：



Id

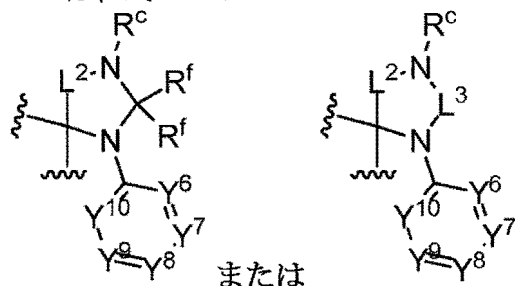
の二環式基であり；

E は、式 I e：

**Ie**

の二環式基であり；

Fは、式 I f：

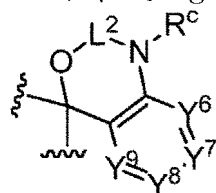


または

If

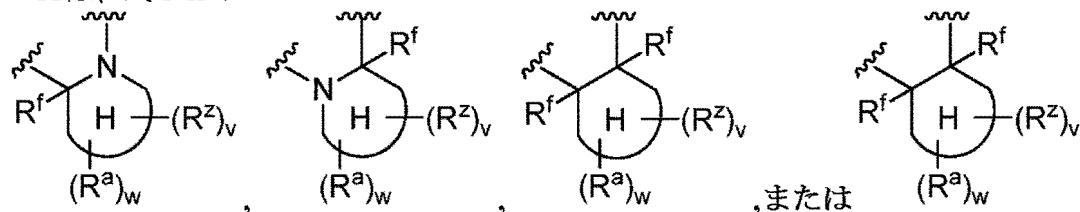
のスピロ環式基であり；

Gは、式 I g：

**Ig**

の二環式スピロ環式基であり；

Hは、式 I h：

**Ih**

の縮合基であって；

式中H環は、縮合 5 ～ 8 員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環であり；

式中vは 0 ～ 4 の整数であり；及び

式中wは 0 ～ 2 の整数であり；及び

Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、及びY¹⁰は、それぞれ、N、CH、及びCR^bからなる群から独立して選択されるメンバーである。

【請求項 2】

Qが、C(R^e)(D)、F、またはGである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Cが、式 I c の環式基であり、かつW¹、W²、W³、及びW⁴が、水素以外の 1 ～ 4 個の独立して選択されたR^f基を含む；

Cが、式：

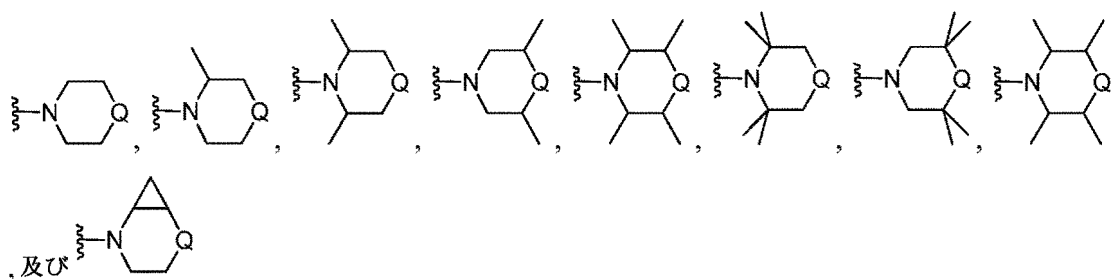
10

20

30

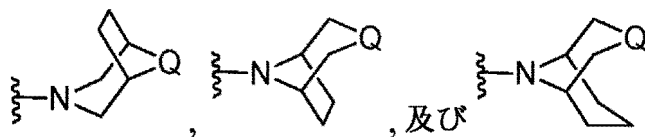
40

50

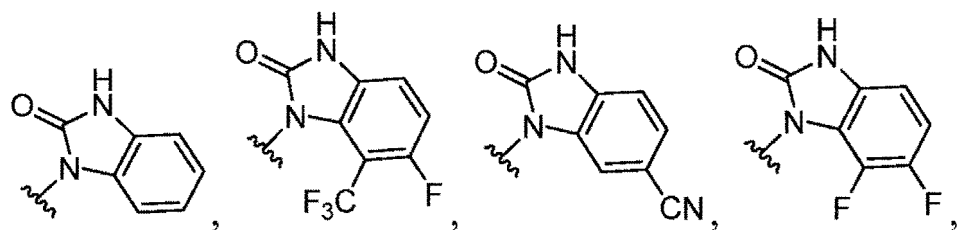


からなる群から選択されるメンバーである；または
C が、式：

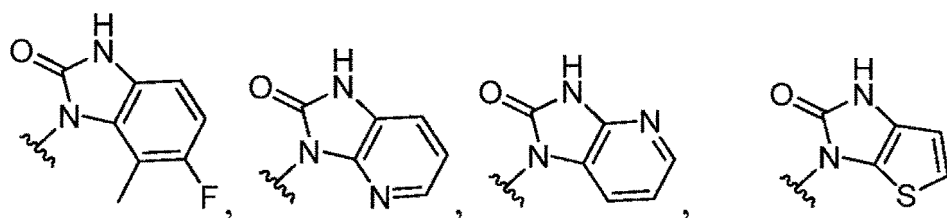
10



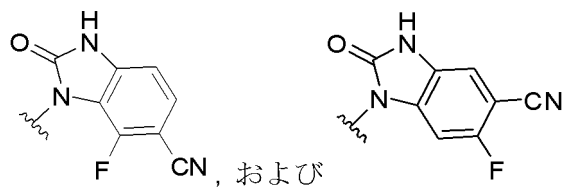
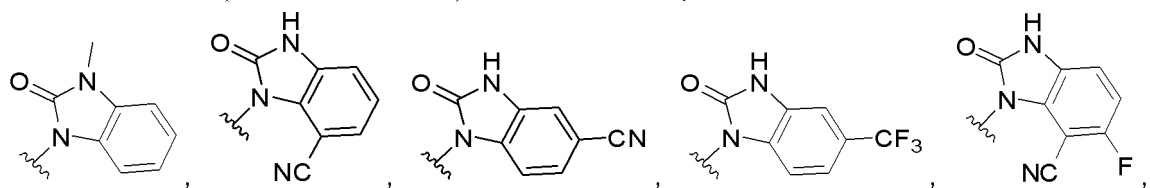
からなる群から選択されるメンバーであり、
D が、式：



20



30



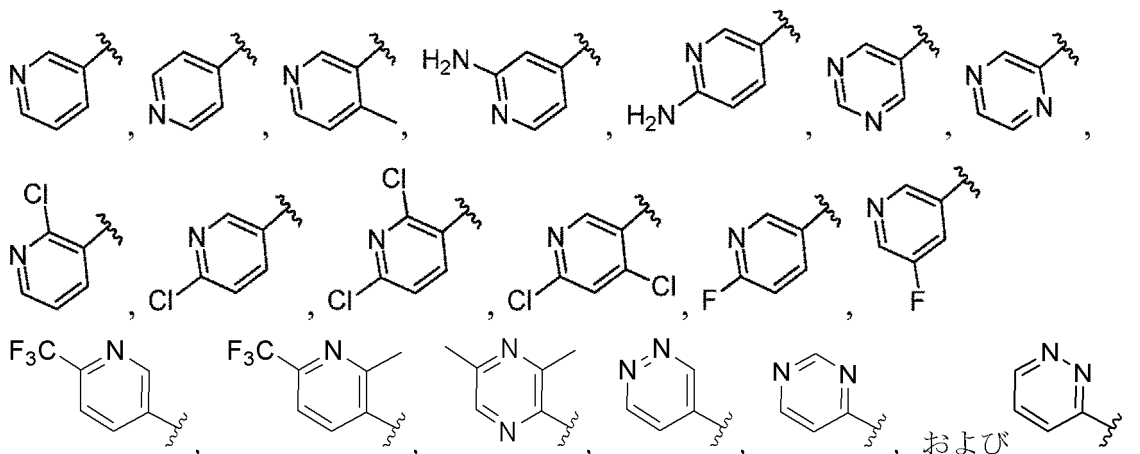
40

からなる群から選択されるメンバーであり、
L² が C = O もしくは C = S であり、並びに
L³ が C = O である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

A が式：



10

からなる群から選択されるメンバーである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

Y^1 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) N であり；

Y^2 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) N であり；

20

Y^3 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) N であり；

Y^4 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) N であり；

並びに

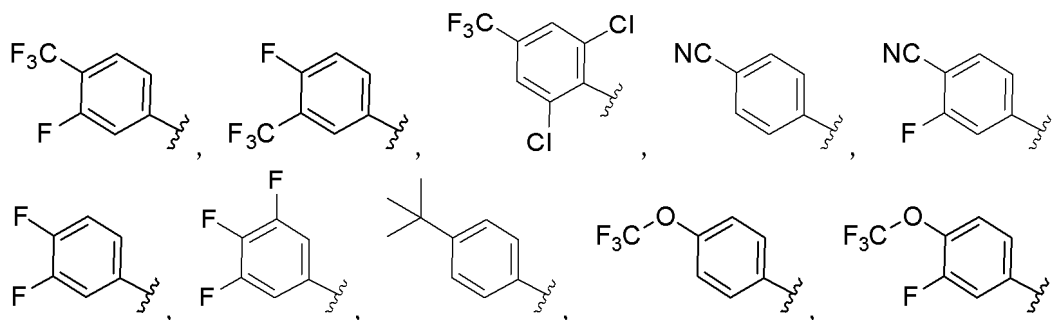
Y^5 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) N である、

30

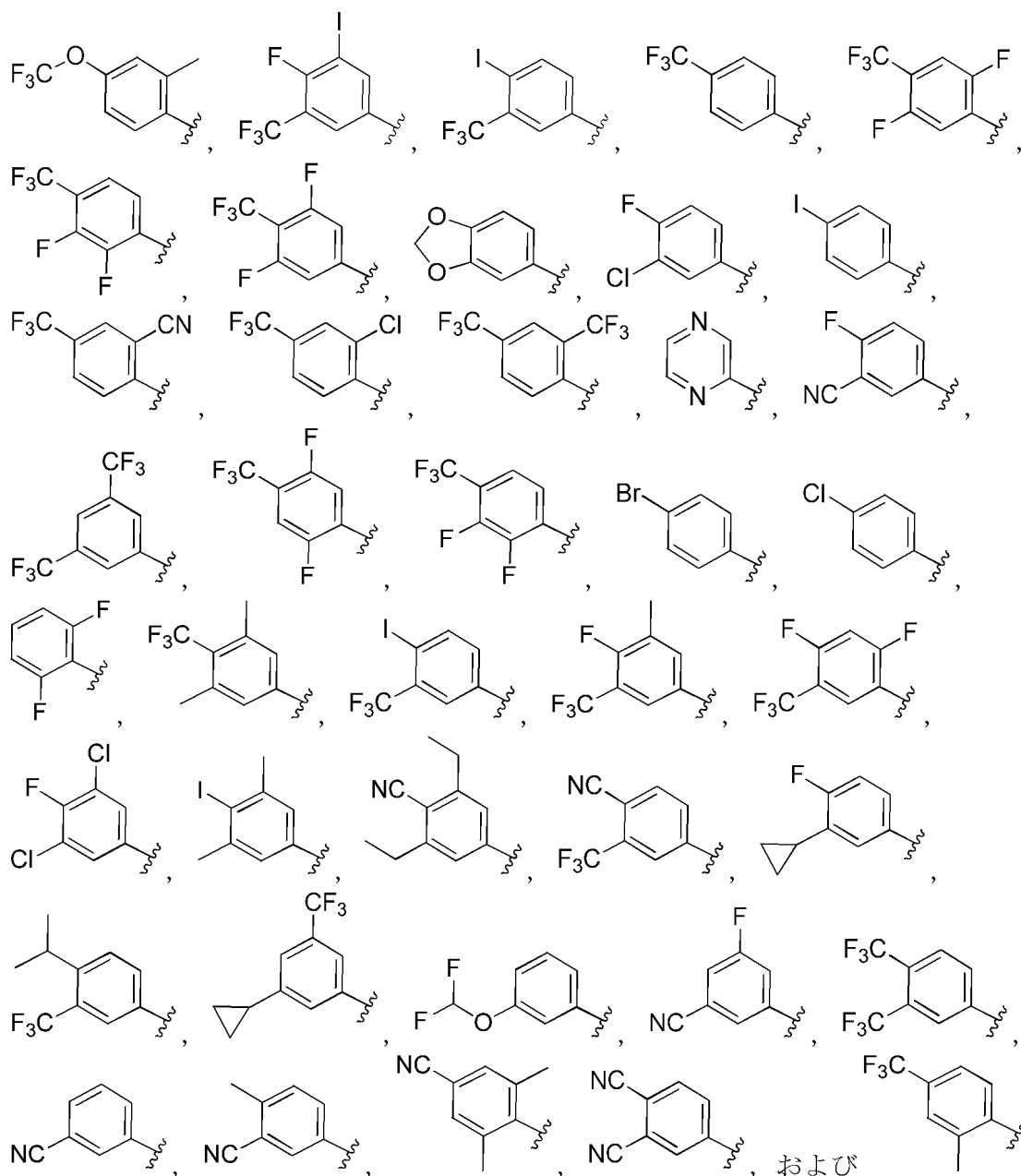
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

B が、式：



40



からなる群から選択されるメンバーである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

各 R^a 及び R^b が、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、及び水酸基からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

u が 0 ~ 3 から独立して選択される整数であり；

v が 0 ~ 3 から独立して選択される整数であり；

X が CH であり；

各 R^c が、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロプロピルメチルであり；並びに

L^1 が $C=O$ である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

(a) Y^6 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) Nであり；

(b) Y^7 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) Nであり；

(c) Y^8 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) Nであり；

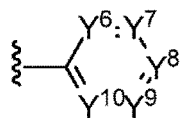
(d) Y^9 が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) Nであり；

10

並びに

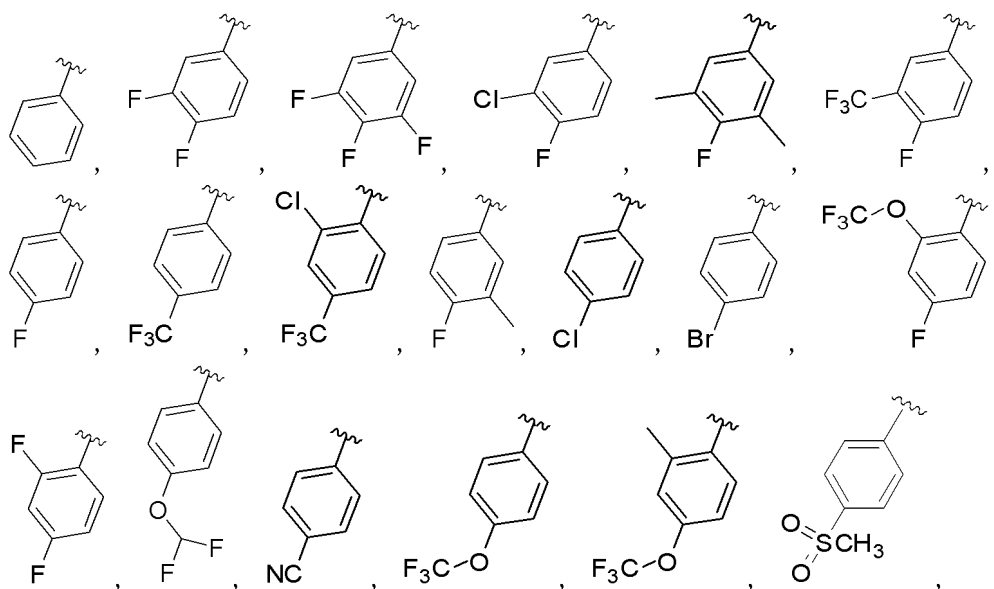
(e) Y^{10} が、(i) CR^b であり、 R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーであるか；もしくは(ii) Nである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】



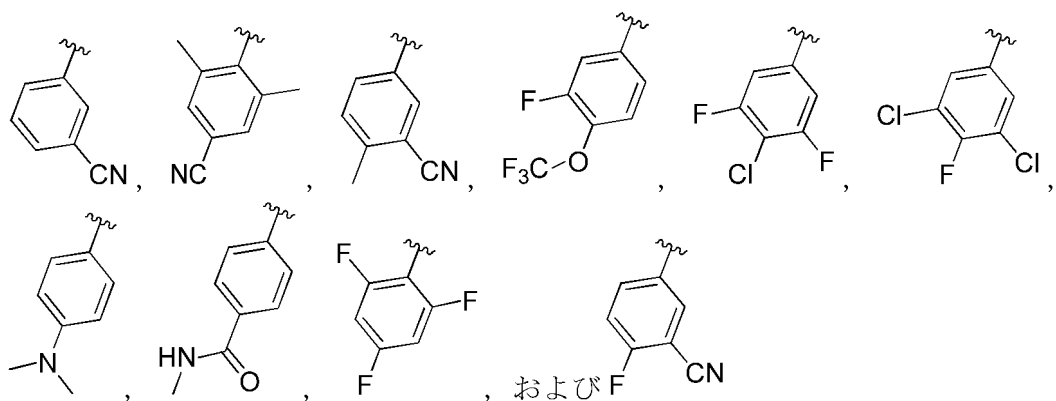
20

が、式：



30

40

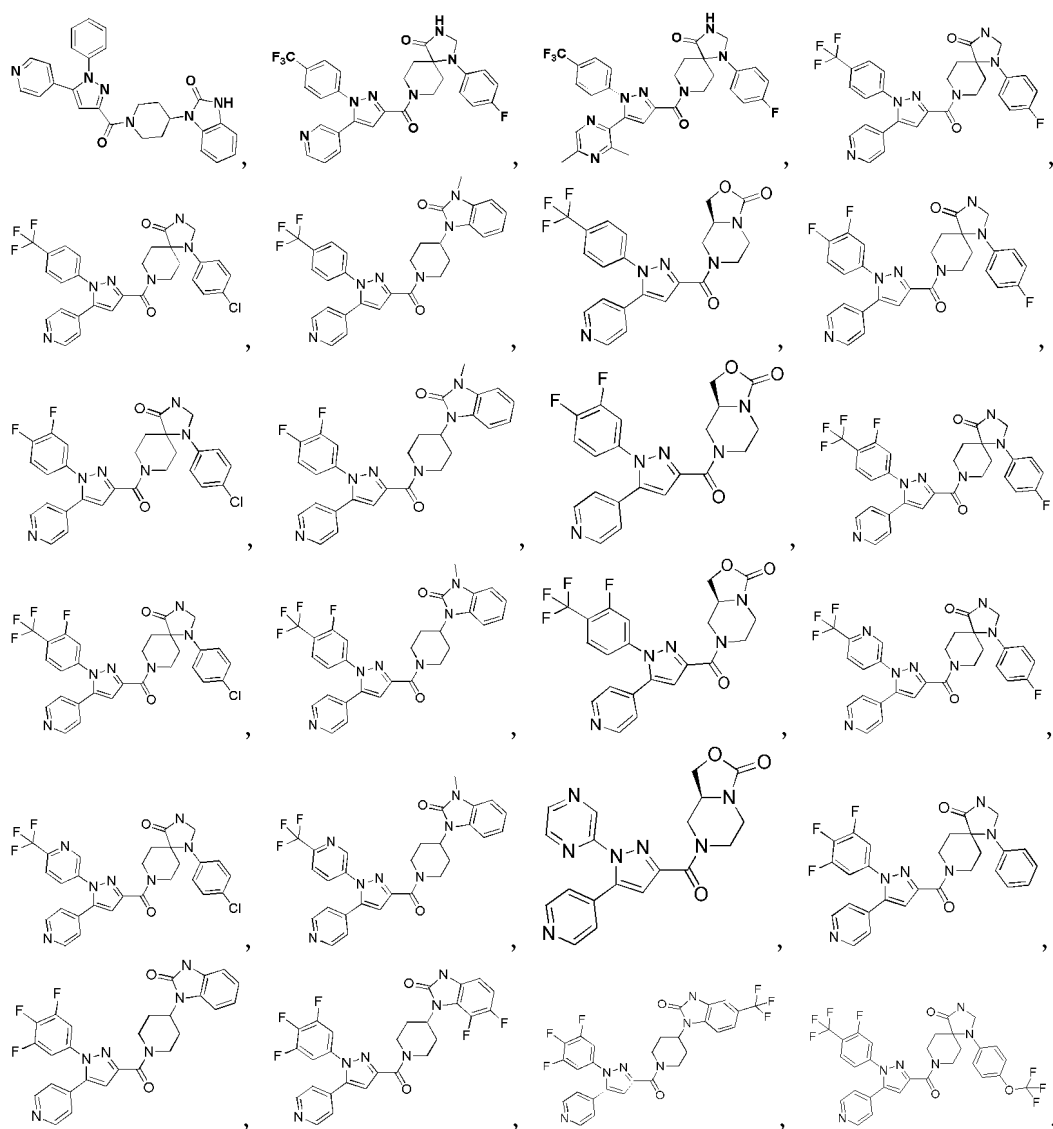


10

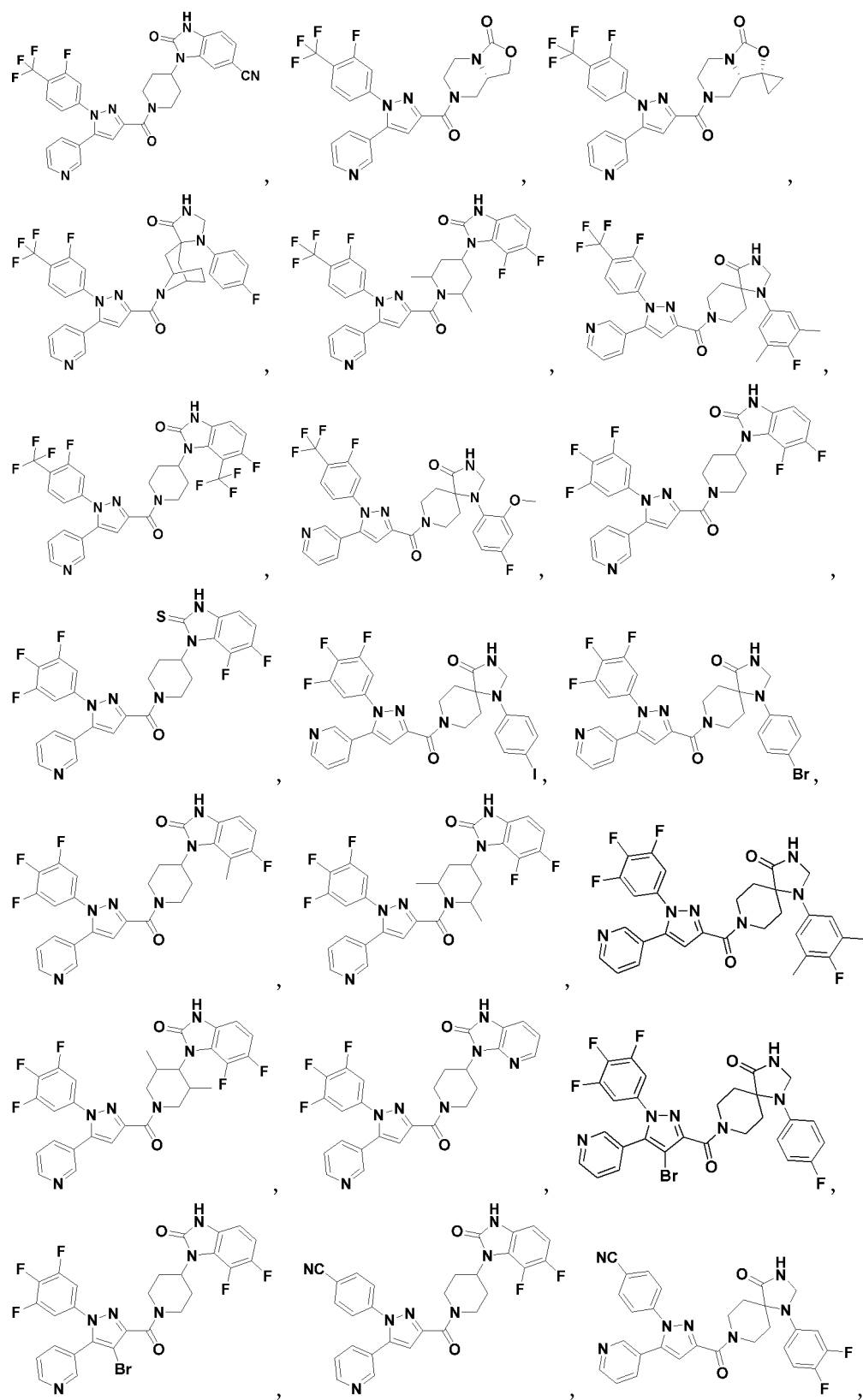
からなる群から選択されるメンバーである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

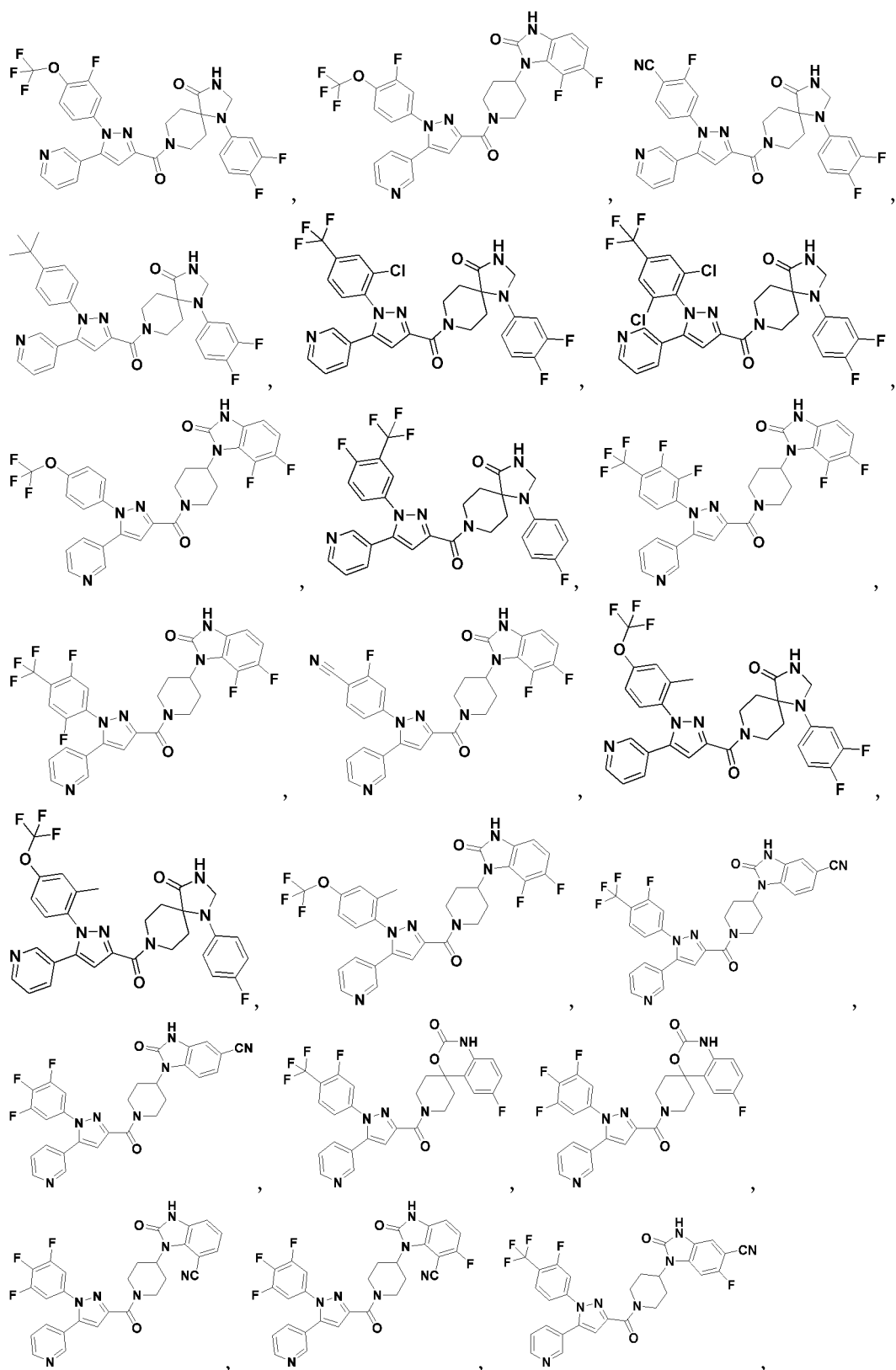
【請求項 10】

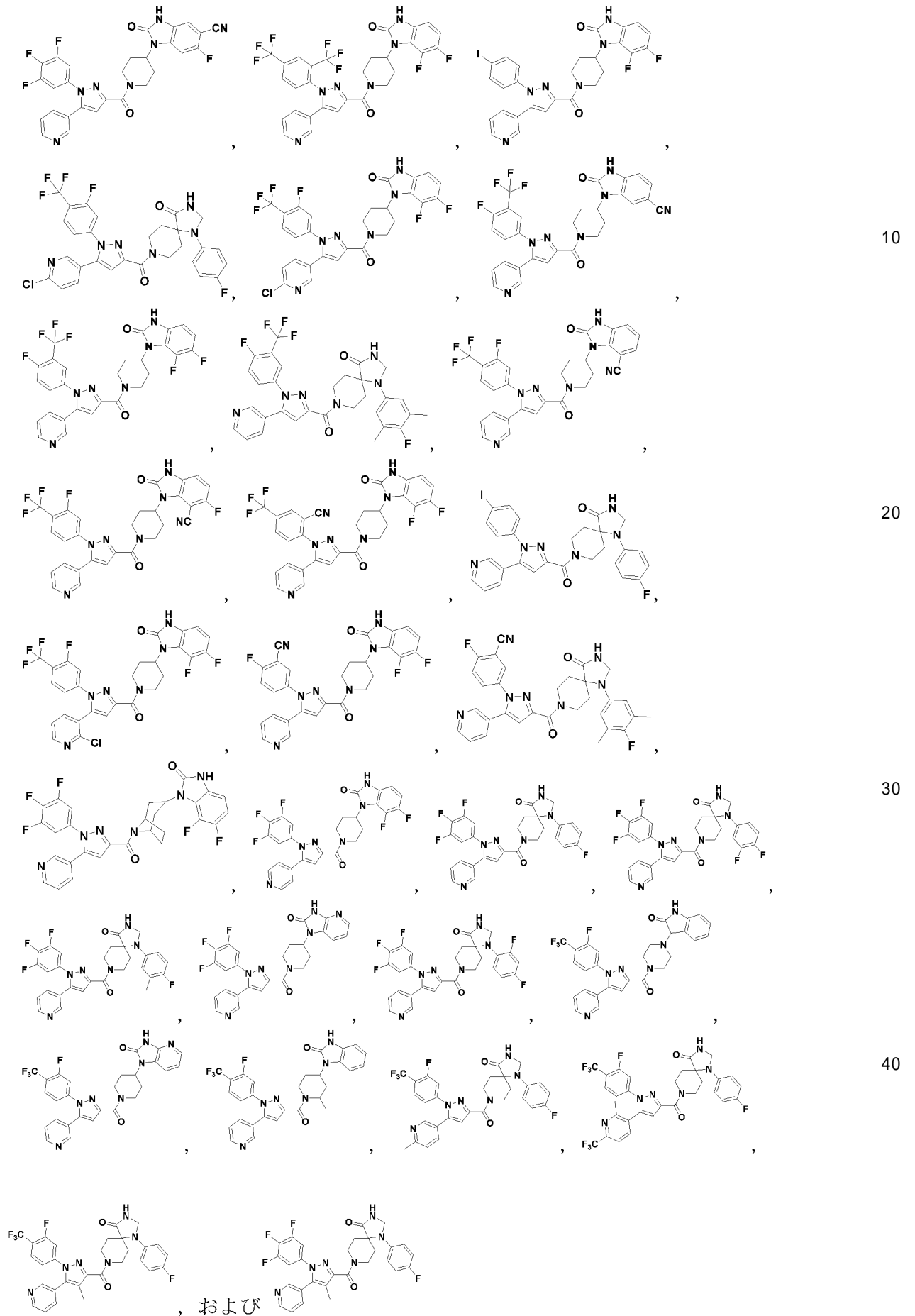
化合物が、式：











からなる群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許

容される塩。

【請求項 1 1】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) 5 - HT 受容体アゴニスト、v) 5 - HT 受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA 受容体アゴニスト、viii) NMDA 受容体アンタゴニスト、ix) COX - 2 選択的阻害剤、x) NK 1 アンタゴニストを含む、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、xi) 非ステロイド性抗炎症薬、xii) 選択的セロトニン再取込阻害剤、xiii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、xiv) 三環系抗うつ薬、xv) ノルエピネフリンモジュレーター、xvi) 5 - リボキシゲナーゼ阻害剤、xvii) カンナビノイド受容体アゴニスト、xviii) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤、ixx) - アドレナリン受容体アゴニスト、x) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、xxi) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、xxii) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、xxiii) ステロイド、xxiv) CGRP アンタゴニスト、xxv) ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) アゴニスト、及び xxvi) アセトアミノフェンからなる群から選択される第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項 1 3】

(a) 溶液もしくは懸濁液として製剤化される；および/または

(b) 関節内、膀胱内、筋肉内、皮内、腹腔内、眼内、硝子体内、髄腔内、皮下、静脈内、もしくは静脈内点滴投与のために製剤化される、請求項 1 1 または 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

組成物が、局所投与用に製剤化されている、請求項 1 1 または 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

治療有効量または予防有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、患者における疼痛を治療または防止するための医薬組成物。

30

【請求項 1 6】

疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛、糖尿病性神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛、頭痛疼痛、変形性関節症疼痛、外科手術後の疼痛または周術期疼痛を含む、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) 5 - HT 受容体アゴニスト、v) 5 - HT 受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA 受容体アゴニスト、viii) NMDA 受容体アンタゴニスト、ix) COX - 2 選択的阻害剤、x) NK 1 アンタゴニストを含む、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、xi) 非ステロイド性抗炎症薬、xii) 選択的セロトニン再取込阻害剤、xiii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、xiv) 三環系抗うつ薬、xv) 抗てんかん薬、xvi) 5 - リボキシゲナーゼ阻害剤、xvii) カンナビノイド受容体アゴニスト、xviii) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤 (FAAH)、ixx) - アドレナリン受容体アゴニスト、xx) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、xxi) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、xxii) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、xxiii) ステロイド、xxiv) CGRP アンタゴニスト、xxv) ペルオキシソーム増殖剤活

40

50

性化受容体 (P P A R) アゴニスト、及び x x v i) アセトアミノフェンからなる群から選択される第 2 の治療剤をさらに含み、

ここで任意に

(a) 前記 5 - H T 受容体アゴニストが、5 - H T _{1B} 受容体アゴニストもしくは 5 H T _{1D} 受容体アゴニストであるか；または

(b) 前記 5 - H T 受容体アゴニストがトリプタンであり、ここで任意に該トリプタンが、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、もしくはフロバトリプタンであるか；または

(c) 前記オピオイド受容体アゴニストが、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ナルブフィン、フェンタニル、スフェンタニル、トラマドール、メペリジン、メタドン、もしくはエトルフィンであるか；または

(d) 前記非ステロイド性抗炎症薬が、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、インドメタシン、エトドラク、ジフルニサル、ケトロラク、ナブメトン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、もしくはジクロフェナクであるか；または

(e) 前記 C O X - 2 選択的阻害剤が、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、もしくはバルデコキシブであるか；または

(f) 前記第 2 の治療剤がアセトアミノフェンである、
請求項 1 5 または 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

(a) 疼痛が、外科手技の前、際中、もしくは後にあるか；または

(b) 疼痛がインターベンション処置に関連する、

請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記治療有効量または前記予防有効量の前記化合物が、経口、粘膜、非経口、局所、経皮、関節内、膀胱内、筋肉内、皮内、鼻腔内、腹腔内、眼内、硝子体内、髄腔内、吸入、皮下、静脈内、または静脈内点滴投与によって投与されるように用いられる、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年1月6日出願された米国仮特許出願 No. 61/924, 119 に優先権を主張し、その出願は、参照によりその全体が本明細書に組込まれる。

【0002】

コンパクトディスクで提出された「配列表」、表、またはコンピュータプログラムリストの付録の参照

本出願は、2014年12月16日に作成され、66, 887 バイトを含む、「97382-925619(00110PC) Sequence Listing.txt, 」と名付けられたテキストファイルとして、配列表を含む。このテキストファイルに含まれる材料は、すべての目的のためにその全体が参照により組込まれる。

【0003】

連邦政府支援研究開発の下でなされた発明に対する権利に関する供述

本発明は、National Institute on Drug Abuse により授与された助成金 1R43DA031516 の下で政府の支援で行われた。政府は本発明において特定の権利を有する。

【0004】

発明の分野

本開示は、疼痛の治療に有用な T R P A 1 モジュレーティング化合物ならびにその化合物を含む組成物及び方法に関する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、外科的

10

20

30

40

50

、診断的及び治療的処置を含む様々な手術及びインターベンション処置において、急性もしくは慢性の疼痛を予防、低減または阻害することに用途を有する。

【背景技術】

【0005】

1億人を超えるアメリカ人が慢性疼痛を罹患している。さらに、違法薬物の使用に伴う問題は、鎮痛剤の誤用、乱用、及び中毒を含む。このため、バイコディンなどのオピオイド含有薬剤に対する正当な医療ニーズを有する患者が、処方箋を取得することがますます困難になっている。The U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administrationは、2008年に、2010万人のアメリカ人が、違法薬物のユーザーであったと算定し、これらのうち、算定された470万人は非医学的に鎮痛剤を使用していた。従って、慢性疼痛に対する、中毒性及び乱用の可能性がより少ない有効な治療は、今日の医学における主要な、満たされていないニーズである。

10

【0006】

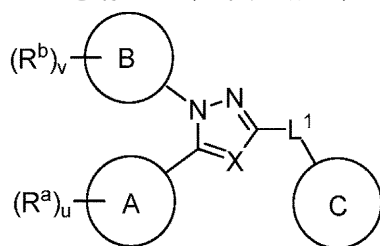
一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーA、メンバー1（「TRPA1」、野生型、SEQ ID NO: 1；変異体、SEQ ID NO: 2～7）は、哺乳動物細胞中に存在する非選択性陽イオンチャネルである。TRPA1受容体/チャネルは、特に慢性の病態で、炎症及び神経損傷に応答して、疼痛及び痛覚過敏の感覚を伝える感覚神経において、非常に特異的な機能を果たしている。TRPA1チャネルの内因性リガンドの機能及び識別の理解における最近の進歩は、TRPA1は侵害受容シグナルの検出に関連することを示唆している。

20

【発明の概要】

【0007】

一態様では、本発明は、式I：

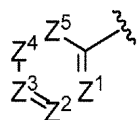


30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し；

式中：

Aは、式Ia：



Ia

の環式基であって、

40

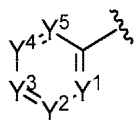
式中、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、及びZ⁵はそれぞれ、N、CH、及びCR^aからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいはZ¹について、メンバーZ¹及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0～4個のR²置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

但し、Z²、Z³、及びZ⁴からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

各R²は、ハロ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、及びC₁-C₃アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つのR²置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

50

B は、式 I b :



Ib

の環式基であって、

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー - $Y^2 = Y^3$ - または - $Y^4 = Y^5$ - は、NH、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合され；

10

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接した R^a 及び R^b は、それらが結合している基AまたはB内の原子とともに、0～4個の R^z 置換基を有する追加の縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^c は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_7$ アシルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

20

各uは、0～4から独立して選択される整数であり；

vは0～5の整数であり；

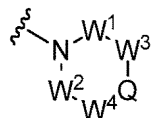
XはNまたは CR^d であるか；あるいは、Xは CR^d であり、ここでX及びメンバー Z^1 は、それらが含まれる環内の原子とともに、0～4個の R^z 置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^d は、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

30

L^1 、 L^2 、及び L^3 のそれぞれは、存在する場合、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、及び $C=NR^c$ からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

Cは式 I c :



Ic

の環式基であって、

式中Qは、 $C(R^e)(D)$ 、 $N(E)$ 、F、及びGからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー - $W^3 - Q$ - または - $W^4 - Q$ - は、結合してメンバーHを形成し；及び

40

式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 及び W^4 は、それぞれ独立して選択される $C(R^f)_2$ であるか；あるいは、メンバー - $W^3 - Q$ - または - $W^4 - Q$ - は、結合してメンバーHを形成し；

R^e は水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_3$ フルオロアルキルからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは、 W^1 、 W^2 、 W^3 、または W^4 の R^e 及び R^f 置換基は、結合して - $(C(R^z)_2)_t$ - 架橋を形成し、ここでtは2または3から選択される整数であり；

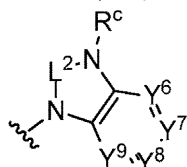
各 R^f は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、及びハロからな

50

る群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接する R^f は、それらが結合している基 C 内の原子とともに、0～4個の R^z 置換基を有する追加のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル縮合環を形成するか；あるいは、2つのジェミナル R^f は、それらが結合している基 C 内の原子とともに、0～4個の R^z 置換基を有するスピロシクロアルキルまたはスピロヘテロシクリル環を形成するか；あるいは、(W^1 及び W^2)、(W^2 及び W^3)、及び (W^3 及び W^4) からなる群から選択される一対の W^n の2つのアキシャル R^f 置換基は、結合して $-(C(R^z)_2)_t$ - 架橋を形成するか；あるいは、 R^e 及び W^1 、 W^2 、 W^3 、または W^4 の R^f 置換基は、結合して $-(C(R^z)_2)_t$ - 架橋を形成し；

各 t は2または3から選択される整数であり；

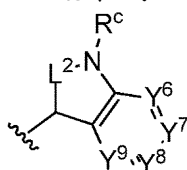
D は、式 I d：



Id

の二環式基であり；

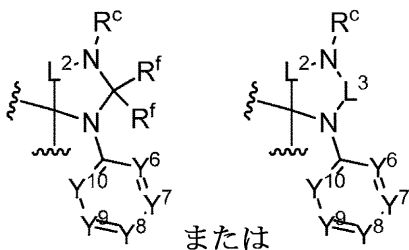
E は、式 I e：



Ie

の二環式基であり；

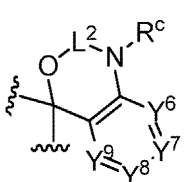
F は、式 I f：



If

のスピロ環式基であり；

G は、式 I g：



Ig

の二環式スピロ環式基であり；

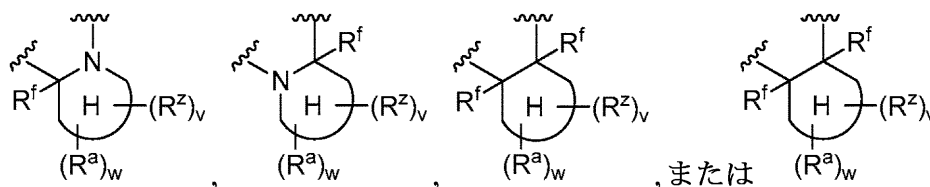
H は、式 I h：

10

20

30

40

**IIh**

の縮合基であって；

式中H環は、縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環であり；

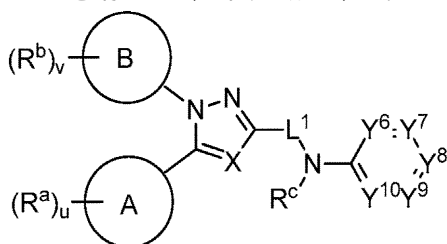
式中 v は0～4の整数であり；及び

式中 w は0～2の整数であり；及び

Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、及び Y^{10} は、存在する場合、それぞれ、N、CH、及びCR^bからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは Y^8 及び Y^9 について、メンバー- $Y^6 = Y^7$ -または- $Y^8 = Y^9$ -は、NR^c、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合される。

【0008】

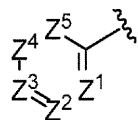
一態様では、本発明は、式II：



の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し；

式中：

Aは、式IIa：

**IIa**

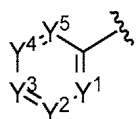
の環式基であって、

式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及びCR^aからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは Z^1 について、メンバー Z^1 及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0～5個の R^z 置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

但し、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

各 R^z は、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの R^z 置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

Bは、式IIb：

**IIb**

の環式基であって、

10

20

30

40

50

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー - $Y^2 = Y^3$ - または - $Y^4 = Y^5$ - は、NH、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合され；

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシルアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接した R^a 及び R^b は、それらが結合している基AまたはB内の原子とともに、0～5個の R^z 置換基を有する追加の縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成し；

10

各 R^c は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_7$ アシルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

各uは、0～4から独立して選択される整数であり；

vは0～5の整数であり；

XはNまたは CR^d であるか；あるいは、Xは CR^d であり、ここでX及びメンバー Z^1 は、それらが含まれる環内の原子とともに、0～5個の R^z 置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

20

各 R^d は、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

L^1 は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、及び $C=NR^c$ からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、及び Y^{10} は、存在する場合、それぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは Y^8 及び Y^9 について、メンバー - $Y^6 = Y^7$ - または - $Y^8 = Y^9$ - は、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合される。

30

【0009】

別の態様では、本発明は、治療有効量の式IまたはIIの化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、その必要のある患者に、治療有効量または予防有効量の式IまたはIIの化合物を投与することを含む、疼痛を治療または防止する方法を提供する。

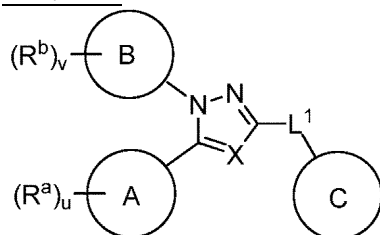
【0011】

本発明の特定の他の態様及び実施形態は、本明細書に記載されており、当業者には明らかであろう。

[本発明1001]

式I：

40

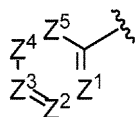


の化合物またはその薬学的に許容される塩：

式中：

Aは、式Ia：

50

**Ia**

の環式基であって、

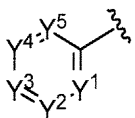
式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^a からなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは Z^1 について、メンバー Z^1 及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0~4個の R^2 置換基を有する追加の縮合5~8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

10

但し、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

各 R^2 は、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

Bは、式I b：

**Ib**

の環式基であって、

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー $-Y^2 = Y^3$ - または $-Y^4 = Y^5$ - は、NH、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合され；

20

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接した R^a 及び R^b は、それらが結合している基AまたはB内の原子とともに、0~4個の R^2 置換基を有する追加の縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成し；

30

各 R^c は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_7$ アシルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

各uは、0~4から独立して選択される整数であり；

vは0~5の整数であり；

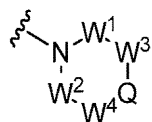
XはNまたは CR^d であるか；あるいは、Xは CR^d であり、ここでX及びメンバー Z^1 は、それらが含まれる環内の原子とともに、0~4個の R^2 置換基を有する追加の縮合5~8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

40

各 R^d は、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

L^1 、 L^2 、及び L^3 のそれぞれは、存在する場合、 $C = O$ 、 $C = S$ 、 $C = NH$ 、及び $C = NR^c$ からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

Cは式I c：

**Ic**

の環式基であって、

式中Qは、 $C(R^e)(D)$ 、 $N(E)$ 、F、及びGからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー - $W^3 - Q$ - または - $W^4 - Q$ - は、結合してメンバーHを形成し；及び

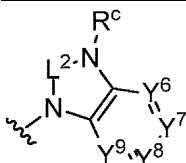
式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 及び W^4 は、それぞれ独立して選択される $C(R^f)_2$ であるか；あるいは、メンバー - $W^3 - Q$ - または - $W^4 - Q$ - は、結合してメンバーHを形成し；

R^e は水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_3$ フルオロアルキルからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは、 W^1 、 W^2 、 W^3 、または W^4 の R^e 及び R^f 置換基は、結合して $-(C(R^z)_2)_t$ -架橋を形成し、ここでtは2または3から選択される整数であり；

各 R^f は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接する R^f は、それらが結合している基C内の原子とともに、0~4個の R^z 置換基を有する追加のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル縮合環を形成するか；あるいは、2つのジェミナル R^f は、それらが結合している基C内の原子とともに、0~4個の R^z 置換基を有するスピロシクロアルキルまたはスピロヘテロシクリル環を形成するか；あるいは、 $(W^1$ 及び $W^2)$ 、 $(W^2$ 及び $W^3)$ 、及び $(W^3$ 及び $W^4)$ からなる群から選択される一対の W^n の2つのアキシアル R^f 置換基は、結合して $-(C(R^z)_2)_t$ -架橋を形成するか；あるいは、 R^e 及び W^1 、 W^2 、 W^3 、又は W^4 の R^f 置換基は、結合して $-(C(R^z)_2)_t$ -架橋を形成し；

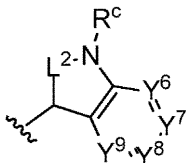
各tは2または3から選択される整数であり；

Dは、式Id：

**Id**

の二環式基であり；

Eは、式Ie：

**Ie**

の二環式基であり；

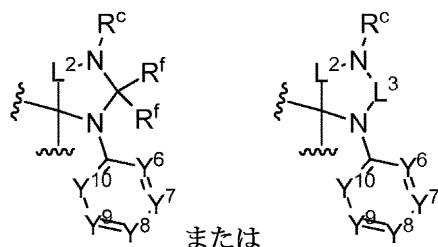
Fは、式If：

10

20

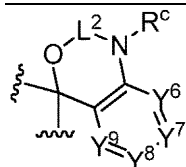
30

40

**If**

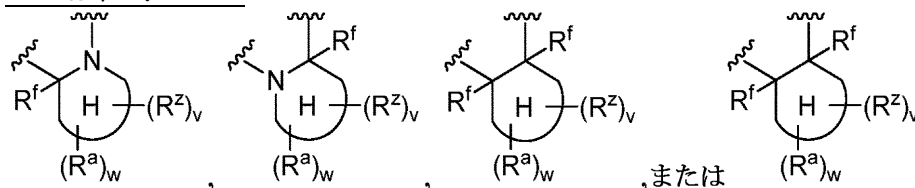
のスピロ環式基であり；

G は、式 I g：

**Ig**

の二環式スピロ環式基であり；

H は、式 I h：

**Ih**

の縮合基であって；

式中 H 環は、縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環であり；

式中 v は0～4の整数であり；及び

式中 w は0～2の整数であり；及び

Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、及び Y^{10} は、存在する場合、それぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは Y^8 及び Y^9 について、メンバー - $Y^6 = Y^7$ - または - $Y^8 = Y^9$ - は、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合される。

[本発明1002]

Q が C (R^e) (D) である、本発明1002の化合物。

[本発明1003]

Q が N (E) である、本発明1002の化合物。

[本発明1004]

Q が F である、本発明1002の化合物。

[本発明1005]

Q が G である、本発明1002の化合物。

[本発明1006]

メンバー - W^3 - Q - または - W^4 - Q - が結合してメンバー H を形成する、本発明1002の化合物。

[本発明1007]

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 が、水素以外の1～4個の独立して選択された R^f 基を含む、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1008]

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 が、1～4個の独立して選択された R^f アルキル基を含む、先行

10

20

30

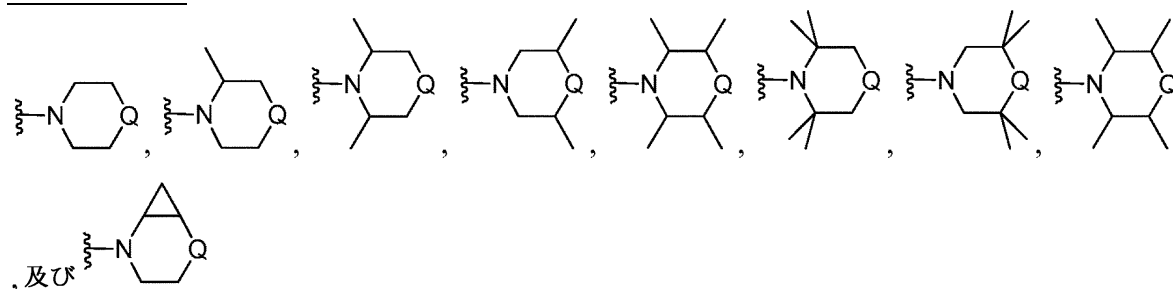
40

50

本発明のいずれかの化合物。

[本発明1009]

C が、式：

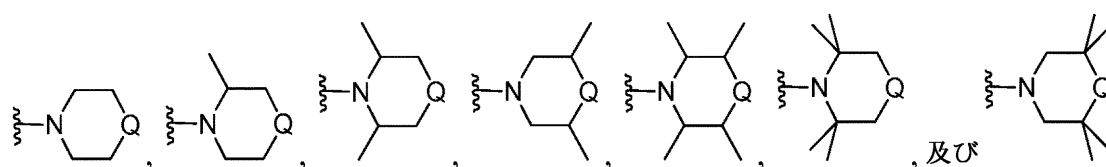


10

からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1010]

C が、式：



からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

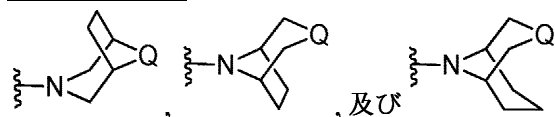
20

[本発明1011]

W^n の対が、(W^1 及び W^2) ならびに (W^3 及び W^4) からなる群から選択される、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1012]

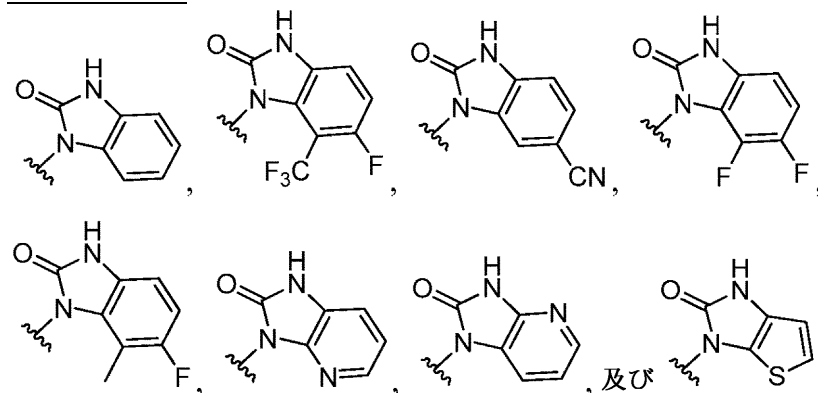
C が、式：



からなる群から選択されるメンバーである、本発明1011の化合物。

[本発明1013]

D が、式：

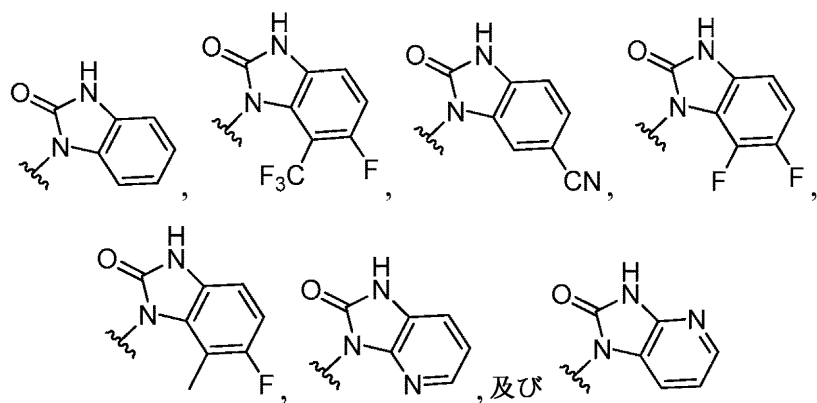


40

からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1014]

D が、式：

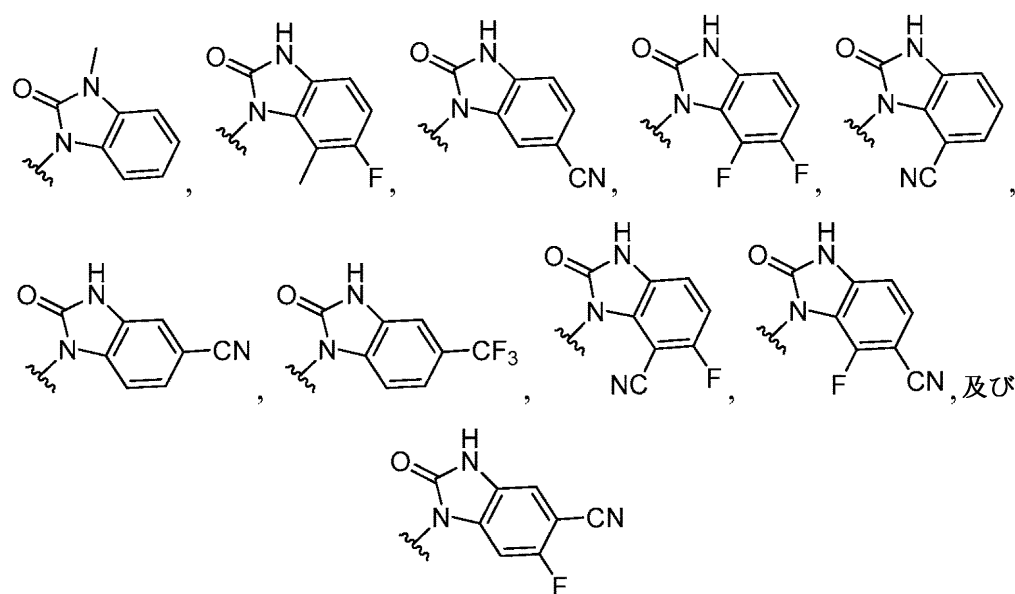


10

からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1015]

D が、式：



20

30

からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1016]

L^2 が $C=O$ である、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1017]

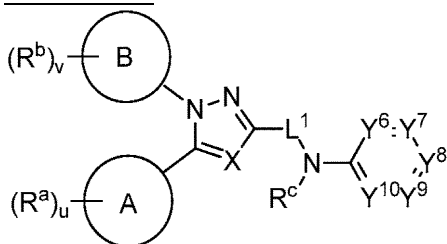
L^3 が $C=O$ である、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1018]

化合物49、55、77、99、175、及び177からなる群から選択される、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1019]

式 I I：



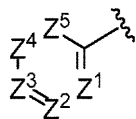
40

の化合物またはその薬学的に許容される塩：

式中：

A は、式 I I a：

50

**IIa**

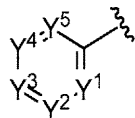
の環式基であって、

式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^a からなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは Z^1 について、メンバー Z^1 及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0~5個の R^2 置換基を有する追加の縮合5~8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

但し、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

各 R^2 は、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

Bは、式I b：

**IIb**

の環式基であって、

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー $-Y^2 = Y^3$ - または $-Y^4 = Y^5$ - は、NH、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合され；

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接した R^a 及び R^b は、それらが結合している基AまたはB内の原子とともに、0~5個の R^2 置換基を有する追加の縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^c は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_7$ アシルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

各uは、0~4から独立して選択される整数であり；

vは0~5の整数であり；

XはNまたは CR^d であるか；あるいは、Xは CR^d であり、ここでX及びメンバー Z^1 は、それらが含まれる環内の原子とともに、0~5個の R^2 置換基を有する追加の縮合5~8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^d は、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

L^1 は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、及び $C=NR^c$ からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、及び Y^{10} は、存在する場合、それぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは Y^8 及び Y^9 について、メンバー $-Y^6 = Y^7$ - または $-Y^8 = Y^9$ - は、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される

10

20

30

40

50

単一のメンバーに結合される。

[本発明1020]

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 が、それぞれN、CH、及び CR^a からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1021]

Z^1 及びXが、それらが結合している環内の原子とともに、0~4個の R^2 置換基を有する追加の縮合5~8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1022]

Z^2 がNである、先行本発明のいずれかの化合物。

10

[本発明1023]

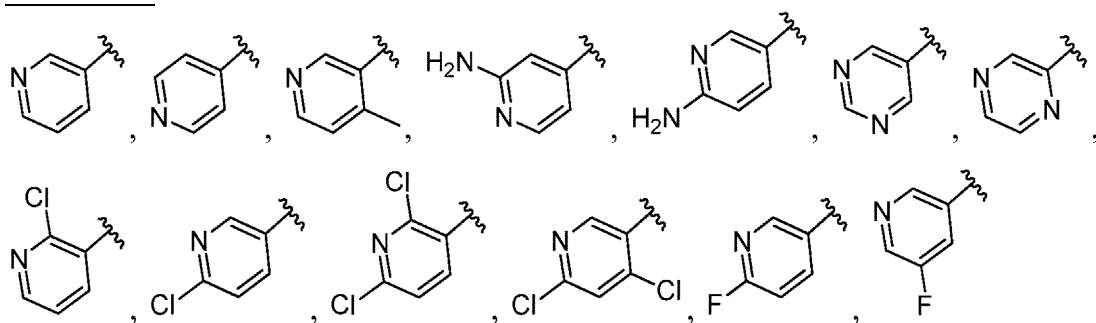
Z^3 がNである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1024]

Z^4 がNである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1025]

A が式：

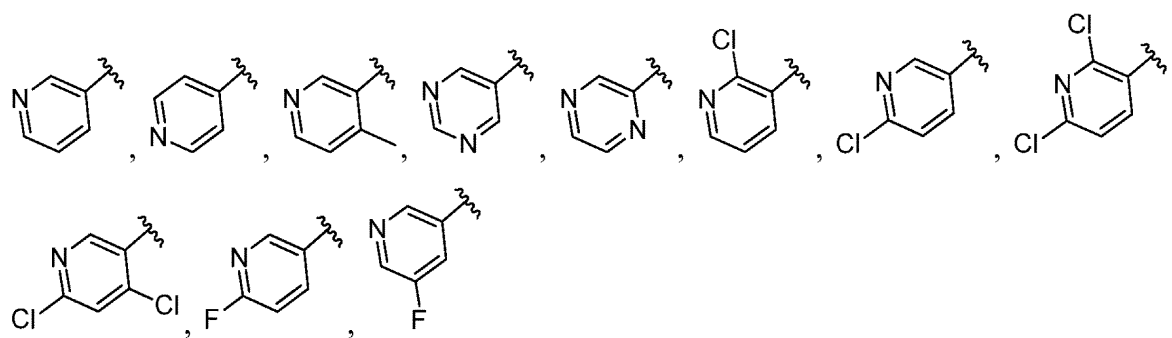


20

及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1026]

A が式：



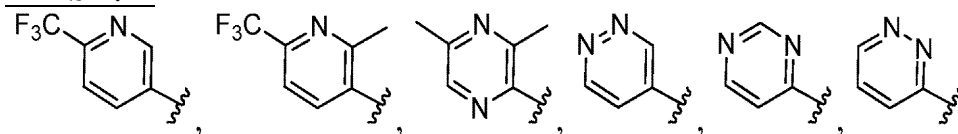
30

及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

40

[本発明1027]

A が式：



及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1028]

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 が、それぞれN、CH、及び CR^b からなる群から独立

50

[本 発 明 1029]

[本 発 明 1030]

[本 発 明 1031]

10

[本 発 明 1032]

[本 発 明 1033]

[本 発 明 1034]

[本 発 明 1035]

20

[本 発 明 1036]

[本 発 明 1037]

[本 発 明 1038]

30

[本 発 明 1039]

B が、式：



[本 発 明 1040]

Fc1ccc(C(F)(F)F)cc1, Fc1ccc(C(F)(F)F)cc1, Fc1cc(C(F)(F)F)cc(Cl)c1, N#Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1, N#Cc1cc(C(F)(F)F)cc(F)c1, Fc1cc(F)cc(C(F)(F)F)c1,
Fc1cc(F)cc(F)c1, C(C)(C)c1ccc(C(F)(F)F)cc1, Fc1ccc(OC(F)(F)F)cc1, Fc1cc(F)cc(OC(F)(F)F)c1, Cc1cc(OC(F)(F)F)cc(F)c1,
Fc1ccc(C(F)(F)F)cc1, Fc1cc(F)cc(C(F)(F)F)c1, Fc1cc(F)c(C(F)(F)F)cc1, Fc1cc(F)c(C(F)(F)F)cc1, c1ccc2c(c1)OCO2, 及び

20

[本発明1041]

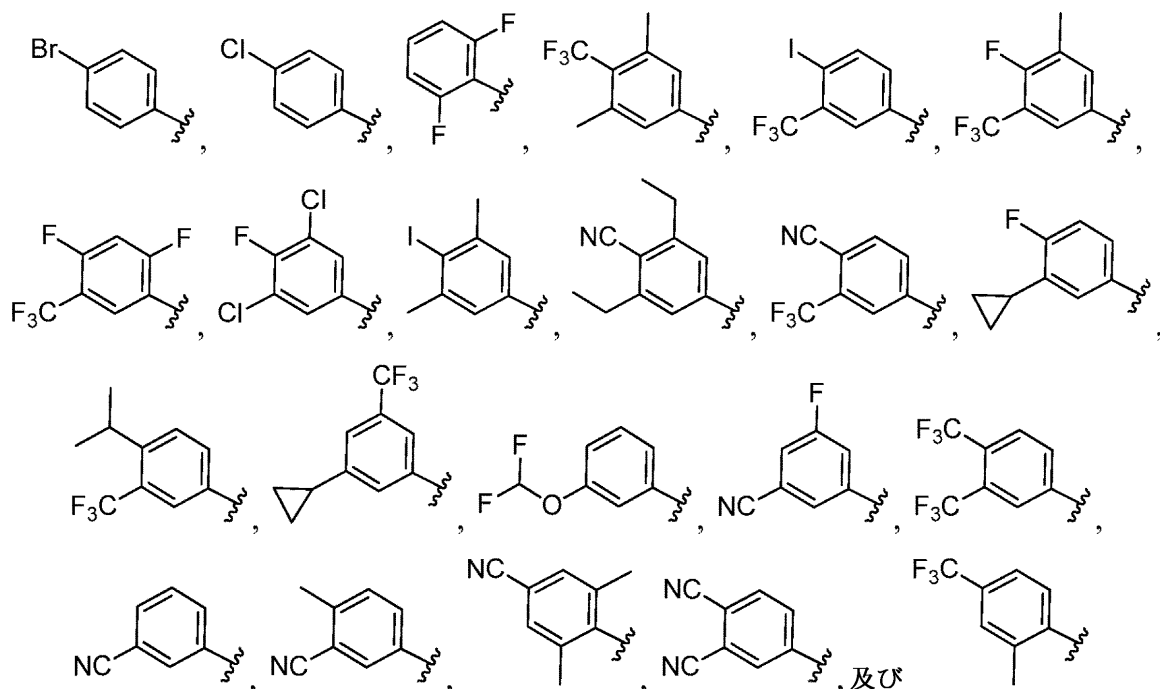
[本 発 明 1042]

からなる群から選択されるメンバーである、本発明1001～1038のいずれかの化合物。

40

[本発明1043]

B が、式：



10

からなる群から選択されるメンバーである、本発明1001～1038のいずれかの化合物。

[本発明1044]

20

各 R^a 及び R^b が、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、及び水酸基からなる群から独立して選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1045]

各 R^a 及び R^b が、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及びハロからなる群から独立して選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1046]

u が0～3から独立して選択される整数である、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1047]

30

v が0～3から独立して選択される整数である、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1048]

X がNである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1049]

各 R^c が、水素、シアノ、 $C_1 - C_3$ アルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、トリフルオロメトキシ、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択される、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1050]

各 R^c が、水素、シアノ、 $C_1 - C_3$ アルキル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、トリフルオロメトキシ、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択される、先行本発明のいずれかの化合物。

40

[本発明1051]

各 R^c が、水素、メチル、プロモ、クロロ、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロプロピルメチルからなる群から独立して選択される、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1052]

L^1 が $C=O$ である、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1053]

Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、及び Y^{10} が、存在する場合、それぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

50

[本発明1054]

Y^6 が CR^b であり、 Y^6R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1055]

Y^6 がNである、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1056]

Y^7 が CR^b であり、 Y^7R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

10

[本発明1057]

Y^7 がNである、本発明1001～1055のいずれかの化合物。

[本発明1058]

Y^8 が CR^b であり、 Y^8R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

[本発明1059]

Y^8 がNである、本発明1001～1057のいずれかの化合物。

[本発明1060]

Y^9 が CR^b であり、 Y^9R^b がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

20

[本発明1061]

Y^9 がNである、本発明1001～1059のいずれかの化合物。

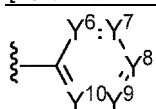
[本発明1062]

Y^{10} が CR^b であり、 $Y^{10}R^b$ がクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである、先行本発明のいずれかの化合物。

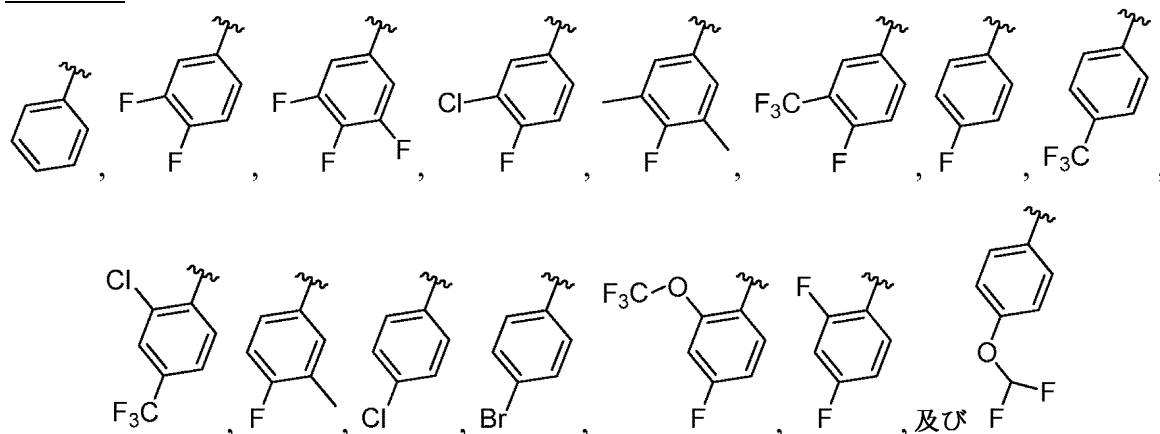
[本発明1063]

Y^{10} がNである、本発明1001～1060のいずれかの化合物。

30

[本発明1064]

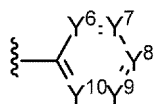
が、式：



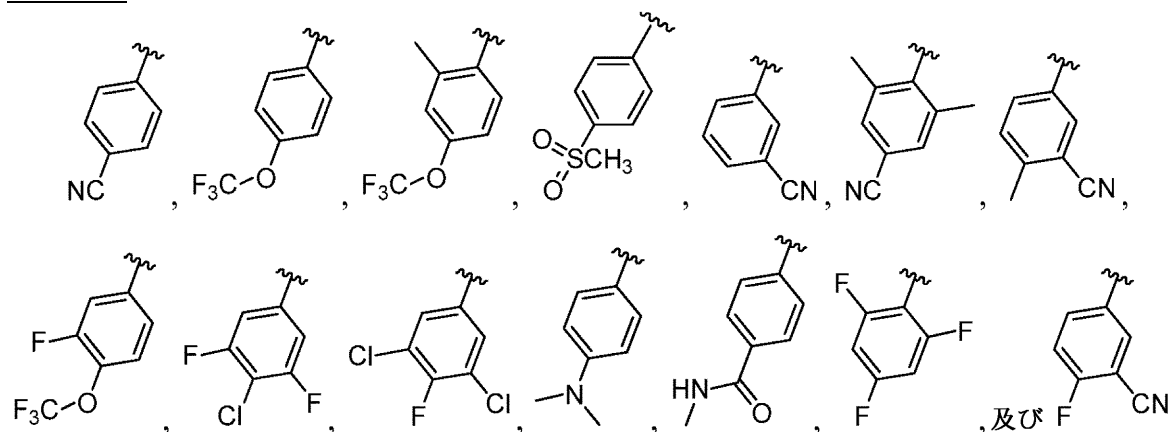
40

からなる群から選択されるメンバーである、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1065]



が、式：



10

からなる群から選択されるメンバーである、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1066]

治療有効量の本発明1001～1065のいずれかの化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、医薬組成物。

20

[本発明1067]

i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) 5-HT受容体アゴニスト、v) 5-HT受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA受容体アゴニスト、viii) NMDA受容体アンタゴニスト、ix) COX-2選択的阻害剤、x) NK1アンタゴニストを含む、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、xi) 非ステロイド性抗炎症薬、xii) 選択的セロトニン再取込阻害剤、xiii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、xiv) 三環系抗うつ薬、xv) ノルエピネフリンモジュレーター、xvi) 5-リボキシゲナーゼ阻害剤、xvii) カンナビノイド受容体アゴニスト、xviii) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤、ixx) -アドレナリン受容体アゴニスト、x) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、xxi) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、xxii) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、xxiii) ステロイド、xxiv) CGRPアンタゴニスト、xxv) ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)アゴニスト、及びxxvi) アセトアミノフェンからなる群から選択される第2の治療剤をさらに含む、本発明1066の医薬組成物。

30

[本発明1068]

溶液または懸濁液として製剤化される、本発明1066または1067の医薬組成物。

[本発明1069]

関節内、膀胱内、筋肉内、皮内、腹腔内、眼内、硝子体内、髄腔内、皮下、静脈内、または静脈内点滴投与のために製剤化される、本発明1066～1068のいずれかの医薬組成物。

40

[本発明1070]

その必要のある患者に、治療有効量または予防有効量の本発明1001～1065のいずれかの化合物を投与することを含む、疼痛を治療または防止する方法。

[本発明1071]

疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、または周術期疼痛を含む、本発明1070の方法。

[本発明1072]

i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) 5-HT受容体アゴニスト、v) 5-HT受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA受容体

50

アゴニスト、 $v i i i$) NMDA受容体アンタゴニスト、 $i x$) COX-2選択的阻害剤、 x) NK1アンタゴニストを含む、ニューロキニン受容体アンタゴニスト、 $x i$) 非ステロイド性抗炎症薬、 $x i i$) 選択的セロトニン再取込阻害剤、 $x i i i$) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、 $x i v$) 三環系抗うつ薬、 $x v$) 抗てんかん薬、 $x v i$) 5-リボキシゲナーゼ阻害剤、 $x v i i$) カンナビノイド受容体アゴニスト、 $x v i i i$) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤 (FAAH)、 $i x x$) - アドレナリン受容体アゴニスト、 $x x$) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、 $x x i$) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、 $x x i i$) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、 $x x i i i$) ステロイド、 $x x i v$) CGRPアンタゴニスト、 $x x v$) ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) アゴニスト、及び $x x v i$) アセトアミノフェンからなる群から選

10

[本発明1073]

前記5-HT受容体アゴニストが、5-HT_{1B}受容体アゴニストまたは5HT_{1D}受容体アゴニストである、本発明1072の方法。

[本発明1074]

前記5-HT受容体アゴニストがトリプタンである、本発明1072の方法。

[本発明1075]

前記トリプタンが、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、またはフロバトリプタンである、本発明1074の方法。

20

[本発明1076]

前記オピオイド受容体アゴニストが、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ナルブフィン、フェンタニル、スフェンタニル、トラマドール、メペリジン、メタドン、またはエトルフィンである、本発明1072の方法。

[本発明1077]

前記非ステロイド性抗炎症薬が、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、インドメタシン、エトドラク、ジフルニサル、ケトロラク、ナブメトン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、またはジクロフェナクである、本発明1072の方法。

[本発明1078]

前記COX-2選択的阻害剤が、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、バレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブである、本発明1072の方法。

30

[本発明1079]

前記第2の治療剤がアセトアミノフェンである、本発明1072の方法。

[本発明1080]

その必要のある患者に、治療有効量または予防有効量の本発明1001~1065のいずれかの化合物を投与する段階を含む、外科手技の前、際中、または後の疼痛の治療または防止方法。

[本発明1081]

その必要のある患者に、治療有効量または予防有効量の本発明1001~1065のいずれかの化合物を周術期に投与する段階を含む、インターベンション処置に関連する疼痛の治療または防止方法。

40

[本発明1082]

前記治療有効量または前記予防有効量の前記化合物の投与が、関節内、膀胱内、筋肉内、皮内、腹腔内、眼内、硝子体内、髄腔内、皮下、静脈内、または静脈内点滴投与を含む、本発明1070~1081のいずれかの方法。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】 脊髄神経結紮後に本発明の化合物で治療したラットで観察された足引っ込み閾値 (PWT、g) を示す。

50

【図2】脊髄神経結紮後に本化合物で治療したラットで観察された、神経因性疼痛の低減における本発明の化合物の最大可能効果(%MPE)のパーセンテージを示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

I. 定義

特に明記しない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む本出願において使用される以下の用語は、下記の定義を有する。標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry 5th Ed. Vols. A and B, Springer Science + Business Media LLC, New Yorkを含む参考資料、に見出され得る。

10

【0014】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で 사용되는場合、文脈が明確に指示しない限り、単数形の「a」、「an」及び「the」は、複数の対象を含むことに留意しなければならない。例えば、「TRPA1モジュレーティング化合物及び賦形剤」を含む実施形態は、少なくとも第2のTRPA1モジュレーティング化合物、少なくとも第2の賦形剤、またはその両方を有する特定の態様を提示することが理解されるべきである。

【0015】

本発明の実施は、特に示されない限り、合成有機化学、質量分析、クロマトグラフィーの調製及び分析方法、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技法ならびに薬理学の従来の方法を採用するであろう。有機化学の従来の方法は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版, M.B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007に含まれるものを含む。本明細書に記載のものと類似または同等の方法及び材料が本発明の実施または試験において使用され得るが、適切な方法及び材料は以下に記載される。材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、限定することを意図していない。

20

【0016】

数値を変更するために本明細書で 사용되는用語「約」は、値のまわりの定義された範囲を示す。「X」が値である場合、「約X」は、一般的に0.95X~1.05Xの値を示す。「約X」の任意の言及は、具体的には、少なくとも値X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、及び1.05Xを示す。従って、「約X」は、例えば、「0.98X」の特許請求の範囲の限定に対する記載された説明のサポートを教唆し提供することを意図している。量「X」が唯一の全整数値を含む場合(例えば、「X炭素」)、「約X」は(X-1)~(X+1)を示す。この場合、本明細書で 사용되는「約X」は、具体的には少なくとも値X、X-1、及びX+1を示す。

30

【0017】

「約」は、数値範囲の先頭に適用される場合、その範囲の両端に適用される。従って、「約5~20%」は「約5%~約20%」と同等である。「約」がセットの値の第1の値に適用される場合、そのセット内のすべての値に適用される。従って、「約7、9、または11%」は「約7%、約9%、または約11%」と同等である。

40

【0018】

本明細書中で使用される用語「アシル」は、本明細書で定義される場合、アルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、またはヘテロアロイル基を含む。アシル基の例としては、アセチル、ベンゾイル、及びニコチノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

用語「アゴニスト」は、例えば、記載の標的タンパク質の発現を増加させる、早める、もしくは活性化するか、または1つまたは複数のタンパク質(またはコードするポリヌク

50

レオチド)の活性を、結合する、刺激する、増加させる、開放する、活性化する、高める、活性化を増加させる、感作する、もしくはアップレギュレートする薬剤を包含する。本明細書で使用される場合、「アゴニスト」は、一般的に、部分アゴニスト、完全アゴニスト、及びスーパーアゴニスト(すなわち、完全なアゴニズムより大きい)を含む。化合物がタンパク質を「アゴナイズする」または「アゴナイズしない」かどうかを決定するためのアッセイは、例えば、タンパク質を化合物と接触させ、次いで、タンパク質活性に及ぼす機能的効果を決定するか、またはタンパク質を発現する細胞を化合物と接触させ、次いで記載の標的タンパク質活性に及ぼす機能的効果を決定することを含む。当業者は、アッセイが、化合物がタンパク質をアゴナイズするかまたはアゴナイズしないかどうかを決定するのに適しているかどうかを決定することができるであろう。TRPA1の標的を含むサンプルまたはアッセイは、試験化合物で処理され、TRPA1活性に及ぼす効果の程度を測定するために試験化合物なしの参照サンプルと(及び既知のTRPA1アゴニストへの曝露によって活性化されたポジティブコントロールサンプルと)比較される。対照サンプル(アゴニストで処理されていない)は、ベースライン活性値を確立するために使用される。TRPA1タンパク質またはチャネルのアゴニズムは、未処理の対照に対する活性値が大きくなる(例えば、20%、30%、40%、50%、75%、または100%、またはそれ以上だけ増加する)と達成される。

【0020】

用語「アンタゴニスト」は、例えば、記載の標的タンパク質の発現を遅くさせるもしくは減少させるか、または1つまたは複数のタンパク質(またはコードするポリヌクレオチド)の活性を遮断する、脱刺激する、減少させる、クローズする、脱活性化する、と干渉させる、活性化を低減する、脱感作するもしくはダウンレギュレートする薬剤を包含する。本明細書で使用される場合、「アンタゴニスト」は、一般に、部分アンタゴニスト及び完全アンタゴニストを含む。化合物がタンパク質を「アンタゴナイズする」または「アンタゴナイズしない」かどうかを決定するためのアッセイは、例えば、タンパク質を試験化合物と接触させ、次いで、タンパク質活性に及ぼす機能的効果を決定するか、またはタンパク質を発現する細胞を試験化合物と接触させ、次いで記載の標的タンパク質活性に及ぼす機能的効果を決定することを含む。当業者は、アッセイが、化合物がタンパク質をアンタゴナイズするかまたはアンタゴナイズしないかどうかを決定するのに適しているかどうかを決定することができるであろう。TRPA1の標的を含むサンプルまたはアッセイは、推定アンタゴニストで処理し、TRPA1活性の効果の程度を測定するために、化合物なしの対照サンプルと(及び既知のアゴニストによって活性化された対照サンプルと)比較される。アゴニスト活性化対照サンプル(アンタゴニストで処理されていない)は、100%の相対活性値が割り当てられる。TRPA1タンパク質またはチャネル活性のアゴニズムは、アゴニスト活性化対照に対する活性値が100%未満(例えば、80%、50%、40%、30%、20%、もしくは10%、またはそれ以下)である場合に達成される。

【0021】

本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定するために使用される細胞は、適切な核酸をコードするTRPA1で一過性または恒久的にトランスフェクトまたは形質転換された細胞または細胞株であることができ、または内因性遺伝子からTRPA1を発現する細胞または細胞株であることができる。典型的には、TRPA1受容体チャネルは、ヒト胚性腎臓(HEK)、CHO、SH-SY5YまたはCOS-7細胞などの組換え宿主細胞の表面に発現される。あるいは、後根神経節ニューロンなどの内因的にTRPA1を発現する細胞は、動物から単離し、培養し、アンタゴニスト活性を決定するために用いることができる。使用に適したTRPA1を内因的に発現する細胞株の例としては、ヒトWI-38細胞株、分化したヒト神経芽細胞腫IMR-32細胞株及び分化したラットPC12細胞株も挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載のアッセイはまた、変異体TRPA1タンパク質を発現する細胞を用いても行うことができる。化合物が、TRPA1チャネルのアゴニストまたはアンタゴニストであるかどうかを決定す

るためのアッセイを実施する方法は、当該技術分野で周知である。一つの非限定的な例として、細胞内カルシウム濃度に感受性である蛍光色素を負荷した細胞を、その後、細胞内カルシウムレベルを変化させる能力を決定するために、目的の化合物と接触させる分光蛍光アッセイが含まれる。別の方法は、パッチクランプなどの電気生理学的アッセイを用いた試験化合物を含む。

【0022】

本明細書で使用される用語「アルカノイル」は、アルキル - C (O) - 基を包含し、ここでアルキル基は本明細書で定義される通りである。アルカノイル基の例としては、アセチル及びプロパノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

用語「アルキル」は、単独で、または「ハロアルキル」及び「アルキルアミノ」などの他の用語内で、1 ~ 約12個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の基を包含する。「低級アルキル」基は、1 ~ 約6個の炭素原子を有する。このような基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが挙げられる。用語「アルキレン」は、架橋二価の直鎖及び分岐鎖アルキル基を包含する。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレンなどが挙げられる。

【0024】

用語「アルケニル」は、2 ~ 約12個炭素原子の少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の基を包含する。「低級アルケニル」は、2 ~ 約6個の炭素原子を有する基を包含する。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル及び4 - メチルブテニルが挙げられる。用語「アルケニル」及び「低級アルケニル」は、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を包含する。

【0025】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、置換基として低級アルキル基を有する酸素を意図し、メトキシ、エトキシ、ブトキシなどを含む。

【0026】

用語「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を有し、及び2 ~ 約12個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状基を示す。「低級アルキニル」基は、2 ~ 約6個の炭素原子を有する。そのような基の例としては、プロパルギル、ブチニルなどが挙げられる。

【0027】

本明細書で使用される用語「アロイル」は、アリール - C O - 基を包含し、ここでアリールは、本明細書で定義される通りである。例としては、ベンゾイル、ナフト - 1 - オイル及びナフト - 2 - オイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

用語「アリール」は、単独または組合せて、1つまたは2つの環を含む炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環は縮合される方法で互いに結合されていてもよい。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、及びインダニルなどの芳香族基を包含する。

【0029】

用語「含む (c o m p r i s i n g) 」は、指示された成分を含むが、他の要素を排除しない、オープンエンドであることを意味する。

【0030】

「保存的に修飾された変異体」は、アミノ酸及び核酸配列の両方を包含する。特定の核酸配列に関して、保存的修飾変異体は、同一または実質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸を指すか、または核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、実質的に同一の配列を指す。遺伝子コードの縮重のため、多数の機能的に同一の核酸が任意の所定のタンパク質をコードする。例えば、コドン G C A、G C C、G C G 及び G C U はすべて、アミノ酸

10

20

30

40

50

アラニンをコードする。従って、アラニンがコドンによって特定される全ての位置で、そのコドンは、コードされるポリペプチドを変えることなく、記載された対応するコドンのいずれかに変更することができる。そのような核酸変異は、保存的に修飾された変異の一種である「サイレント変異」である。ポリペプチドをコードする本明細書のあらゆる核酸配列はまた、核酸の全ての可能なサイレント変異も記載する。当業者は、核酸中の各コドン（通常メチオニンに対する唯一のコドンである AUG を除く）は、機能的に同一の分子を生じるように修飾され得ることを認識するであろう。従って、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変異は、各記載された配列において暗黙的である。

【 0 0 3 1 】

アミノ酸配列に関して、単一のアミノ酸またはコードされた配列中のアミノ酸の小さな割合を変化させる、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質配列における個々の置換は、保存的に修飾された変異体であり、ここで、その変化は化学的に類似のアミノ酸によるアミノ酸の置換をもたらすことを、当業者は認識するであろう。機能的に類似のアミノ酸を提供する保存的置換表は、当該技術分野で周知である。

【 0 0 3 2 】

以下の 6 つの群はそれぞれ、互いに保存的置換基であるアミノ酸を含む：

- 1) アラニン (A)、セリン (S)、スレオニン (T)；
 - 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)；
 - 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)；
 - 4) アルギニン (R)、リジン (K)；
 - 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)；及び
 - 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W)。
- (例えば、Creighton, Proteins (1984) 参照)。

【 0 0 3 3 】

用語「環式基」は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを意味する。

【 0 0 3 4 】

用語「シクロアルキル」は、炭素数 3 ~ 10 の飽和炭素環式基を含む。低級シクロアルキル基は、 $C_3 - C_6$ 環を含む。例としては、シクロペンチル、シクロプロピル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基を包含し、ここでアルキル基は、1 つまたは複数のシクロアルキル置換基（典型的には 1 つ）を含む。例としては、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロプロピルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

用語「ジェミナル」は直接、同じ原子に結合している 2 つ以上の置換基を包含する。例としては、シクロヘキシルまたはスピロシクロヘキシル環上の 3, 3 - ジメチル置換基が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲン（すなわち、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード）を意味する。

【 0 0 3 8 】

用語「ハロアルキル」は、任意の 1 つまたは複数のアルキル炭素原子が、上記に定義した 1 つまたは複数のハロで置換されている基を包含する。例としては、モノハロアルキル、ジハロアルキル及びパーハロアルキルを含むポリハロアルキル基が挙げられる。モノハロアルキル基は、一例では、基内にヨード、プロモ、クロロまたはフルオロ原子を有していてもよい。ジハロ及びポリハロアルキル基は、複数の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有してもよい。「低級ハロアルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する基を包含する。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。「パーフルオロアルキル」は、全ての水素原子フッ素原子で置換されているアルキル基を意味する。例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

用語「ハロアルコキシ」は、任意の1つまたは複数のアルキル炭素原子が、上記に定義した1つまたは複数のハロで置換されているアルコキシを意味する。例としては、パーハロアルコキシを含むモノハロアルコキシ及びジアルコキシ基が挙げられる。例としては、さらにジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロエトキシが挙げられる。

10

【 0 0 4 0 】

用語「ヘテロアリール」は、基O、N及びSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含むアリール環系を表わし、ここで環窒素及び硫黄原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。例としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルなどの、1 ~ 4 個の窒素原子を含む不飽和5 ~ 6 員ヘテロモノシクリル基；例えば、ピラニル、2 - フリル、3 - フリルなどの、酸素原子を含む不飽和5 ~ 6 員複素単環式基；例えば、2 - チエニル、3 - チエニル、などの、硫黄原子を含む不飽和5 ~ 6 員複素単環式基；例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例えば、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル] などの、1 ~ 2 個の酸素原子及び1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和5 ~ 6 員複素単環式基；例えば、チアゾリル、チアジアゾリル [例えば、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル] などの、1 ~ 2 個の硫黄原子及び1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和5 ~ 6 員複素単環式基、が挙げられる。

20

【 0 0 4 1 】

用語「ヘテロアロイル」は、本明細書で定義されるように、ヘテロアリール - C (O) - 基を包含する。ヘテロアロイル基には、チオフェノイル、ニコチノイル、ピロール - 2 - イルカルボニル、及びピリジノイルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 4 2 】

用語「ヘテロシクリル」(または「ヘテロシクロ」)は、飽和及び部分飽和ヘテロ原子含有環基を包含し、ここでヘテロ原子は窒素、硫黄及び酸素から選択することができる。複素環式環は、単環式6 - 8 員環、及び5 - 16 員二環式環系(架橋縮合及びスピロ縮合二環式環系を含み得る)を含む。それは、- O - O - 、- O - S - または- S - S - 部分を含む環を含まない。

【 0 0 4 3 】

飽和複素環基の例としては、1 ~ 4 個の窒素原子を含む飽和3 ~ 6 員複素単環式基 [例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル] ；1 ~ 2 個の酸素原子及び1 ~ 3 個の窒素原子を含む飽和3 ~ 6 員複素単環式基 [例えば、モルホリニル] ；1 ~ 2 個の硫黄原子及び1 ~ 3 個の窒素原子を含む飽和3 ~ 6 員複素単環式基 [例えば、チアゾリジニル] 、が挙げられる。部分飽和ヘテロシクリル基の例としてはジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチアゾリル、などが挙げられる。

40

【 0 0 4 4 】

部分飽和及び飽和複素環基の具体例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1 , 2 - ジヒドロキノリル、1 , 2 , 3 , 4 - テ

50

トラヒドロ - イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - 3 - アザ - フルオレニル、5, 6, 7 - トリヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [3, 4 - a] イソキノリル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1' - ベンゾ [d] イソチアゾール - 6 - イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリル、などが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

ヘテロシクロ基は、複素環式基がアリール基と融合 / 縮合されている基 ; 例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例えば、テトラゾロ [1, 5 - b] ピリダジニル] などの、1 ~ 5 個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基 ; 1 ~ 2 個の酸素原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基 [例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル] ; 1 ~ 2 個の硫黄原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル] ; 及び、1 ~ 2 個の酸素または硫黄原子を含む、飽和、部分的な不飽和及び不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル及びジヒドロベンゾフリル]、も含む。

【 0 0 4 6 】

用語「ヘテロシクロイル」は、ヘテロシクリル - C (O) - 基を包含し、ここでヘテロシクリルは本明細書で定義される通りである。例としては、N - メチルプロパノイル及びテトラヒドロフラノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 7 】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、- OH を包含する。

【 0 0 4 8 】

用語「ヒドロキシアルキル」は、任意の 1 つまたは複数のアルキル炭素原子が 1 つまたは複数のヒドロキシ基で置換されている基を包含する。例としては、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、及び (R) - または (S) - 1 - ヒドロキシエチルが挙げられる。

【 0 0 4 9 】

任意の 2 つの置換基または同じ置換基の任意の 2 つの例が、選択肢のリストから「独立して選択」される場合、基は同一でも異なってもよい。例えば、R^a と R^b が独立して、アルキル、フルオロ、アミノ、及びヒドロキシアルキルから選択される場合、次いで 2 つの R^a 基及び 2 つの R^b 基を有する分子は、全ての基がアルキル基 (例えば、4 つの異なるアルキル基) であり得る。あるいは、第 1 の R^a はアルキルであることができ、第 2 の R^a はフルオロであることができ、第 1 の R^b はヒドロキシアルキルであることができ、第 2 の R^b はアミノ (またはグループから採取した任意の他の置換基) であることができる。あるいは、両方の R^a と第 1 の R^b はフルオロであることができ、一方第 2 の R^b はアルキルであることができる (すなわち、置換基のいくつかの対は同じであってもよく、一方他の対は異なってもよい)。いくつかの実施形態では、選択肢のリストから選択することができる変数の複数の例は、独立して選択される。

【 0 0 5 0 】

用語「インターベンション処置」は、切開、穿刺、体腔内への進入、または電離、電磁もしくは音響エネルギーを含む、診断または治療のために使用される任意の医療処置を包含する。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される場合、「または」は、一般に、非排他的に解釈されるべきである。例えば、「A または B を含む組成物」の実施形態は、典型的には、A と B の両方を含む組成物を有する態様を提示し、実施形態「治療するまたは予防するための方法」は、治療、予防、または両方の併用を行うことができる。しかしながら、「または」は、矛盾することなく併用することができないように提示された態様を除外するものと解釈されるべき

である（例えば、9と10の間、または7と8の間である組成物のpH）。

【0052】

本明細書で使用される用語「オキソ」は、二重結合で結合している酸素原子を意図する。

【0053】

用語「周術期に」は、医療処置の最中に（処置中）、前に（処置前に）、または後に（処置後に）化合物を投与することを包含する。一実施形態では、本発明の化合物は、（i）処置前または処置後に；及び（ii）処置中に、投与される。本発明の化合物は、当業者に周知の技法により、外科の、診断の、または治療処置の部位に投与される。化合物は、周術期に投与することができ、これは手術時（すなわち、外科手術の前、際中または後）を含んでもよい。

10

【0054】

「薬学的に許容される」は、動物で、及びより具体的にはヒトでの使用に対し、連邦政府もしくは州政府の規制機関により承認されるかもしくは承認見込みであり、または米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。それは、生物学的にまたは他の点で望ましくない材料ではない材料であることができ、すなわち、該材料は、任意の望ましくない生物学的効果を引起すことなく、またはそれが含まれる組成物の任意の成分と有害な方法で相互作用することなく、固体に投与され得る。

【0055】

化合物の「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容され（すなわち、治療用量で非毒性）、親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。そのような塩には、例えば、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、リン酸塩、及び硝酸塩などの無機酸付加塩；酢酸塩、ガラクトール、プロピオン酸、コハク酸、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びアスコルビン酸塩などの有機酸付加塩；例えばアスパラギン酸及びグルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩；ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩及びカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、及びN、N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基の塩；ならびにリジン塩及びアルギニン塩などの塩基性アミノ酸との塩、が挙げられる。塩は、場合によっては水和物またはエタノール溶媒和物であってもよい。

20

30

【0056】

本明細書で使用される場合、式A、B、C、またはその塩の組成物への言及は、A、Aの塩、B、Bの塩、C、またはCの塩を包含する。

【0057】

用語「スピロシクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が置換されて、1,1-置換された環の形成において結合するシクロアルキルを包含する。例えば、しかし限定なしに、より長い炭素鎖の一部であった-C(R¹)(R²)-基に対し、R¹とR²が結合して、R¹とR²が結合される炭素を組込むシクロプロピル環を形成する場合、これはスピロシクロアルキル基（すなわち、スピロシクロプロピル）となるであろう。

40

【0058】

用語「スピロヘテロシクリル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が置換されて、1,1-置換された環の形成において結合するヘテロシクロアルキルを包含する。例えば、しかし限定なしに、より長い炭素鎖の一部であった-C(R¹)(R²)-基に対し、R¹とR²が結合して、R¹とR²が結合される炭素を組込むピロリジン環を形成する場合、これはスピロヘテロシクリル基となるであろう。

【0059】

用語「TRPA1モジュレーター」は、TRPA1の活性を測定可能に増加または低下させる組成物である。

50

【 0 0 6 0 】

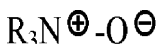
本開示の化合物は、不斉またはキラル中心が存在する立体異性体として存在することができる。立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に依存して (R) または (S) と命名される。本明細書で使用される用語 (R) 及び (S) は、参照により本明細書に組込まれる、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30 で定義される構成である。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を意図しており、これらの異性体 (例えば、本発明のキラル化合物の実質的に純粋な (R) または (S) 鏡像異性体) は特に本開示の範囲内に含まれる。立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物が挙げられる。本開示の化合物の個々の立体異性体は、不斉またはキラル中心を含む市販の出発物質から合成的に、またはラセミ混合物の調製に続く、当業者に周知の分解により、調製することができる。これらの分解方法は、(1) キラル助剤への鏡像異性体混合物の付着、再結晶またはクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離及び助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離または (2) キラルクロマトグラフィーカラム上の光学鏡像異性体の混合物の直接分離、によって例示される。

10

【 0 0 6 1 】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、N - オキシドとして得ることができる。本発明の化合物中の第三級アミン基 (すなわち、式 R_3N を有する化合物) の対応する N - オキシド (すなわち、式

20



を有する化合物) への変換は、当該技術分野において公知の方法に従って化学的に行うことができる。化合物の N - オキシドへの変換は、被験者または患者への与投後にも起り得る。特定の場合には、そのような変換は、(例えば、シトクロム P 450 酵素によって) 酵素的に触媒される。いくつかの例では、N - オキシドは、本発明の化合物中に存在する第三級アミンの代謝産物であることができる。N - オキシドは、第三級アミンとその N - 脱アルキル化類似体の間の中間であることができる。特定の化合物に応じて、N - オキシドは、その親アミンよりもより活性であるか、またはより少なく活性であることができる。

30

【 0 0 6 2 】

本開示の化合物が、F、I、C または H を含む場合、本開示は、これらの元素の最も一般的な同位体に限定されない。例えば ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 3H 及び 2H を含有する化合物は、本開示に含まれるものとして具体的に意図されている。本発明の化合物は、多くの公知の技術に従って放射性標識化することができる。化合物は、例えば、芳香環に 1 つまたは複数のハロゲンの放射性同位体 (例えば、 ^{125}I) を追加することによって、または放射性同位体を含むグループと、本発明の化合物の窒素をアルキル化することによって、放射性標識化することができる。放射性標識化合物は、TRPA1 に対する化合物の結合を測定するのに；化合物が投与される被験者の細胞、組織、または器官において化合物を検出するのに；化合物の代謝の分析を可能にするために；または放射線治療技術のために、使用することができる。本発明の放射性標識化合物は、天然 TRPA1 リガンドを特徴付けるための研究において競合バインダーとして使用することができる。更に他の元素の同位体は、本発明の化合物及び方法と組合せても使用することができる。

40

【 0 0 6 3 】

上記の本発明の概要、詳細な説明、及び以下の特許請求の範囲において、方法ステップを含む本発明の特定の特徴及び態様に、参照がなされている。本明細書における本発明の開示は、開示された本発明の実施形態におけるそのような特定の特徴のすべての可能な組み合わせを、少なくともそのような組合せが、矛盾していない程度に、含む。例えば、詳細な説明が、実施形態の態様 A、B、及び C を提示する場合、これは、態様 A と B の両方

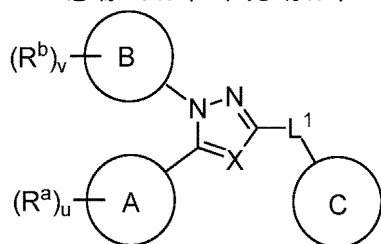
50

、態様 B と C の両方、及び態様 A と C の両方、ならびに態様 A、B、及び C を有する実施形態も開示することが理解される。

【 0 0 6 4 】

II . 本発明の化合物

一態様では、本発明は、式 I :

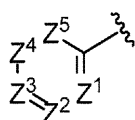


10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を記載し；

式中：

A は、式 I a :



Ia

20

の環式基であって、

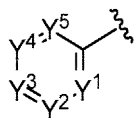
式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^a からなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは Z^1 について、メンバー Z^1 及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0～4個の R^2 置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

但し、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

各 R^2 は、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

30

B は、式 I b :



Ib

の環式基であって、

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー $-Y^2 = Y^3$ - または $-Y^4 = Y^5$ - は、NH、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合され；

40

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接した R^a 及び R^b は、それらが結合している基AまたはB内の原子とともに、0～4個の R^2 置換基を有する追加の縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^c は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル

50

、(C₃ - C₆ シクロアルキル) C₁ - C₃ アルキル、及び C₁ - C₇ アシルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

各 u は、0 ~ 4 から独立して選択される整数であり；

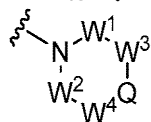
v は 0 ~ 5 の整数であり；

X は N または C R^d であるか；あるいは、X は C R^d であり、ここで X 及びメンバー Z¹ は、それらが含まれる環内の原子とともに、0 ~ 4 個の R^z 置換基を有する追加の縮合 5 ~ 8 員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^d は、ハロ、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、及び C₃ - C₆ シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

L¹、L²、及び L³ のそれぞれは、存在する場合、C = O、C = S、C = NH、及び C = NR^c からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

C は式 I c：



Ic

の環式基であって、

式中 Q は、C (R^e) (D)、N (E)、F、及び G からなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー - W³ - Q - または - W⁴ - Q - は、結合してメンバー H を形成し；及び

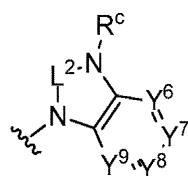
式中、W¹、W²、W³ 及び W⁴ は、それぞれ独立して選択される C (R^f)₂ であるか；あるいは、メンバー - W³ - Q - または - W⁴ - Q - は、結合してメンバー H を形成し；

R^e は水素、C₁ - C₃ アルキル、及び C₁ - C₃ フルオロアルキルからなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは、W¹、W²、W³、または W⁴ の R^e 及び R^f 置換基は、結合して - (C (R^z)₂)_t - 架橋を形成し、ここで t は 2 または 3 から選択される整数であり；

各 R^f は、水素、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2 つの隣接する R^f は、それらが結合している基 C 内の原子とともに、0 ~ 4 個の R^z 置換基を有する追加のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル縮合環を形成するか；あるいは、2 つのジェミナル R^f は、それらが結合している基 C 内の原子とともに、0 ~ 4 個の R^z 置換基を有するスピロシクロアルキルまたはスピロヘテロシクリル環を形成するか；あるいは、(W¹ 及び W²)、(W² 及び W³)、及び (W³ 及び W⁴) からなる群から選択される一対の Wⁿ の 2 つのアキシアル R^f 置換基は、結合して - (C (R^z)₂)_t - 架橋を形成するか；あるいは、R^e 及び W¹、W²、W³、または W⁴ の R^f 置換基は、結合して - (C (R^z)₂)_t - 架橋を形成し；

各 t は 2 または 3 から選択される整数であり；

D は、式 I d：



Id

の二環式基であり；

E は、式 I e：

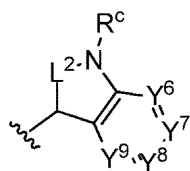
10

20

30

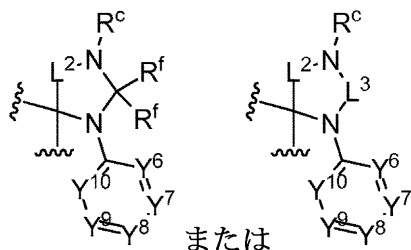
40

50



Ie
の二環式基であり；

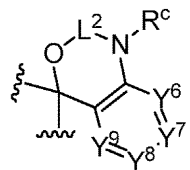
F は、式 I f：



10

If
のスピロ環式基であり；

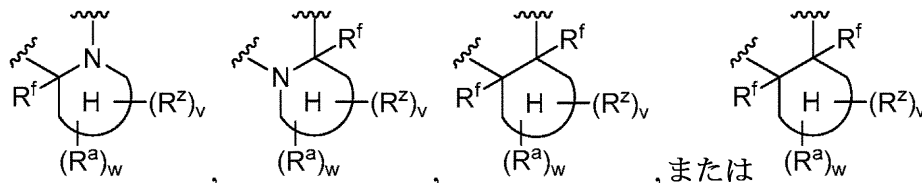
G は、式 I g：



20

Ig
の二環式スピロ環式基であり；

H は、式 I h：



30

Ih

の縮合基であって；

式中H環は、縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環であり；

式中vは0～4の整数であり；及び

式中wは0～2の整数であり；及び

Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、及びY¹⁰は、存在する場合、それぞれ、N、CH、及びC R^bからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいはY⁸及びY⁹について、メンバー - Y⁶ = Y⁷ - または - Y⁸ = Y⁹ - は、N R^c、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合される。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、QはC(R^e)(D)である。いくつかの実施形態では、QはN(E)である。いくつかの実施形態では、QはFである。いくつかの実施形態では、QはGである。いくつかの実施形態では、メンバー - W³ - Q - または - W⁴ - Q - は結合してメンバーHを形成する。

【0066】

いくつかの実施形態では、W¹、W²、W³、及びW⁴は、水素以外の1～4個の独立して選択されたR^f基を含む。いくつかの実施形態では、W¹、W²、W³、及びW⁴は

50

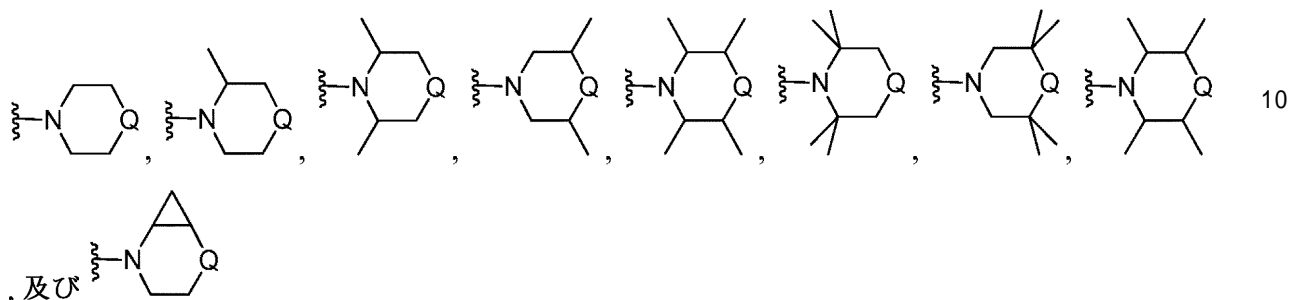
、1～4個の独立して選択された R^f アルキル基を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、 W^1 及び W^2 は、単一の部分 W^2 に結合される（例えば、ピペリジンまたはピペラジン系の6員C環ではなく、ピロリジン系の5員C環を形成する）。

【0068】

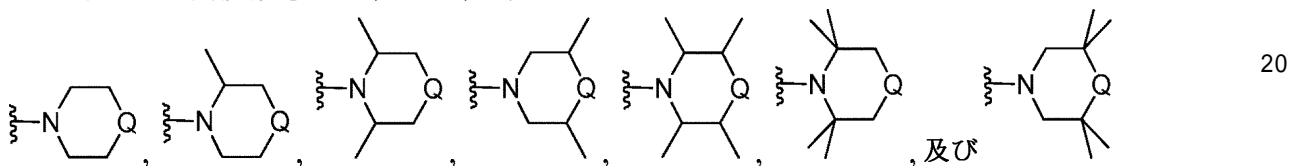
いくつかの実施形態では、Cは、式：



からなる群から選択されるメンバーである。

【0069】

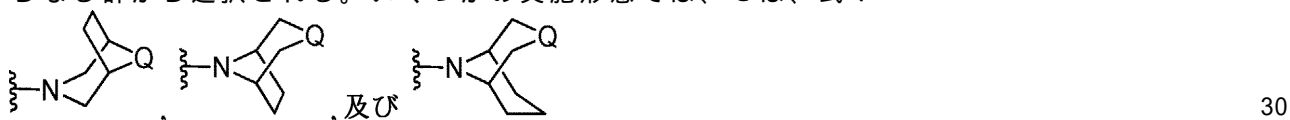
いくつかの実施形態では、Cは、式：



からなる群から選択されるメンバーである。

【0070】

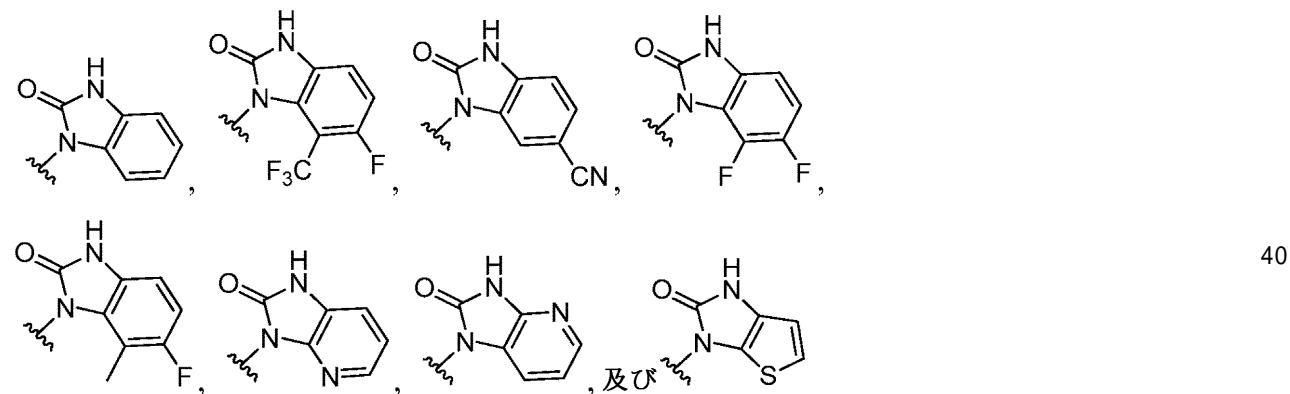
いくつかの実施形態では、 W^n の対は、(W^1 及び W^2)ならびに(W^3 及び W^4)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Cは、式：



からなる群から選択されるメンバーである。

【0071】

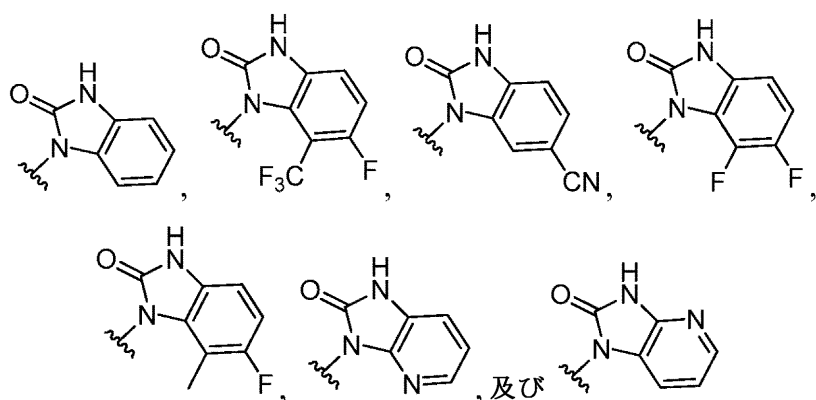
いくつかの実施形態では、Dは、式：



からなる群から選択されるメンバーである。

【0072】

いくつかの実施形態では、Dは、式：

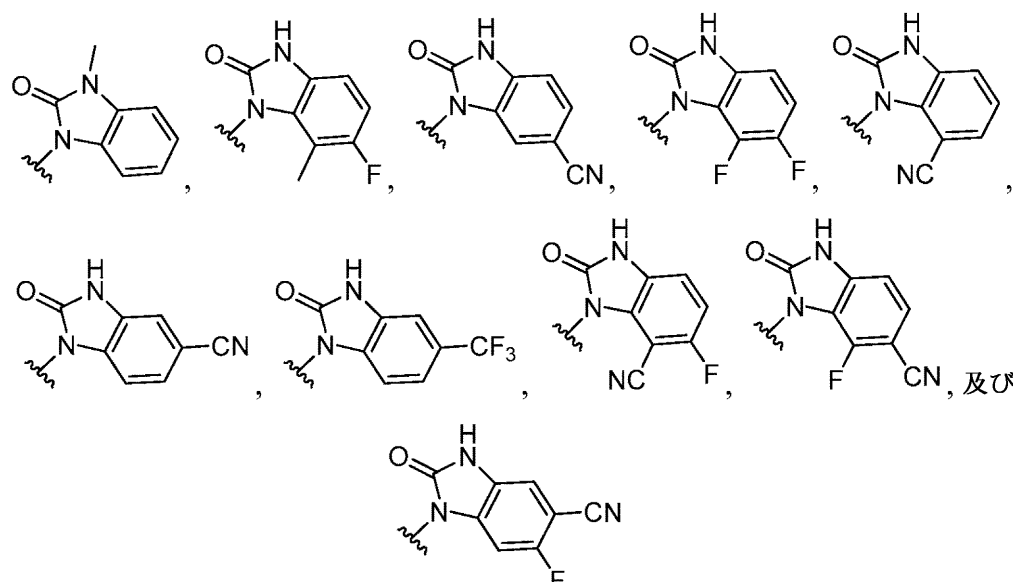


10

からなる群から選択されるメンバーである。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、Dは、式：



20

からなる群から選択されるメンバーである。

30

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $C=O$ である。いくつかの実施形態では、 L^2 は $C=O$ である。いくつかの実施形態では、 L^3 は $C=O$ である。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、化合物は、表7に記載した化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、「A」レベル活性を有すると表7に記載した化合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物49、55、77、99、175、及び177から選択される。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^a からなる群から選択される。

40

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、 Z^1 及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0～4個の R^2 置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する。

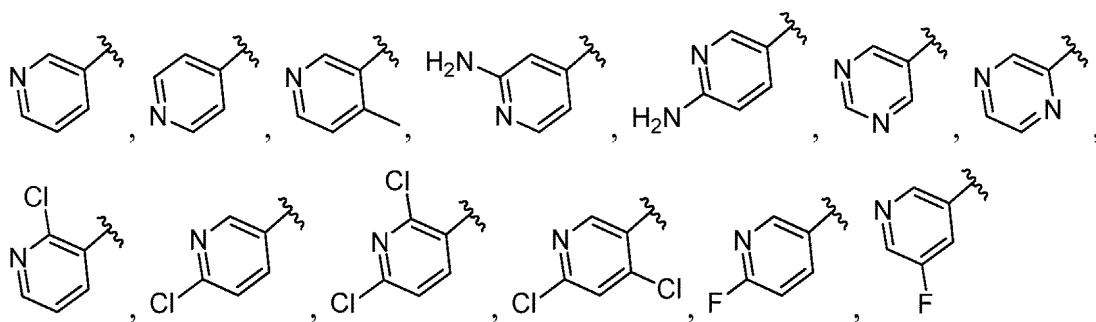
【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、 Z^2 はNである。いくつかの好ましい実施形態では、 Z^3 または Z^4 はNである。いくつかの実施形態では、 Z^3 はNである。いくつかの実施形態では、 Z^4 はNである。

【 0 0 7 9 】

50

いくつかの実施形態では、Aは式：

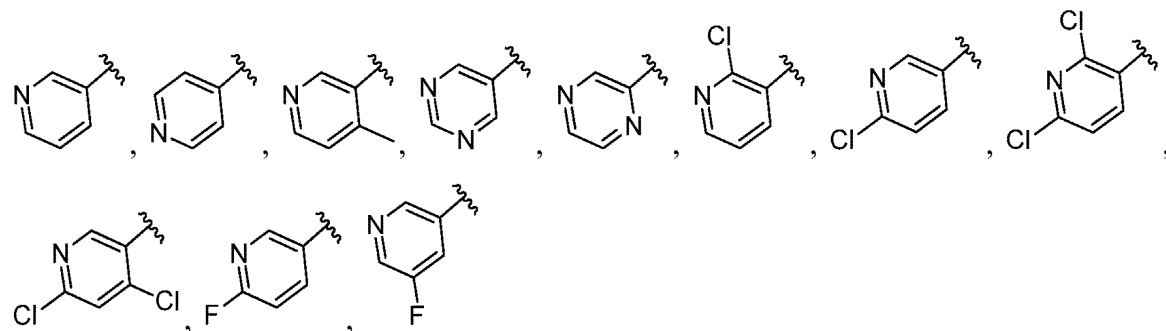


10

及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである。

【0080】

いくつかの実施形態では、Aは式：

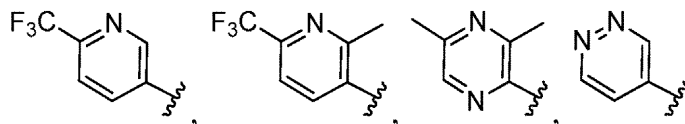


20

及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである。

【0081】

いくつかの実施形態では、Aは式：

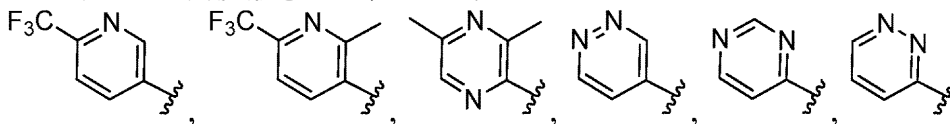


30

及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである。

【0082】

いくつかの実施形態では、Aは式：



40

及びそれらの塩からなる群から選択されるメンバーである。

【0083】

いくつかの実施形態では、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 は、それぞれN、CH、及びCR^bからなる群から独立して選択されたメンバーである。

【0084】

いくつかの実施形態では、 Y^1 はNである。いくつかの実施形態では、 Y^1 はCHである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 Y^1 はCR^bである。いくつかの実施形態では、 $Y^1 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。

【0086】

いくつかの実施形態では、 Y^2 はNである。いくつかの実施形態では、 Y^2 はCHである。

50

いくつかの実施形態では、 Y^2 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^2 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。

いくつかの実施形態では、 Y^3 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^3 は C H である。

いくつかの実施形態では、 Y^3 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^3 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。

10

いくつかの実施形態では、 Y^4 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^4 は C H である。

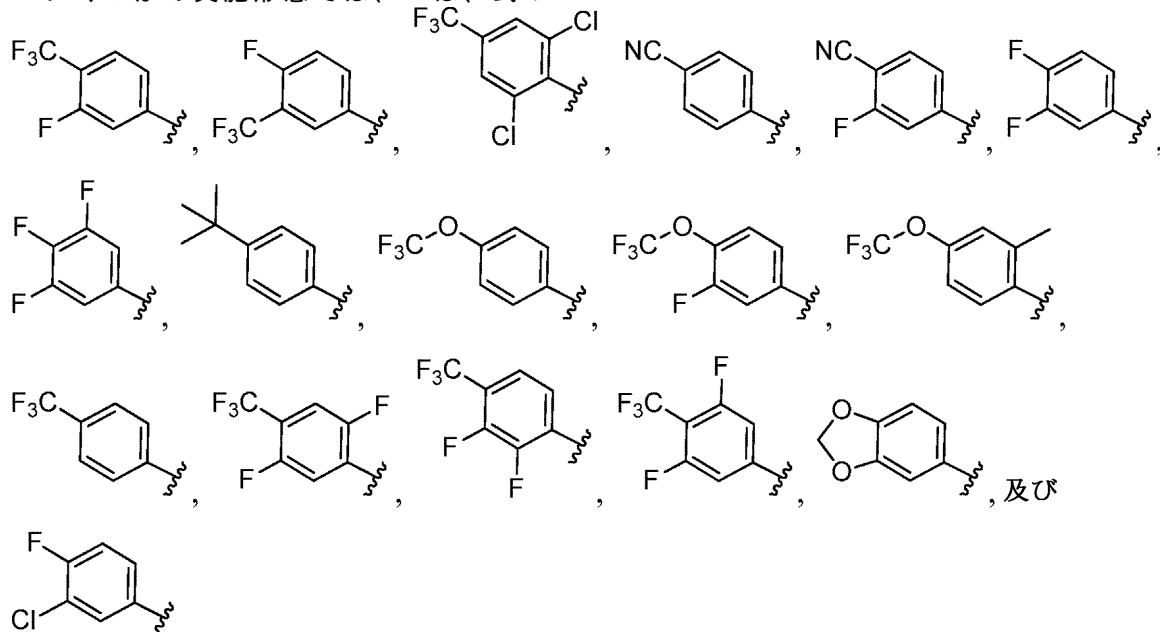
いくつかの実施形態では、 Y^4 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^4 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。

いくつかの実施形態では、 Y^5 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^5 は C H である。

20

いくつかの実施形態では、 Y^5 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^5 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。

いくつかの実施形態では、Bは、式：

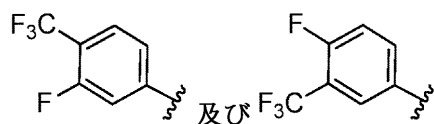


30

からなる群から選択されるメンバーである。

いくつかの実施形態では、Bは、式：

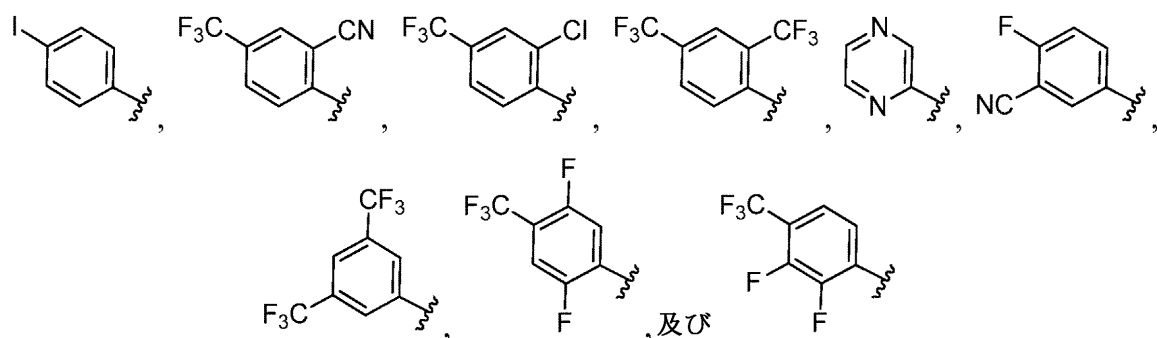
40



からなる群から選択されるメンバーである。

【 0 0 9 6 】

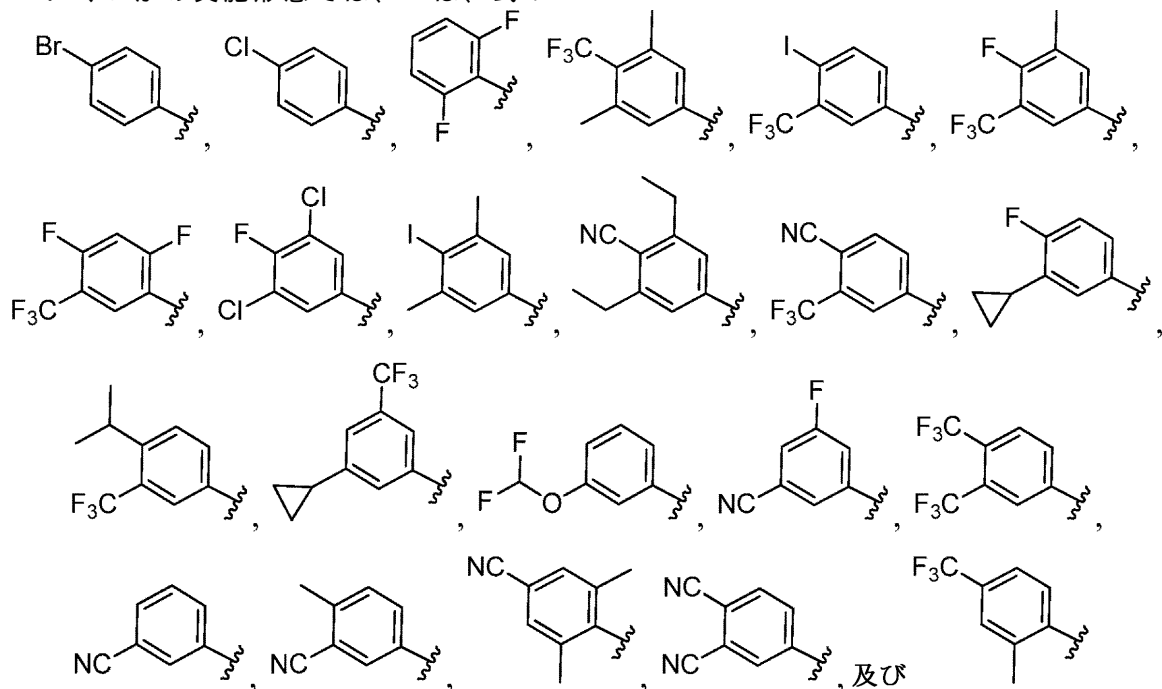
いくつかの実施形態では、Bは、式：



からなる群から選択されるメンバーである。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、Bは、式：



からなる群から選択されるメンバーである。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、各 R^a 及び R^b は、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、及び水酸基からなる群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの実施形態では、各 R^a 及び R^b は、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及びハロからなる群から独立して選択されるメンバーである。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、 u は 0 ~ 3 から独立して選択される整数である（例えば、0、1、2、または 3）。いくつかの実施形態では、 u は 0 ~ 4 から独立して選択される整数である（例えば、0、1、2、3、または 4）。いくつかの実施形態では、 u は 0 ~ 5 から独立して選択される整数である（例えば、0、1、2、3、4、または 5）。

【0100】

いくつかの実施形態では、 v は 0 ~ 3 から独立して選択される整数である（例えば、0、1、2、または3）。いくつかの実施形態では、 v は 0 ~ 4 から独立して選択される整数である（例えば、0、1、2、3、または4）。いくつかの実施形態では、 v は 0 ~ 5 から独立して選択される整数である（例えば、0、1、2、3、4、または5）。

【0101】

いくつかの実施形態では、 X は N である。

【0102】

いくつかの実施形態では、各 R^c は、水素、シアノ、 $C_1 - C_3$ アルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、トリフルオロメトキシ、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^c は、水素、シアノ、 $C_1 - C_3$ アルキル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、トリフルオロメトキシ、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^c は、水素、メチル、プロモ、クロロ、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロプロピルメチルからなる群から独立して選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、 Y^6 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^6 は CH である。

【0104】

いくつかの実施形態では、 Y^6 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^6 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。いくつかの実施形態では、 $Y^6 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである。

【0105】

いくつかの実施形態では、 Y^7 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^7 は CH である。

【0106】

いくつかの実施形態では、 Y^7 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^7 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。いくつかの実施形態では、 $Y^7 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 Y^8 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^8 は CH である。

【0108】

いくつかの実施形態では、 Y^8 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^8 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。いくつかの実施形態では、 $Y^8 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである。

【0109】

いくつかの実施形態では、 Y^9 は N である。いくつかの実施形態では、 Y^9 は CH である。

【0110】

いくつかの実施形態では、 Y^9 は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^9 R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。いくつかの実施形態では、 $Y^9 R^b$ はクロロ、シア

10

20

30

40

50

ノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 Y^{10} はNである。いくつかの実施形態では、 Y^{10} はCHである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 Y^{10} は CR^b である。いくつかの実施形態では、 $Y^{10}R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選択されるメンバーである。いくつかの実施形態では、 $Y^{10}R^b$ はクロロ、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)N(H)Me$ 、 $-NMe_2$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群から選択されるメンバーである。

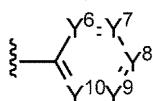
10

【0113】

マーカッシュグループを指向した態様または実施形態では、いくつかのさらなる実施形態では、本発明は、マーカッシュグループの単一のメンバーのみ指向している。

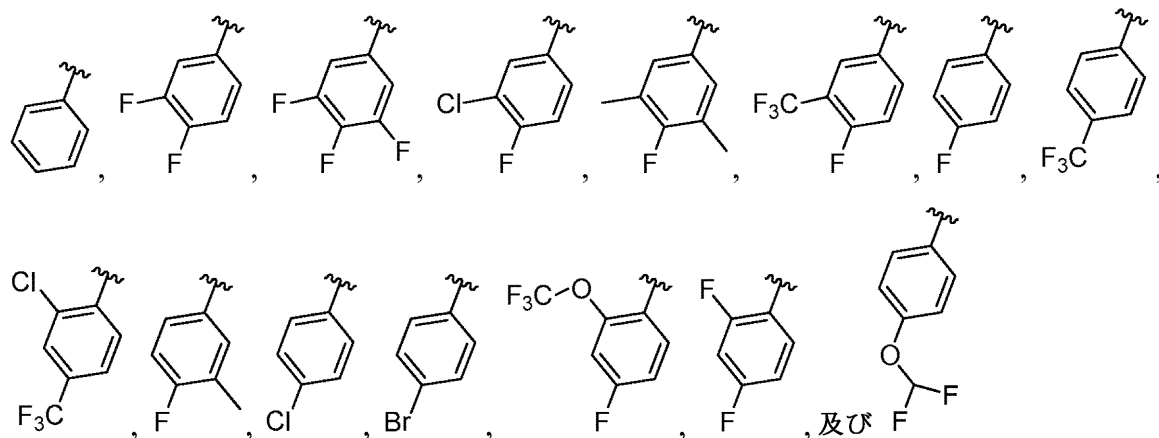
【0114】

いくつかの実施形態では、



20

は、式：

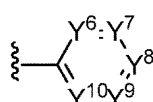


30

からなる群から選択されるメンバーである。

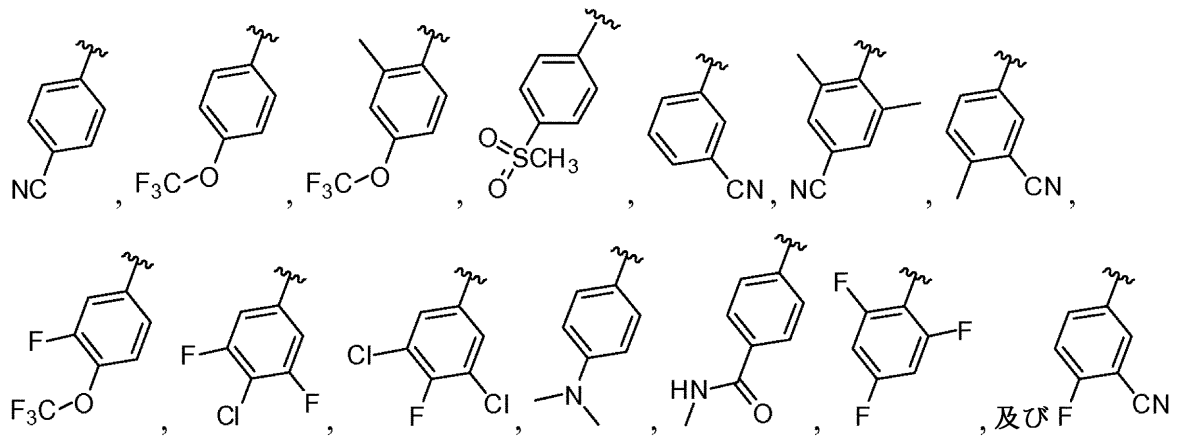
【0115】

いくつかの実施形態では、



は、式：

40



10

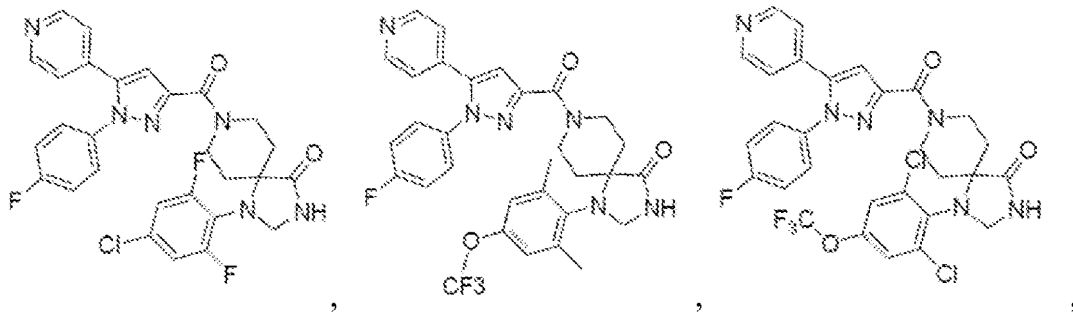
からなる群から選択されるメンバーである。

【0116】

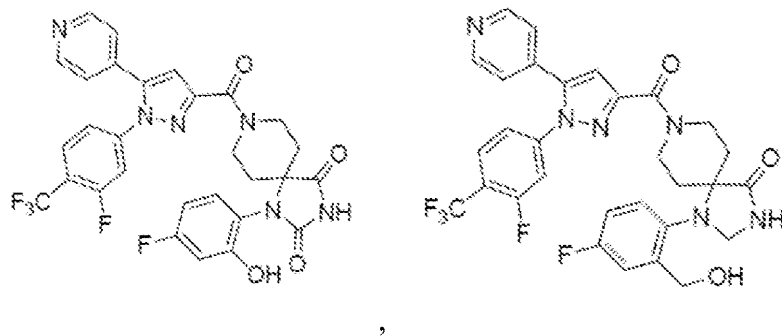
マーカッシュグループを指向した態様または実施形態では、いくつかのさらなる実施形態では、本発明は、マーカッシュグループの単一のメンバーのみ指向している。

【0117】

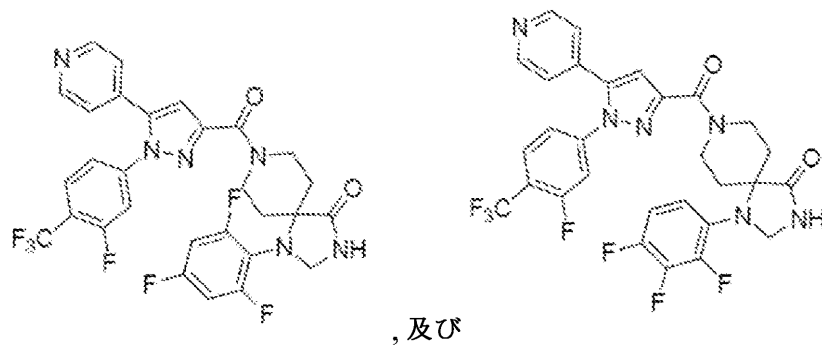
いくつかの実施形態では、化合物は、以下：



20



30

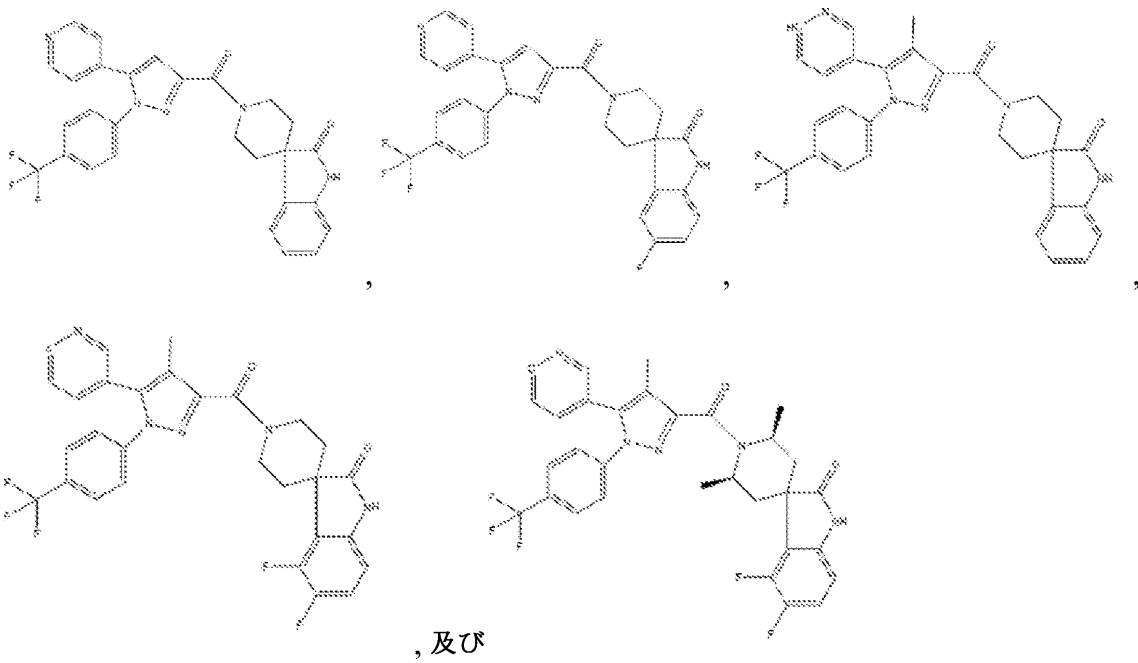


40

からなる群から選択される。

【0118】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：



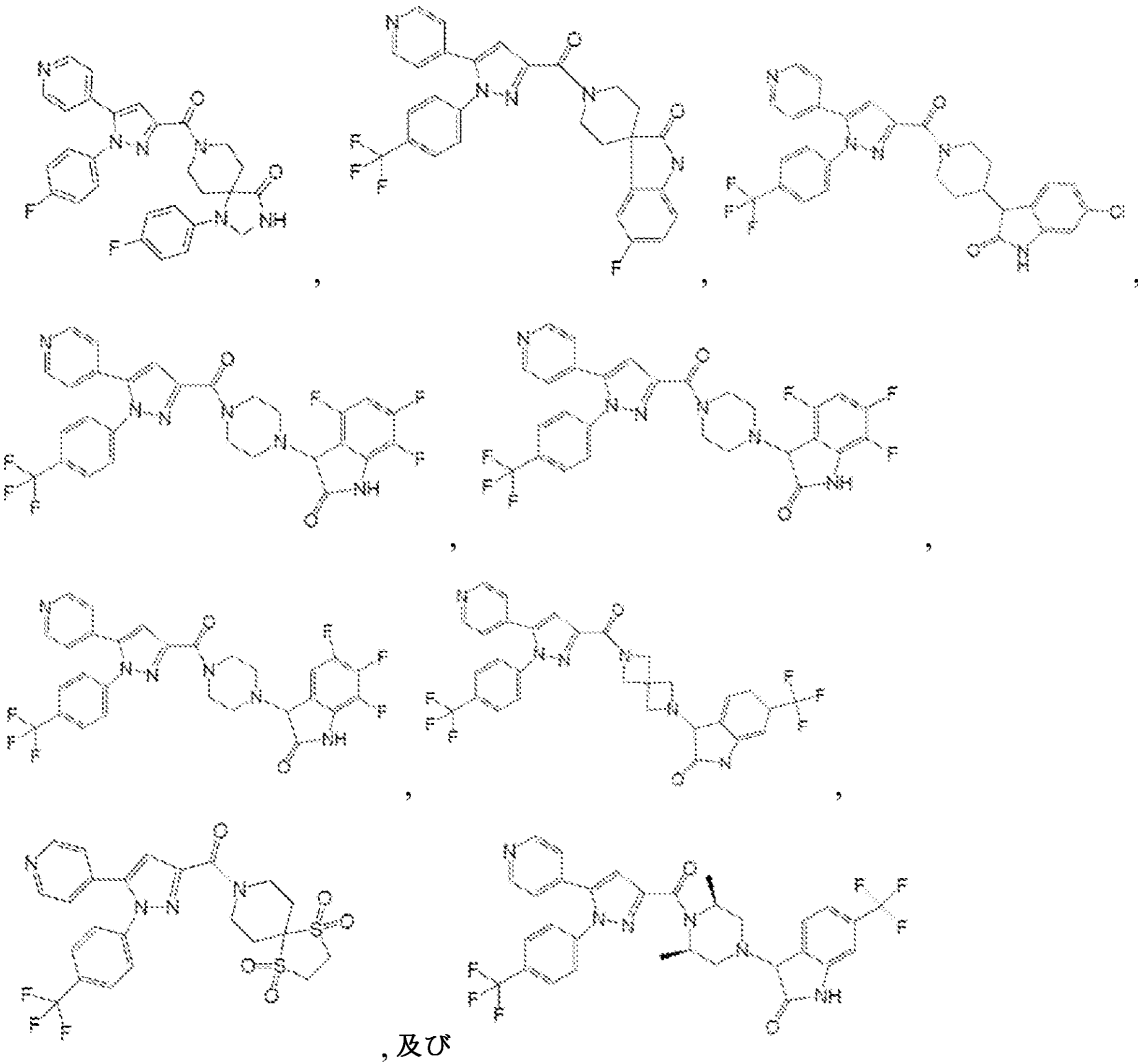
10

からなる群から選択される。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：

20



30

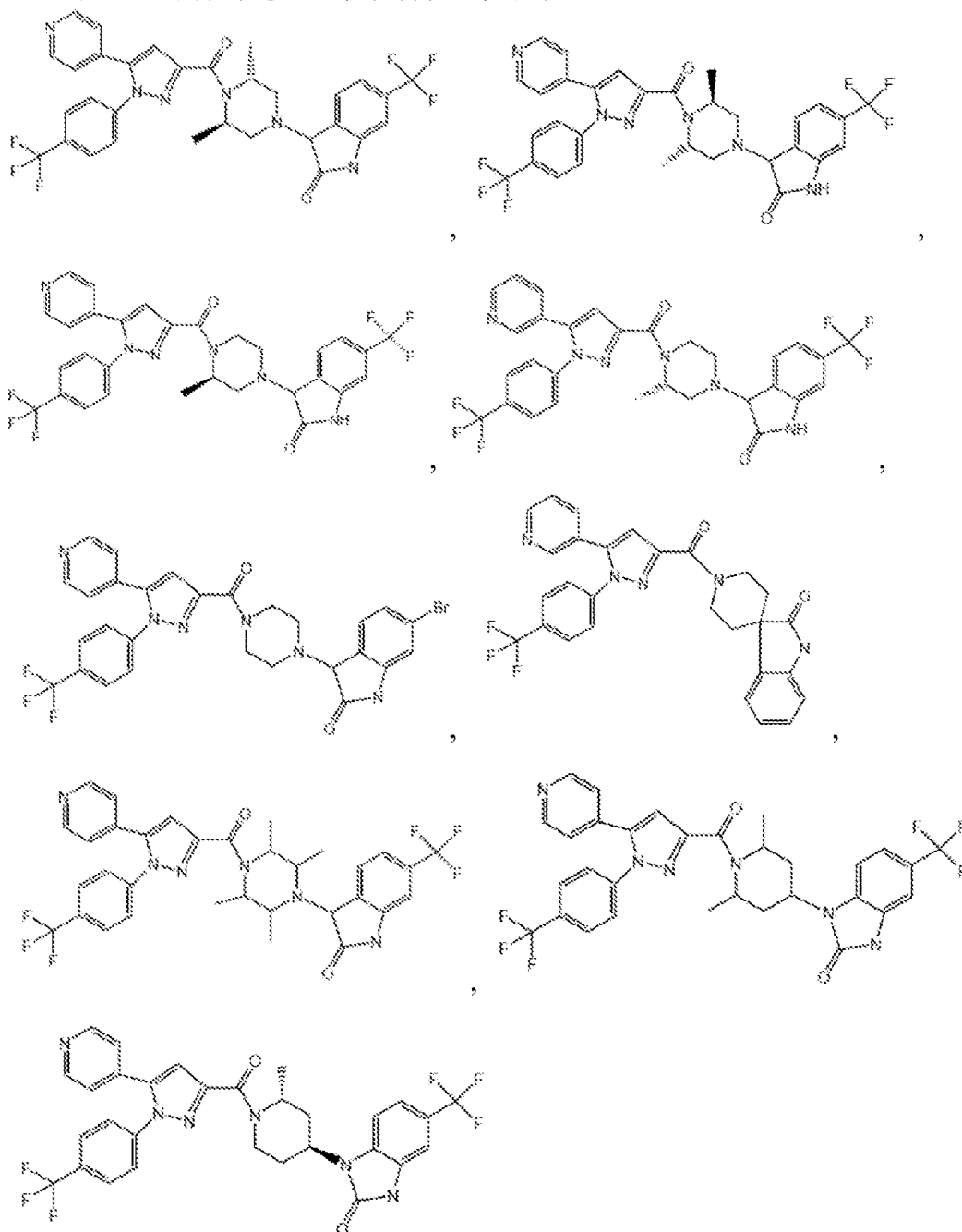
40

からなる群から選択される。

【 0 1 2 0 】

50

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：



10

20

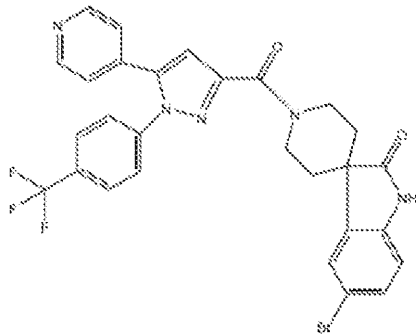
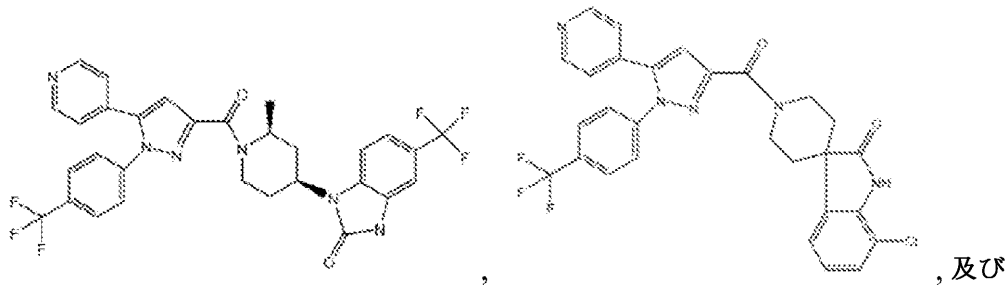
, 及び

30

からなる群から選択される。

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：



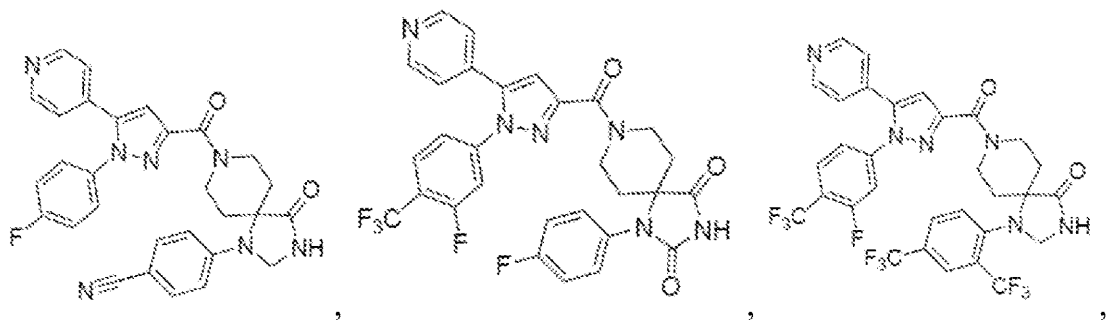
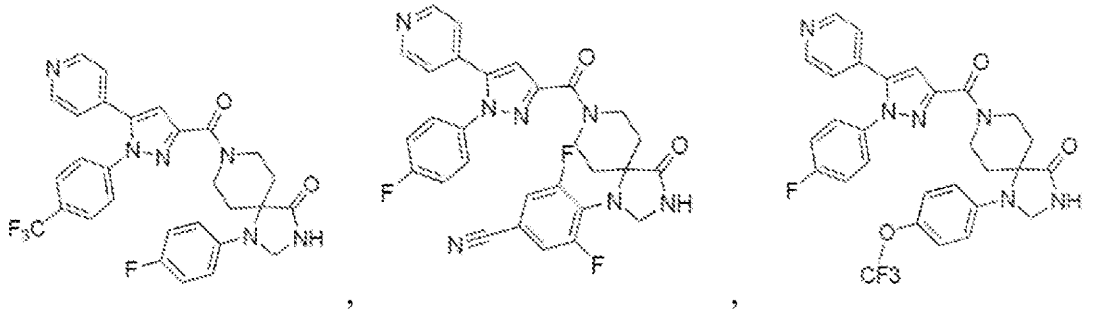
10

からなる群から選択される。

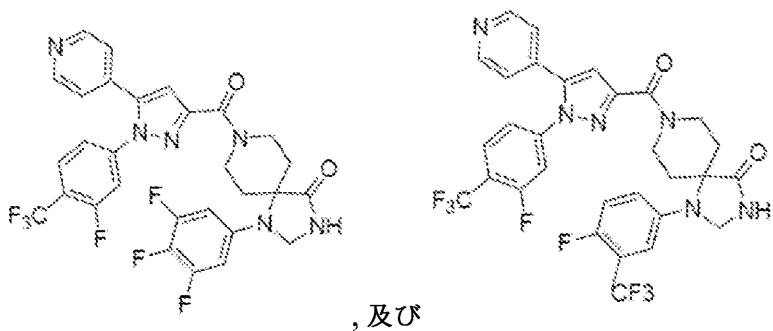
【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：

20



30

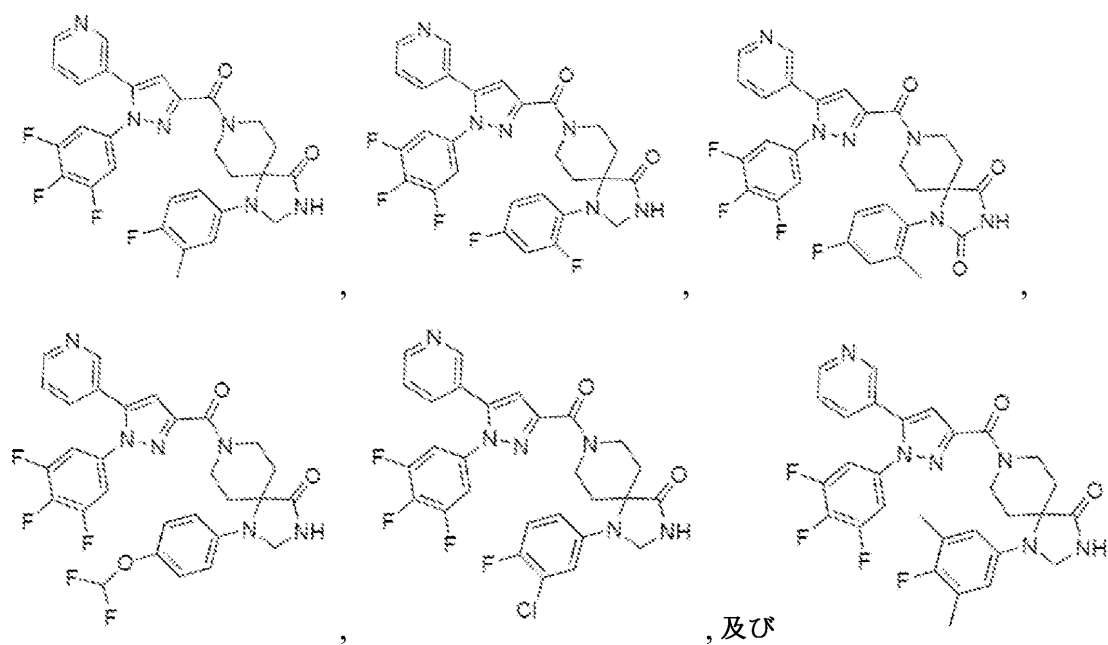


40

からなる群から選択される。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：



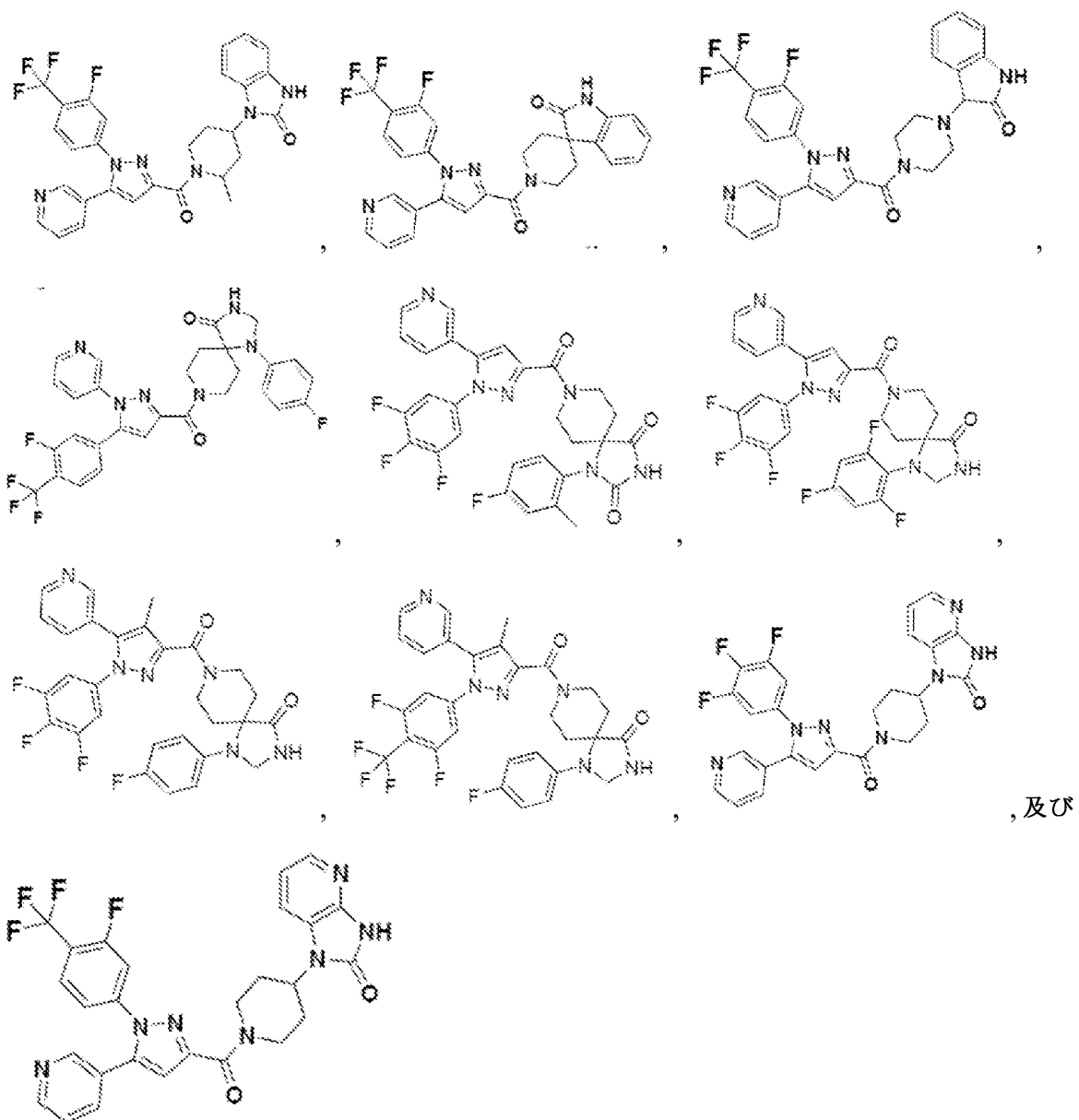
10

からなる群から選択される。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下：

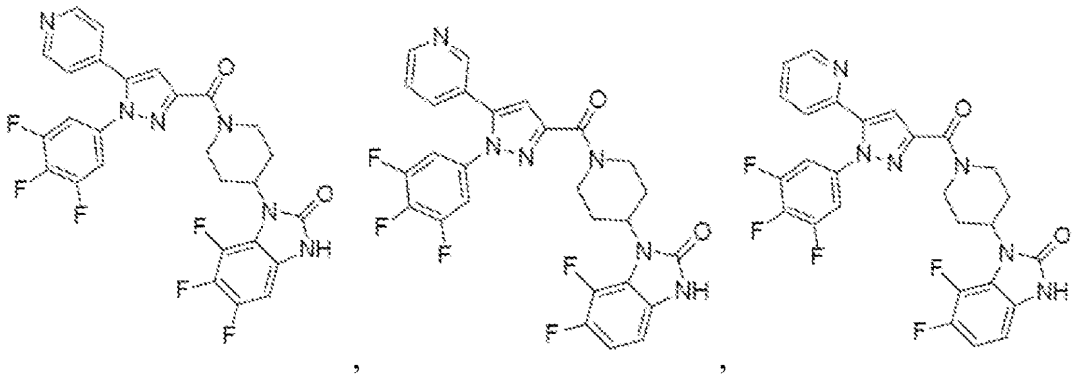
20



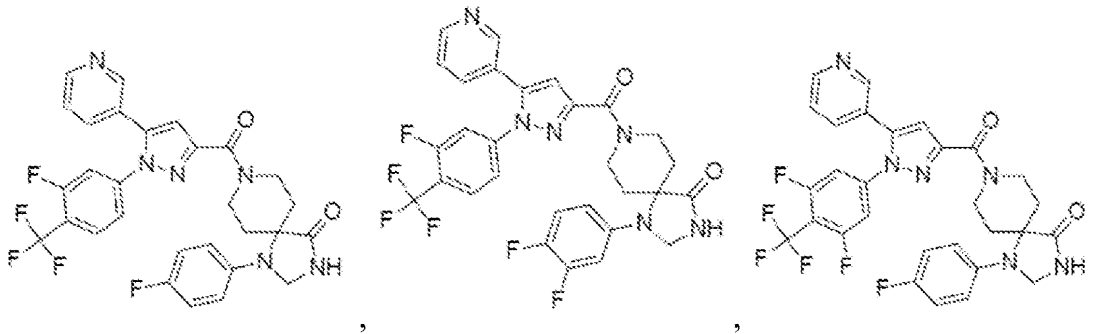
からなる群から選択される。

【 0 1 2 5 】

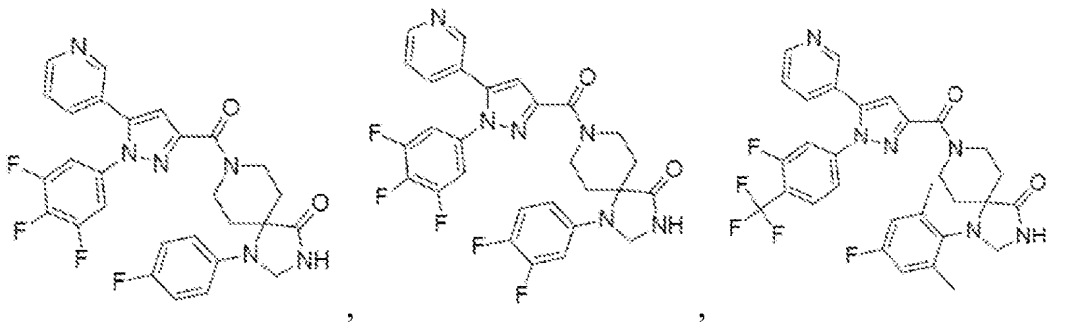
いくつかの実施形態では、化合物は、以下：



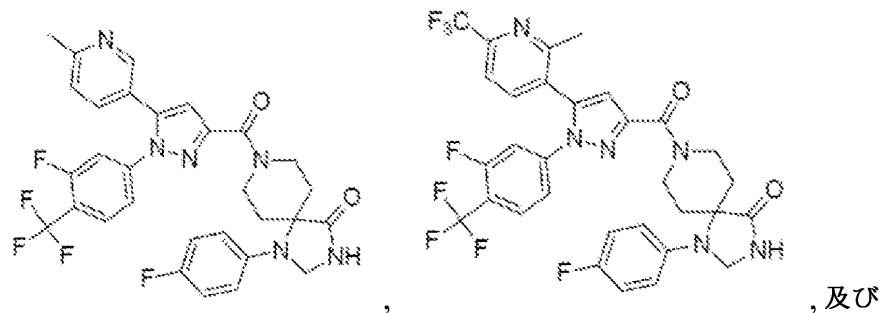
10



20



30



40

からなる群から選択される。

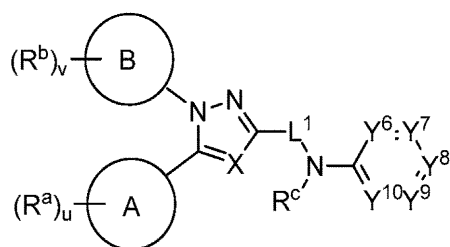
【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I I または式 I I I について記載された実施形態の構造的特徴のうちの1つまたは複数の特徴を組み込んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は、2つ（またはそれ以上）の実施形態の特徴を組み合わせる。

【 0 1 2 7 】

一態様では、本発明は、式 I I :

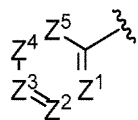
50



の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し；

式中：

A は、式 I I a：



IIa

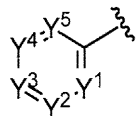
の環式基であって、

式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、及び Z^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^a からなる群から選択されるメンバーであるか；あるいは Z^1 について、メンバー Z^1 及びXは、それらが結合している環内の原子とともに、0～5個の R^2 置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

但し、 Z^2 、 Z^3 、及び Z^4 からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーは、Nであり；

各 R^2 は、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの R^2 置換基は、それらが結合している炭素原子とともに、結合してオキソ、スピロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクリル基を形成し；

B は、式 I b：



IIb

の環式基であって、

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 はそれぞれ、N、CH、及び CR^b からなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、メンバー $-Y^2 = Y^3$ - または $-Y^4 = Y^5$ - は、NH、 NR^c 、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合され；

各 R^a 及び R^b は、シアノ、カルボキシル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、ハロ、 $C_0 - C_6$ アミノ、 $C_1 - C_6$ アミド、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、及びヒドロキシルからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいは、2つの隣接した R^a 及び R^b は、それらが結合している基AまたはB内の原子とともに、0～5個の R^2 置換基を有する追加の縮合アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成し；

各 R^c は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_1 - C_7$ アシルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

各uは、0～4から独立して選択される整数であり；

vは0～5の整数であり；

10

20

30

40

50

XはNまたはC R^dであるか；あるいは、XはC R^dであり、ここでX及びメンバーZ¹は、それらが含まれる環内の原子とともに、0～5個のR^z置換基を有する追加の縮合5～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

各R^dは、ハロ、シアノ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、及びC₃-C₆シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

L¹は、C=O、C=S、C=NH、及びC=NR^cからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、及びY¹⁰は、存在する場合、それぞれ、N、CH、及びC R^bからなる群から独立して選択されるメンバーであるか；あるいはY⁸及びY⁹について、メンバー-Y⁶=Y⁷-または-Y⁸=Y⁹-は、NR^c、O、及びSからなる群から選択される単一のメンバーに結合される。

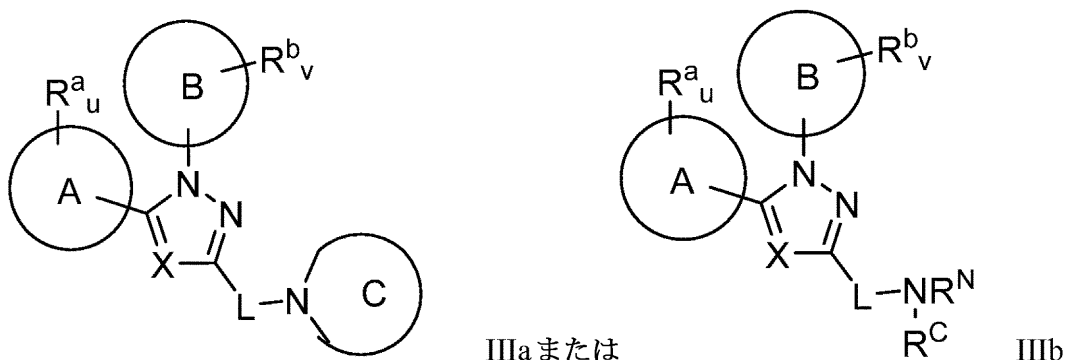
10

【0128】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Iまたは式IIIについて記載された実施形態の構造的特徴のうちの1つまたは複数の特徴を組み込んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は、2つ（またはそれ以上）の実施形態の特徴を組合せる。

【0129】

一態様では、本発明は、式III：



20

またはその薬学的に許容される塩に係る化合物を提供し、
式中：

30

環A及び環Bはそれぞれ独立して：

環A及び環Bは両方が非置換フェニルではないという条件で、5または6員の環式基；
または

9～10員の一部としてN、OまたはSから選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を任意選択で有してもよい、9～10員の縮合芳香族二環式環
であり；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して-CN、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ハロアルコキシ、ハロゲン、及びヒドロキシからなる群から選択され；

任意選択で、2つのR^aは、それらが結合している環A内の原子とともに、結合して環を形成してもよく；

40

任意選択で、2つのR^bは、それらが結合している環B内の原子とともに、結合して環を形成してもよく；

u及びvは、それぞれ独立して、0、1、2、または3であり；

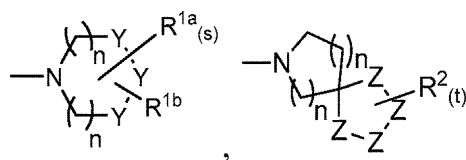
XはC R^xまたはNであり、ここで、R^xは、H、-CN、C₁-C₃アルキル、-CF₃シクロプロピル、及びC₁-C₃アルコキシから選択され；

Lは-[C(O)]_{0,1}-(CH₂)_{0,1,2}-であり、

環Cは選択肢A、選択肢B、または選択肢Cであり、ここで：

選択肢Aは

50



または、N及びOから選択された1～4個のヘテロ原子を任意選択で有してもよく、かつ1～4個のR³で任意選択で置換されてもよい、縮合8～14員の二環式または三環式環式基であり、式中：

Yは、結合、-CH₂-、-S(O)₂-、-S(O)-、-C(O)-、-NH-、または-O-であり；但し、2つのYが結合である場合、3つ目のYは-CH₂-であり；

10

各Zは、少なくとも2つのZは-CH₂-であるという条件で、独立して-CH₂-、-NH-、-S-、または-O-であり；

各nは、1つのnが0の場合他のnは0ではないという条件で、独立して0、1または2であり；

sは0、1、2、3または4であり；

tは0、1、2、3または4であり；

各R^{1a}は独立してC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルコキシ、C₁-C₄ハロアルキル、-CN、またはハロゲンであり；

R^{1b}は、以下：

20

S、N及びOから選択される0、1、または2個のヘテロ原子を有し、1つまたは複数のオキソまたは(=S)によって置換され、かつハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルコキシ、及びC₁-C₄ハロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい、8～9員の二環式環式基、または

R⁴及びR⁵のそれぞれが、N及びOから選択される0、1、または2個のヘテロ原子を有しかつそれぞれ、オキソ、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルコキシ、及びC₁-C₄ハロアルキルで任意選択で置換されてもよい5～6員の環式基である、-R⁴-R⁵であり；

各R²は、-CN、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルコキシ、-(C₁-C₄アルキル)-OH、C₁-C₄ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、及びN及びOから選択される0、1、または2個のヘテロ原子を有する5～9員の単環式または二環式基からなる群から独立して選択され、ここで：

30

1つのR²がオキソである場合、tは2または3であり、1つのR²はオキソ以外であり、

R²が環式基である場合、それは、-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、及びC₁-C₄ハロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、及び

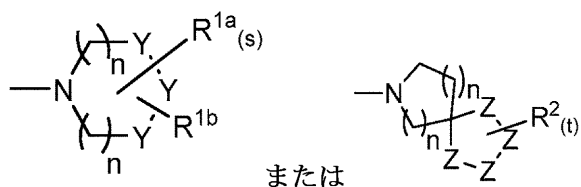
任意選択で、2つのR²は、それらが結合している原子とともに、結合して-CN、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルコキシ、及びC₁-C₄ハロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されてもよい5員または6員の環式基を形成してもよく；

40

1つのR³はオキソであり、残りのR³は、N及びO、-CN、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄ハロアルコキシ、C₁-C₄ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、ならびにヒドロキシルから選択される0、1、または2個のヘテロ原子を有する5～9員の単環式または二環式環式基からなる群から独立して選択され、ならびにR³が環式基である場合、それは、ハロゲン、C₁-C₄アルキル及びC₁-C₄ハロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよく；

選択肢Bは、環Aが6員環式基である場合、環Cは、N及びOから選択される1～4個のヘテロ原子を任意選択で有してもよくかつ1～3個のR³、

50



によって任意選択で置換されてもよい縮合 8 ~ 14 員の二環式または三環式環式基からなる群から選択され、式中：

Y は、2 つの Y が結合である場合、3 つ目の Y は -CH₂- であるという条件で、結合、-CH₂-、-S(O)₂-、-S(O)-、-C(O)-、-NH-、または -O- であり；

10

各 n は、1 つの n が 0 の場合他の n は 0 ではないという条件で、独立して 0、1 または 2 であり；

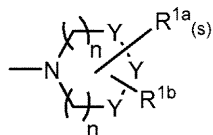
各 Z は、少なくとも 2 つの Z は -CH₂- であるという条件で、独立して -CH₂-、-NH-、-S-、または -O- であり；

各 R^{1a} は独立して C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、-CN、またはハロゲンであり；

R^{1b} は、以下：

S、N 及び O から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有し、(=S)、オキソ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよく、かつ環 C が

20



である場合、各 n は 1 であり、s は 0 であり、次いで R^{1b} はフェニルでも、ピリジンでも、ピリミジンでもない、5 ~ 9 員の単環式または二環式環式基、あるいは、

R⁴ 及び R⁵ のそれぞれが、N 及び O から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有しかつそれぞれオキソ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルで任意選択で置換されてもよい 5 ~ 6 員の環式基である、
- R⁴ - R⁵

30

であり；

各 R² 及び R³ は、N 及び O、-CN、C₁ - C₄ アルキル、-(C₁ - C₄ アルキル) - OH、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、ならびにヒドロキシルから選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 員の単環式または二環式環式基からなる群から独立して選択され、ならびに R² が環式基である場合、それは、-CN、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよく；

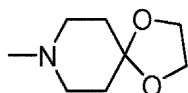
任意選択で、2 つの R² は、それらが結合している原子とともに、結合して -CN、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択で置換されてもよい 5 員または 6 員の環式基を形成してもよく；

40

s は、0、1、2、3 または 4 であり；及び

t は、0、1、2、3 または 4 であり；

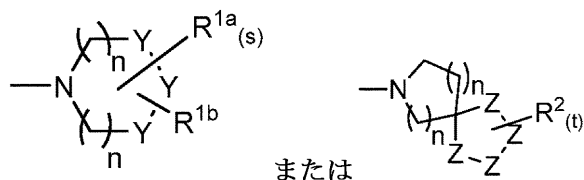
但し、選択肢 B において、X が N である場合、環 C は



ではなく；または

50

選択枝 C は、環 A がピリジン以外の 6 員環式基である場合、環 C は、N 及び O から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意選択で有してもよくかつ 1 ~ 3 個の R^3 、



によって任意選択で置換されてもよい縮合 8 ~ 14 員の二環式または三環式環式基からなる群から選択され、式中：

Y は、2 つの Y が結合である場合、3 つ目の Y は $-CH_2-$ であるという条件で、結合、 $-CH_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ であり；

各 n は、1 つの n が 0 の場合他の n は 0 ではないという条件で、独立して 0、1 または 2 であり；

各 Z は、少なくとも 2 つの Z は $-CH_2-$ であるという条件で、独立して $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ であり；

各 R^{1a} は独立して $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、またはハロゲンであり；

R^{1b} は、以下：

(=S)、オキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい、S、N 及び O から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 9 員の単環式または二環式環式基、または

R^4 及び R^5 のそれぞれが、N 及び O から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有しかつそれぞれオキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルで任意選択で置換されてもよい 5 ~ 6 員の環式基である、 $-R^4 - R^5$ であり；

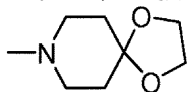
各 R^2 及び R^3 は、N 及び O、 $-CN$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、ならびにヒドロキシルから選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 員の単環式または二環式環式基からなる群から独立して選択され、ならびに R^2 が環式基である場合、それは、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよく；

任意選択で、2 つの R^2 は、それらが結合している原子とともに、結合して $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択で置換されてもよい 5 員または 6 員の環式基を形成してもよく；

s は、0、1、2、3 または 4 であり；及び

t は、0、1、2、3 または 4 であり；

但し、選択枝 C において、X が N である場合、環 C は



ではなく；

R^N は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；及び

R^C は、以下：

1 ~ 4 個の R^4 で任意選択で置換されてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール；

N 及び O から選択された 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有し、かつ R^N が H 以外で

ある場合に 1 ~ 3 個の R^4 で任意選択で置換されてもよい、縮合 8 ~ 10 員環式基 ;
であるか、または、

環 A が 6 員環式基である場合、 R^C は、N 及び O から選択された 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有しかつ 1 ~ 3 個の R^4 で任意選択で置換されてもよい縮合 8 ~ 10 員環式基であり、ここで :

各 R^4 は、N 及び O、-CN、 $C_1 - C_4$ アルキル、-($C_1 - C_4$ アルキル) - OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、オキソ、ならびにヒドロキシルから選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 員の単環式または二環式環式基からなる群から独立して選択され ; ならびに

R^4 が環式基である場合、それは、-CN、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい。

【0130】

いくつかの実施形態では、2 つの R^2 は、それらが結合している原子とともに、結合して -CN、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択で置換されてもよい 5 員または 6 員のアリールまたはヘテロアリール基を形成する。

【0131】

いくつかの実施形態では、2 つの R^2 は、それらが結合している原子とともに、結合してハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択で置換されてもよい 5 員または 6 員のアリールまたはヘテロアリール基を形成する。

【0132】

いくつかの実施形態では、環 A または環 B の少なくとも 1 つはアリールまたはヘテロアリール基である。

【0133】

いくつかの実施形態では、環 A または環 B の少なくとも 1 つは 6 員アリールまたは 6 員ヘテロアリール基である。

【0134】

いくつかの実施形態では、環 A 及び環 B の両方は 6 員アリールまたは 6 員ヘテロアリール基のいずれかである。

【0135】

いくつかの実施形態では、環 A 及び環 B の両方はフェニルではない。

【0136】

いくつかの実施形態では、環 A 及び環 B の少なくとも 1 つは 2 個のヘテロ原子を有する 5 員環式基である。

【0137】

いくつかの実施形態では、環 A は、6 員環式基または 5 員環式基であり、ここで 5 員環式基は、0、2、または 3 個のヘテロ原子を含む。

【0138】

いくつかの実施形態では、環 B は、6 員環式基または 5 員環式基であり、ここで 5 員環式基は、0、2、または 3 個のヘテロ原子を含む。

【0139】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、-CN、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル ; 独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル ; 独立して、-CN、F、Cl、-OCF₃、-OCHF₂、-CF₃ もしくは -CH₃ ; または独立して、F、Cl、-OCF₃、-OCHF₂、-CF₃、もしくは -CH₃、である。

【0140】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 u は 1、2、または 3 であり、各 R^a は独立して F または $-CF_3$ である。

【0141】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル；独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル；独立して、 $-CN$ 、F、Cl、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ もしくは $-CH_3$ ；または独立して、F、Cl、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、もしくは $-CH_3$ 、である。

【0142】

10

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0143】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、 $-CN$ 、F、Cl、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_3$ である。

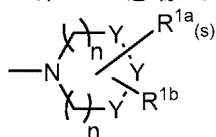
【0144】

いくつかの実施形態では、 v は 1、2、または 3 であり、各 R^b は独立して F または $-CF_3$ である。

【0145】

第 1 の態様では、環 C は、

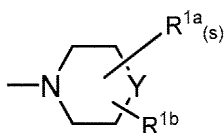
20



である。

【0146】

第 2 の態様では、環 C は、



30

である。

【0147】

第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、Y は $-CH_2-$ である。

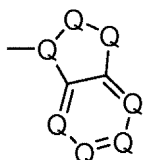
【0148】

第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、S、N 及び O から選択される 0、1、2、または 3 個のヘテロ原子を有し、かつオキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択された 1 つまたは複数の置換基によって置換される 5 ~ 9 員の単環式または二環式環式基である。

40

【0149】

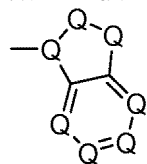
第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $(=S)$ 、オキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい



であり、式中各 Q は、3 つ以下の Q は $-N-$ または $-NH-$ であるという条件で、 $-N-$

50

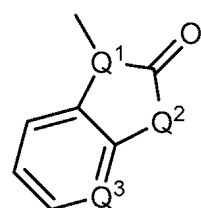
、 - NH - 、 - CH - 及び - CH₂ - から独立して選択される。第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、R^{1b} は、オキソ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい



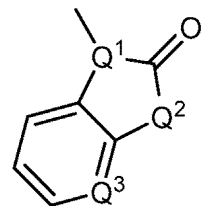
であり、式中各 Q は、3 つ以下の Q は - N - または - NH - であるという条件で、- N - 、 - NH - 、 - CH - 及び - CH₂ - から独立して選択される。

【0150】

第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、R^{1b} は、(= S)、オキソ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい



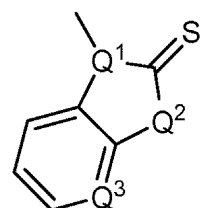
であり；式中 Q¹ は - C - または - N - であり；Q² は - CH₂ - 、 - NH - 、 - O - 、または - S - であり；及び Q³ は - CH - または - N - である。第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、R^{1b} は、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい



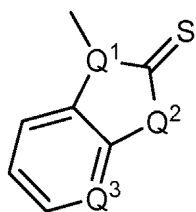
であり、式中 Q¹ は - C - または - N - であり；Q² は - CH₂ - 、 - NH - 、 - O - 、または - S - であり；及び Q³ は - CH - または - N - である。

【0151】

第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、R^{1b} は、(= S)、オキソ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい



であり；式中 Q¹ は - C - または - N - であり；Q² は - CH₂ - 、 - NH - 、 - O - 、または - S - であり；及び Q³ は - CH - または - N - である。第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、R^{1b} は、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい



であり、式中 Q^1 は - C - または - N - であり； Q^2 は - CH_2 - 、 - NH - 、 - O - 、または - S - であり；及び Q^3 は - CH - または - N - である。

【 0 1 5 2 】

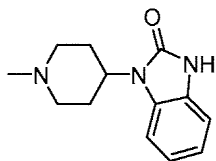
第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、OH、または $C_1 - C_4$ アルキルで置換される。 10

【 0 1 5 3 】

第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、オキソで置換され、かつハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい 9 員の二環式環式基である。

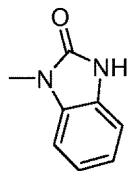
【 0 1 5 4 】

第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は

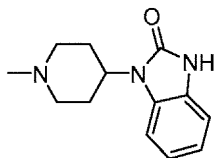


20

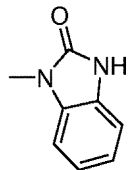
であり、式中



は、(= S)、オキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい。第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は 30

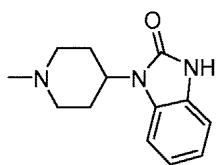


であり、式中

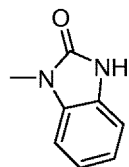


40

は、オキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい。第 1 または第 2 の態様のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は



であり；式中



10

は、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択で置換されてもよい。

【0155】

第 3 の態様では、環 C は

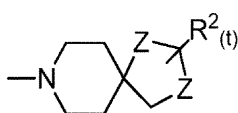


20

である。

【0156】

第 3 の態様のいくつかの実施形態では、環 C は



であり、式中各 Z は独立して CH_2 、NH，または O であり；t は 1 または 2 であり、少なくとも 1 つの R^2 はオキソである。

【0157】

第 3 の態様のいくつかの実施形態では、t は 2 であり、2 つの R^2 は、オキソ及びフェニルであり、これは、フッ素、1 つがフッ素である 1 ~ 3 個のハロゲンまたは 2 ~ 3 個のハロゲンで任意選択で置換されてもよい。

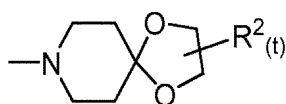
30

【0158】

第 3 の態様のいくつかの実施形態では、1 つの Z は O であり及び 1 つの Z は $-CH_2-$ であり；t は 2 であり及び両方の R^2 はハロゲンである。

【0159】

第 3 の態様のいくつかの実施形態では、X は $-CR^X-$ であり及び環 C は



40

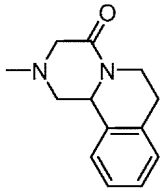
である。

【0160】

第 4 の態様では、環 C は、1 ~ 4 個の R^3 で任意選択で置換されてもよい縮合三環式環式基である。

【0161】

第 4 の態様いくつかの実施形態では、環 C は、1 ~ 4 個の R^3 で任意選択で置換されてもよい



である。

【0162】

本明細書の任意の態様または実施形態に記載の治療有効量の化合物；薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤またはそれらの混合物を含む医薬組成物も提供される。

【0163】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される第2の治療剤を含む：i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) 5-HT受容体アゴニスト、v) 5-HT受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA受容体アゴニスト、viii) NMDA受容体アンタゴニスト、ix) COX-2選択的阻害剤、x) NK1アンタゴニストを含むニューロキニン受容体アンタゴニスト、xi) 非ステロイド性抗炎症薬、xii) 選択的セロトニン再取込阻害剤、xiii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、xiv) 三環系抗うつ薬、xv) ノルエピネフリンモジュレーター、xvi) 5-リポキシゲナーゼ阻害剤、xvii) カンナビノイド受容体アゴニスト、xviii) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤、ixx) - アドレナリン受容体アゴニスト、x) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、xxi) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、xxii) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、xxiii) ステロイド、xxiv) CGRPアンタゴニスト、xxv) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) アゴニスト、及びxxvi) アセトアミノフェン。

【0164】

その必要のある患者に、治療有効量または予防有効量の本開示の化合物を投与することを含む、疼痛を治療または防止する方法も提供される。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、急性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、及び周術期疼痛（例えば、手術後）を含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、以下からなる群から選択される第2の治療剤を投与することをさらに含む：i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) 5-HT受容体アゴニスト、v) 5-HT受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA受容体アゴニスト、viii) NMDA受容体アンタゴニスト、ix) COX-2選択的阻害剤、x) NK1アンタゴニストを含むニューロキニン受容体アンタゴニスト、xi) 非ステロイド性抗炎症薬、xii) 選択的セロトニン再取込阻害剤、xiii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、xiv) 三環系抗うつ薬、xv) 抗てんかん薬、xvi) 5-リポキシゲナーゼ阻害剤、xvii) カンナビノイド受容体アゴニスト、xviii) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤 (FAAH)、ixx) - アドレナリン受容体アゴニスト、xx) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、xxi) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、xxii) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、xxiii) ステロイド、xxiv) CGRPアンタゴニスト、xxv) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) アゴニスト、及びxxvi) アセトアミノフェン。

【0165】

いくつかの実施形態では、5-HT受容体アゴニストは、5-HT_{1B}受容体アゴニストまたは5-HT_{1D}受容体アゴニストである。いくつかの実施形態では、5-HT受容体アゴニストはトリプタンある。いくつかの実施形態では、トリプタンはスマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、またはフロバトリプタンある。

【0166】

いくつかの実施形態では、オピオイド受容体アゴニストは、モルヒネ、コデイン、オキシモルホン、ペンタゾシン、フェンタニル、スフェンタニル、トラマドール、メペリジン、メタドン、またはエトルフィンである。

【0167】

いくつかの実施形態では、NSAIDは、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、メロキシカム、またはジクロフェナクである。

【0168】

いくつかの実施形態では、COX-2阻害剤はセレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブである。

【0169】

その必要のある患者に、治療有効量または予防有効量の本開示の化合物を投与する段階を含む、外科手技の前、際中、または後の疼痛の治療または防止方法も提供される。

【0170】

III. 医薬組成物

開示された化合物を含む医薬組成物も提供される。第1の実施形態では、医薬組成物はさらに、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤またはビヒクル、及び任意選択で他の治療及び/または予防的成分を含む。そのような賦形剤は、当業者に公知である。薬学的に許容される賦形剤及び塩の詳細な議論は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)で利用可能である。組成物は、経口で、粘膜に、非経口で、局所にて、経皮、鼻腔内に、静脈内にまたは吸入により、投与され得る。

【0171】

意図された投与のモードに応じて、医薬組成物は、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、カプセル剤、粉末、液体、懸濁液、クリーム、軟膏、ローションなどの固体、半固体または液体剤形の形態で、好ましくは正確な用量の単一投与に適した単位剤形で、あり得る。組成物は、薬学的に許容される単体との組合せで有効量の選択される薬剤を含むであろうが、さらに、他の薬剤、アジュバント、希釈剤、緩衝剤などを含み得る。

【0172】

医薬組成物は、異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、または、1つまたは複数の薬学的に許容される担体及び任意選択で他の治療及び/または予防成分とともに、その薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む。

【0173】

固体組成物については、従来の非毒性固体担体としては、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

【0174】

経口投与については、組成物は、一般的に、錠剤、カプセル、ソフトジェルカプセル非水溶液、懸濁液またはシロップの形を取る。錠剤及びカプセルは好ましい経口投与剤形である。経口用の錠剤及びカプセルは、一般に、ラクトース及びトウモロコシデンプンなどの1つまたは複数の一般的に使用される担体を含むであろう。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に添加される。液体懸濁液が使用される場合、活性剤は、乳化剤及び懸濁剤と組合せることができる。所望の場合、香料、着色剤及び/または甘味剤も同様に添加することができる。本明細書で経口製剤に組み込むための他の任意選択の成分としては、防腐剤、懸濁化剤、増粘剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0175】

非経口投与には、関節内、膀胱内、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、眼内、硝子体内、髄腔内及び皮下投与が含まれる。非経口投与用組成物には、意図される受容者の生理学的液体と製剤を等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌、及び溶質を含有し得る、水性及び非水性の等張滅菌注射溶液、ならびに、懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、及び防腐剤

10

20

30

40

50

を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁液が含まれる。

【0176】

本発明の化合物の別のモードの投与は、局所無痛法に使用するためのものである。硬膜外鎮痛と脊髄鎮痛は、一般的に、陣痛、外科手技及び診断的処置の間に疼痛の軽減を与える技術を採用している。硬膜外麻酔は、硬膜外腔への注射によって投与することができ、または、留置カテーテルを硬膜外腔に向けることができ、患者は、本発明の化合物の連続注入または複数回の注射を受ける。投与は、硬膜外鎮痛と脊髄鎮痛の併用も包含し得る。さらに、投与は神経叢ブロックを生成するために、創傷浸潤または創傷注射を含み得る。

【0177】

投与の局所、吸入及び経皮経路のための組成物には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ゲル、ローション、溶液、パッチ及び吸入剤が含まれる。軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、開示された組成物に加えて、動物及び植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。開示された化合物の乾燥粉末製剤またはエアロゾル製剤は、肺送達に有用である。

【0178】

粉末、エアロゾル及びスプレーは、開示された化合物に加えてラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤、含有することができる。スプレーは、さらに、ブタン及びプロパンなどのクロロフルオロ炭化水素及び揮発性非置換炭化水素などの通常の噴射剤を含有することができる。経皮パッチは、身体への開示された化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤は、皮膚を横切る化合物のフラックスを増大させるのにも使用することができる。そのようなフラックスの速度は、速度制御膜を設けるか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかによって制御することができる。

【0179】

眼科用製剤、眼軟膏、粉末、溶液なども、本開示の範囲内であると考えられる。眼科投与のための製剤は、一般的に、滅菌水溶液として目と適合するように製剤化されている。眼への直接適用を意図した眼科用製剤は、目と適合するpH及び等張性を有するように、処方される。例えばpH範囲は、4～9であり、より好ましくは5.5～8.5、最も好ましくは7～8である。溶液中の1つまたは複数の開示された化合物の浸透圧は、キログラム当たり200～350ミリオスモル(mOsm/kg)、または250～330mOsm/kgである。非イオン性浸透圧調節剤の使用が好ましい。例としては、プロピレングリコール、グリセロール、キシリトールまたはそれらの組合せが挙げられる。ホウ酸は、眼科用製剤中の浸透圧調整剤としても利用することができる。ホウ酸は、利用される場合、イオン性及び非イオン性種の混合物として組成物中に存在する。眼科用製剤は、界面活性剤、カルボキシメチルセルロースなどの粘性改質剤、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどの様々なタイプの医薬賦形剤を、そのような賦形剤は非イオン性であるという条件で、含有することができる。塩化ベンザルコニウム、ポリクオタニウム-1またはEDTAなどの1つまたは複数の従来の抗菌性保存剤が、眼科用製剤中に存在することができる。全体的な組成物は、USP/FDA/ISO保存効力要件を満たすのに十分な抗菌活性を含むことができる。眼科用製剤は、単回または複数回用量のパッケージングで製造することができる。

【0180】

医薬組成物は、薬学及び薬物送達の技術分野で周知の任意の方法によって調製することができる。一般に、組成物を調製する方法は、1つまたは複数の補助成分を含有する担体と活性成分を会合させるステップを含む。医薬組成物は、典型的には、活性成分を液体担体もしくは微粉固体担体または両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて、生

10

20

30

40

50

成物を所望の製剤に成形することによって調製される。

【0181】

IV. 疼痛の治療方法

(1) 急性、慢性、内臓の炎症性及び／または神経因性疼痛症候群；(2) 外傷性神経損傷、神経圧迫もしくは絞扼、急性ヘルペス及びヘルペス後神経痛、三叉神経痛、線維筋痛、糖尿病性神経障害、癌及び／または化学療法に起因するか、または関連する疼痛；(3) 腰の疼痛；(4) 幻肢疼痛；(5) 変形性関節症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、痛風、神経障害性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、他の脊椎関節症、結晶性関節症または全身性エリテマトーデス(SLE)を含む炎症性疾患に起因する疼痛；(6) 頭痛疼痛、片頭痛疼痛及び群発頭痛疼痛；(7) HIV- 及びHIV治療誘導性神経障害、慢性骨盤疼痛、神経腫疼痛、複合性局所疼痛症候群；または(8) 脳卒中または神経外傷、が含まれる。

10

【0182】

本発明の化合物は、外科的、診断的及び治療的処置を含む手術及びインターベンション処置における、様々な急性及び／または慢性疼痛を予防、低減または阻害するのに用途を有する。インターベンション処置は、切開；穿刺；体腔内への進入；またはイオン化、電磁的または音響エネルギーの使用を含む診断または治療に使用される任意の処置として定義される。

【0183】

いくつかの実施形態では、化合物は周術期に投与され、これは術中を含み得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、周術期にまたは術後に、及び術内に投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、当業者に公知の技術により、外科的、診断的または治療的処置の部位に投与される。いくつかの実施形態では、手術後の疼痛は、本発明の方法によって治療される。

20

【0184】

一般に疼痛の治療方法は、それを必要とする被験者に本発明の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、疼痛の治療方法は、被験者におけるTRPA1(SEQ ID NO: 1)またはその変異体(例えば、SEQ ID NO: 2~7から選択される変異体)の活性を調節することを含む。TRPA1の活性を調節することはTRPA1を活性化するかまたはTRPA1を阻害することを含むことができる。いくつかの実施形態では、疼痛の治療方法は、被験者に本発明の化合物を投与し、該被験者におけるTRPA1(SEQ ID NO: 1)の活性を調節することを含む。いくつかの実施形態では、疼痛の治療方法は、被験者に本発明の化合物を投与し、被験者におけるTRPA1(SEQ ID NO: 1)の活性を阻害することを含む。

30

【0185】

いくつかの実施形態では、疼痛の治療は、開示された化合物及び1つまたは複数の以下の分類から選択される第2の化合物を投与することを含む：i) オピオイド受容体アゴニスト、ii) オピオイド受容体アンタゴニスト、iii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、iv) セロトニン5-HT受容体アゴニスト、v) 5-HT受容体アンタゴニスト、vi) ナトリウムチャネルアンタゴニスト、vii) NMDA受容体アゴニスト、viii) NMDA受容体アンタゴニスト、ix) COX-2選択的阻害剤、x) NK1アンタゴニストを含むニューロキニン受容体アンタゴニスト、xi) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、xii) 選択的セロトニン再取込阻害剤、xiii) 選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込阻害剤、xiv) 三環系抗うつ薬、xv) ノルエピネフリンモジュレーター、xvi) 5-リボキシゲナーゼ阻害剤、xvii) カンナビノイド受容体アゴニスト、xviii) 脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤、ixx) - アドレナリン受容体アゴニスト、x) プロスタノイド受容体アンタゴニスト、xxi) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、xxii) ヒスタミン受容体アンタゴニスト、xxiii) ステロイド、xxiv) CGRPアンタゴニスト、xxv) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)アゴニスト、及びxxvi) アセトアミノフェン。

40

50

【0186】

5-HT受容体アゴニストの例としては、5-HT_{1B}受容体アゴニスト及び5-HT_{1D}受容体アゴニストが挙げられる。5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体アゴニストの例としては、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、及びフロバトリプタンなどのトリプタンが挙げられる。オピオイド受容体アゴニストの例としては、モルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ナルブフィン、フェンタニル、スフェンタニル、トラマドール、メペリジン、メタドン、及びエトルフィンが挙げられる。NSAIDの例としては、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、インドメタシン、エトドラク、ジフルニサル、ケトロラク、ナブメトン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、及びジクロフェナクが挙げられる。COX-2阻害剤の例としては、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブが挙げられる。PPARアゴニストの例としては、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン及びトログリタゾンをそれらの例として含むチアゾリジンジオンなどのPPAR-サブタイプが挙げられる。有用なPPARアゴニストは、PPAR-サブタイプのアゴニストも含む。ナトリウムチャンネルアンタゴニストの例としては、リドカイン、ブピバカイン、エチドカイン、ロピバカイン、メピバカイン、プロカイン、2-クロロ、プラモキシン、プリロカイン、プロパラカイン及びテトラカインが挙げられる。

10

【0187】

いくつかの実施形態では、疼痛の治療方法は、鎮痛剤、抗うつ薬、抗不安薬、制吐薬、抗てんかん薬及び抗痙攣薬の投与を更に含む。

20

【0188】

化合物は、本発明の方法において、任意の適切な用量で投与され得る。一般に、本発明の化合物は、被験者の体重のキログラムあたり約0.01ミリグラム～約100ミリグラムの範囲の用量（すなわち、約0.01～100mg/kg）で投与される。化合物の用量は、例えば、約0.01～100mg/kg、または約0.5～50mg/kg、または約1～25mg/kg、または約2～10mg/kgであることができる。化合物の用量は、約0.01、0.05、0.1、0.25、0.50、0.75、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、85、90、95、または100mg/kgであることができる。用量は、使用される特定の化合物、患者の要件、治療される疼痛のタイプ及び重症度、ならびに投与される特定の製剤に応じて変えることができる。一般的に、患者に投与される用量は、患者において有益な治療応答をもたらすのに十分である。用量のサイズは、特定の患者における薬剤の投与に付随する任意の有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定される。特定の状況に対する適切な投薬量の決定は、典型的な医師のスキルの範囲内にある。総用量は、疼痛を治療するのに適切な時間期間にわたって、部分に分割して投与することができる。

30

【0189】

いくつかの実施形態では、本発明は、医薬における使用のために本明細書の実施形態の1つに記載されるように、化合物または製剤を記載する。いくつかの実施形態では、本発明は、疼痛の治療のための（例えば、本明細書の方法の実施形態に記載される疾患の一つのための）医薬の製造について本明細書の実施形態1つに記載されるように、化合物または製剤の使用を記載する。

40

【0190】

本発明の化合物は、本明細書に記載の医薬組成物の任意のものを使用して投与することができる。当業者は、組成物のタイプ及び投与の経路は、部分的には、治療される疼痛のタイプ及び重篤度などの要因に依存することを認識するであろう。いくつかの実施形態では、急性疼痛は、本発明の化合物の溶液または懸濁液の注射剤によって治療される。特定の他の実施形態では、慢性疼痛は、錠剤、丸剤、またはカプセルなどの形態の本発明の化

50

化合物の経口投与によって治療される。

【0191】

本発明の化合物の投与は、治療される疼痛のタイプ、その重症度、及び患者の全体的な状態に依存して変化する時間期間に対して行うことができる。投与は、例えば、時間毎、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間毎、もしくは12時間毎を含む1日2回、またはその任意の介在間隔、で行うことができる。投与は、1日に1回、または36時間もしくは48時間毎に1回、または他の間隔で行うことができる。治療後、患者は、彼または彼女の病態の変化について及び疼痛の軽減についてモニターされ得る。化合物の用量は、患者が特定の用量レベルに有意に応答しない場合には増加させることができ、または、疼痛の軽減または不存在が観察される場合、または許容できない副作用が特定の用量で見られる場合、用量は低減することができる。

10

【0192】

本発明の化合物の治療有効量を、投与間で少なくとも1時間、または6時間、または12時間、または24時間、または36時間、または48時間の間隔を含む治療レジメンで、被験者に投与することができる。投与は、少なくとも72、96、120、168、192、216、もしくは240時間、または数日の等量の間隔で行うことができる。投与レジメンは、2つ以上の異なる間隔のセットからなることができる。例えば、投与レジメンの最初の部分は、毎日複数回、毎日、1日おき、または3日毎に被験者に投与することができる。投与レジメンは、1日おきに、3日毎に、毎週、隔週、または毎月、被験者に投与することで開始することができる。投与レジメンの最初の部分は、例えば、7、14、21、または30日など、30日までの間、投与することができる。毎週、14日毎に、または毎月投与される、異なる間隔の投与を有する投与レジメンのその後の第2の部分は、任意選択で、4、6、8、12、16、26、32、40、52、63、68、78、または104週などの2年以上までの4週間継続し、続けることができる。疼痛が患者において弱まるかまたは一般的に改善する場合、用量は維持されるか、または最大量よりも低く保つことができる。疼痛が再発する場合、最初の投与レジメンを改善が見られるまでに再開することができ、第2の投与レジメンを再度実行することができる。このサイクルは、必要に応じて複数回繰り返すことができる。

20

【0193】

インビボ試験のための動物疼痛モデル

30

動物モデルは、疼痛のメカニズムの理解及びその最適な管理のための効果的な治療の開発に有用である。多数の疼痛モデルは、多様な病因を有する臨床疼痛病態をシミュレートするために開発されている。これらのモデルの開発は、急性及び慢性疼痛ならびに基本的な周辺のメカニズムを理解するのに大いに貢献してきた。これは、急性及び慢性疼痛モデルにおけるTRPA1の役割を含む。これらの動物疼痛モデルに基づいて、研究は、疼痛管理のための新たな治療薬の開発をもたらし、及びこれらの動物モデルを用いて得られた前臨床データは、臨床試験における効果的な疼痛管理に順次翻訳されている。それぞれの動物モデルは、特定の 방법으로作成されている。それぞれ異なるモデルからのデータは、特定の疼痛モデルの状況において解釈される。

【0194】

40

疼痛モデルのデータ解析

化合物は、急性、炎症性、神経因性疼痛及び周術期（例えば、手術後）疼痛を評価するために、十分に特徴づけられたインビボモデルで評価される。動物を無作為に各治療グループに割当てて。結果は、平均 + S.E.M.として提示される。各ラットまたはマウスについて、 $(\text{投与前} - \text{投与後}) / (\text{損傷前} - \text{投与前}) \times 100$ としてパーセント軽減が計算される。100%は、非損傷の値に相当する痛覚過敏またはアロディニアの完全軽減に相当し、0%は、損傷後のベースラインと異なる値に相当する。必要に応じて、結果は、一元配置ANOVA試験または二元配置ANOVA（用量及び投与後の時間に対し）試験のいずれかを使用し、続いて多重比較のためのBonferroni事後検定（Prism, Graph Pad, San Diego, CA）により、解析される。ED

50

50 は、50%の効果(100%の効果は、損傷の非存在下におけるベースライン値への回復に相当する)に相当する用量として計算される。一般的には、実験グループと対照グループはグループあたり少なくとも6匹の動物を含む。

【実施例】

【0195】

V. 実施例

実施例1. 本発明の化合物の合成

分析用TLCを、Merckシリカゲル60 F₂₅₄アルミニウムバックプレート上で行った。化合物は、UV光によって可視化し及び/またはI₂または過マンガン酸カリウム溶液のいずれかで染色し、続いて加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィーをシリカゲル上で行った。¹H-NMRスペクトルを、BBO(広帯域観察)及びBBFO(広帯域フッ素観察)プローブを有するBruker Avance-400 MHz分光計で記録した。化学シフト()は、内部標準としてテトラメチルシランを参照して百万分率(ppm)低磁場で表される。分裂パターンは、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、m(マルチプレット)及びbr s(ブロードシングレット)として指定される。カップリング定数(J)はヘルツ(Hz)で与えられる。LCMS分析を、Electrospray Ionisation(ESI)技法を使用して、Acquity BEH C-18カラム(2.10×100mm、1.70µm)またはAcquity HSS-T3(2.1×100mm、1.8µm)のいずれかで行った。

【0196】

以下の溶媒、試薬または科学的な用語は、それらの略語で呼ばれ得る：

TLC	薄層クロマトグラフィー	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
DCM	ジクロロメタン	
THF	テトラヒドロフラン	
MeOH	メタノール	
EtOH	エタノール	
IPA	イソプロパノール	
EtOAc	酢酸エチル	30
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
DMF	N、N-ジメチルホルムアミド	
TEA/Et ₃ N	トリエチルアミン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニッヒ塩基)	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
HATU	N、N、N、N-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
AcOH	酢酸	
TFA	トリフルオロ酢酸	
mL	ミリリットル	40
mmol	ミリモル	
h	時間	
min	分	
g	グラム	
mg	ミリグラム	
µL	マイクロリットル	
M	モル濃度	
µM	マイクロモル濃度	
µm	マイクロメートルまたはミクロン	
N	規定濃度	50

e q 当量
 r t または R T 室温、周囲温度、約 27
 M S 質量分析
 H z ヘルツ

【0197】

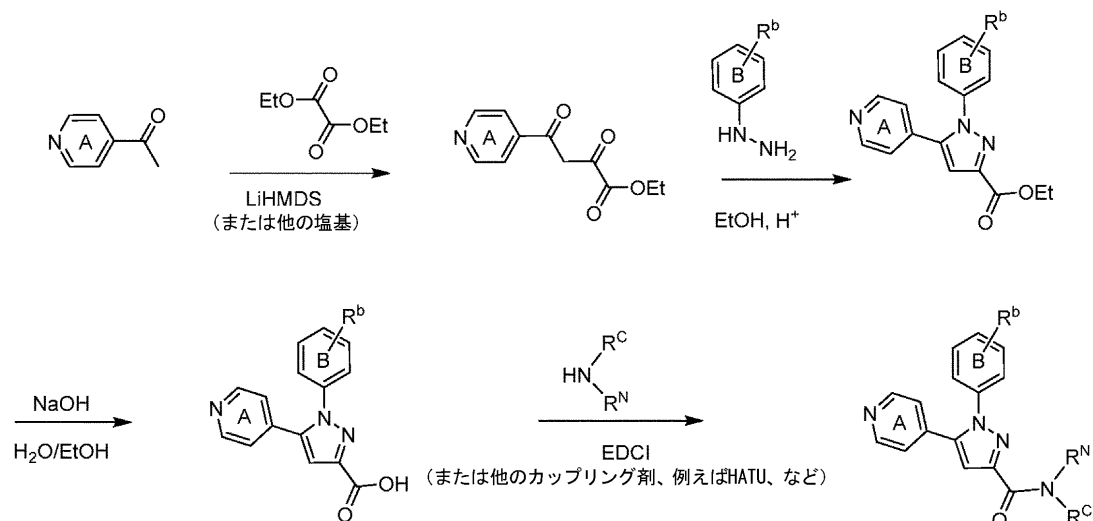
以下のスキームにおいて、同じ番号付けした化合物は、必ずしも同じではない。番号付けは、各スキームで再び開始する。

【0198】

開示された化合物は、以下の一般的スキーム A によって製造することができる。

スキーム A

10



20

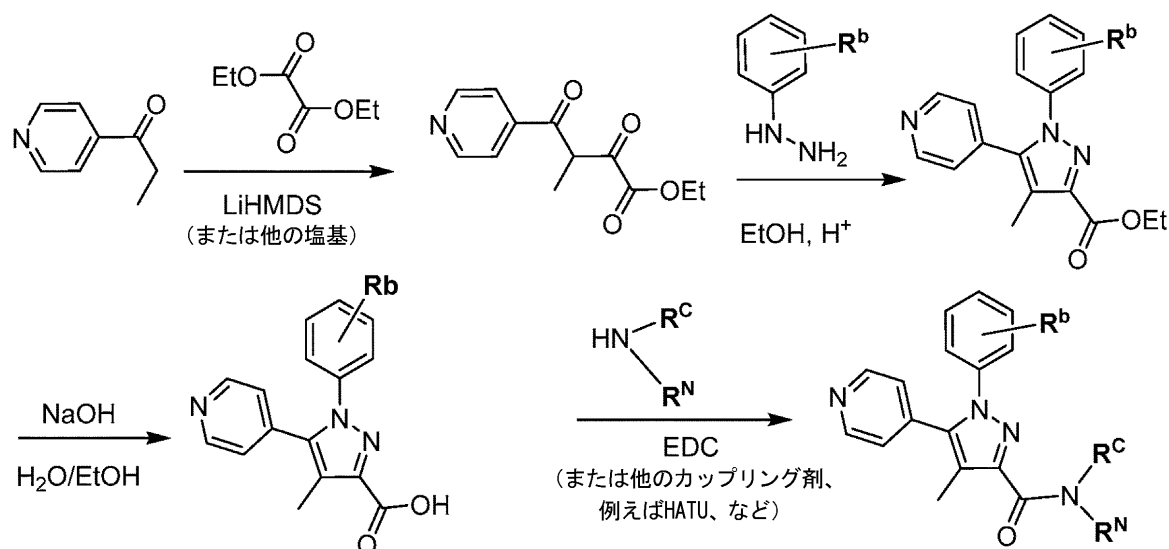
J. Finn et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 2231–2234

【0199】

このスキームは、様々な出発物質を所望の環または -N(R^N)(R^C) を与えるものと置換えることにより、開示された化合物の様々な環 A 及び B ならびに環 C または -N(R^N)(R^C) を与えるように修飾され得る。A の代りに以下のスキーム A-1 を使用して、ここに示されているようにピラゾールの 4 位に置換基 (-CH₃ など) を有する組成物を、製造することができる。

30

スキーム A-1



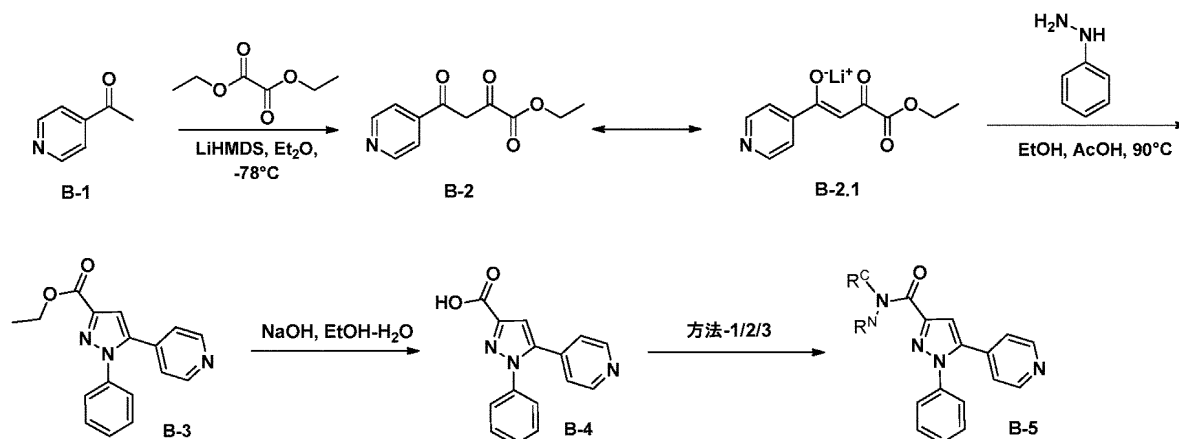
40

【0200】

50

一実施形態では、化合物はスキーム B に従って調製することができる。

スキーム B



【0201】

エチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ブタノエート (B - 2) の調製 : ジエチルエーテル (160 mL) 中の 4 - acetylピリジンの溶液 (10.0 g、82.55 mmol) を -78 に冷却し、続いて LiHMDS (15.16 g、90.80 mmol) を加えた。得られた反応混合物を -78 で 45 分間攪拌し、続いて約 30 分間でシュウ酸ジエチルを滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC 及び MS モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過し、オフホワイトの固体 (18.0 g、98%) として所望の生成物を得て、これを精製することなく次のステップに進めた。

【0202】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.66 (d, $J=4.80$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=5.20$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.15 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.25 (t, $J=7.20$ Hz, 3H)

【0203】

エチル 1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (B - 3) の調製 : EtOH (500 mL) 中のエチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ブタノエート B - 2 (18 g、81.45 mmol) の溶液中に、フェニルヒドラジン塩酸塩 (9.68 g、89.59 mmol) 及び酢酸 (140.0 mL) を加えた。得られた反応混合物を 90 で 3 ~ 4 時間攪拌した。反応完了 (TLC モニタリング) 後、溶媒を蒸発させ、残渣を直接シリカゲル上で精製して (100 ~ 200 メッシュ、10% EtOAc - ヘキサン)、所望の生成物 (8.0 g、33%) を得た。

【0204】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.55 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.35 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.32 (t, $J=7.20$ Hz, 3H)

【0205】

1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (B - 4) の調製 : EtOH (110 mL) 中のエチル 1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 B - 3 (5.50 g、18.77 mmol) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (5.50 mL の H_2O に溶解した 2.25 g) を滴下した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、続いて EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1N の HCl を加えて水層の pH を約 4 ~ 5 に調整し、続いて EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合せた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し

、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として所望の生成物（3.0 g、61%）を得た。

【0206】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.11 (br s, 1H), 8.55 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H) 及び 7.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H)

【0207】

ピリジニル環 A 及びフェニル環 B を有する最終化合物の調製

方法 1: DMF (2.0 mL) 中の 1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 4 (0.10 g、0.38 mmol、1.0 当量) の氷冷溶液に、DIPEA (0.145 g、1.13 mmol、3.0 当量) 及び HATU (0.214 g、0.56 mmol、1.50 当量) を加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下で 0 で 15 分間攪拌し、続いてそれぞれのアミン (2.0 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 4~6 時間攪拌した。反応完了 (TLC モニタリング) 後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈し、続いて EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲル (100~200 メッシュ、1~5% MeOH-DCM) で精製し、一般に良好から優れた収率 (18~96%) で、所望の生成物を得た。個々の収率及び溶媒系を表 1 に示す。化合物 14、31、38 及び 39 を、表 1 に開示された溶媒で残渣を滴定することによる検査後に直接得た。化合物 40 は、溶媒系 5% MeOH-DCM を使用して分取 TLC によって精製した。

【0208】

方法 2: DMA (5 mL) 中の 1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 4 の氷冷溶液 (0.10 g、0.38 mmol、1.0 当量) に、メタンスルホニルクロリド (0.129 g、1.13 mmol、3.0 当量) 及び 2,6-ルチジン (0.12 g、1.13 mmol、3.0 当量) を滴下して加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下で 0 で 15 分間攪拌し、続いてそれぞれのアミン (1.30 当量) を加え、次いで 50 で 6 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、次いで溶液を室温まで冷却し、氷冷水 (25~50 mL) で希釈し、続いて EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層を、ブラインで洗浄し無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲル (100~200 メッシュ、1~2% MeOH-DCM) で精製し、中程度の収率 (21~54%) で所望の生成物を得た。個々の収率及び化合物が溶出された溶媒系を、表 1 に示す。

【0209】

方法 3: 1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 4 (0.10 g、0.38 mmol、1.0 当量) と SOCl_2 (0.15 g、1.13 mmol、3.0 当量) の混合物を、2 時間 90 に加熱した。反応終了 (それを Me エステルに変換するために MeOH を添加することによる TLC モニタリング) 後、反応混合物を減圧下で濃縮した。一方、別の RB フラスコ中で、THF (5 mL) 中の対応するアミンの氷冷溶液 (酸に対して 1.50 当量) に、NaH (酸に対して 1.50 当量またはアミンに対して 1.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いて THF 中で上記のように生成された酸塩化物の溶液を加えた。得られた反応混合物を室温で 5~6 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲル (100~200 メッシュ、2~5% MeOH-DCM) で精製し、中程度の収率 (10~15%) で所望の生成物を得た。個々の収率及び化合物溶出された溶媒系を表 1 に提供する。

【0210】

分析機器の詳細: $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを、Bruker 400 MHz 分光計で取得し、一方 LCMS 分析を、Electrospray Ionization (ES

10

20

30

40

50

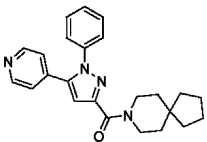
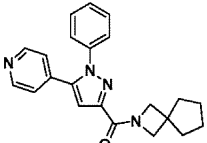
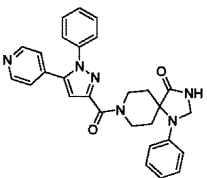
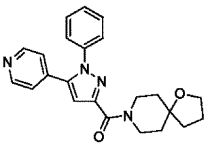
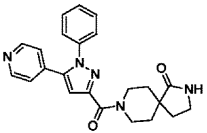
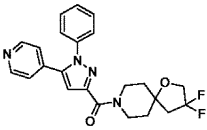
I) 技法 (製造: Waters) を使用して、Acquity C-18 カラム (2.1 mm x 100 mm, 1.70 μ m) で行った。化学シフト () は、内部標準としてテトラメチルシランを参照して百万分率 (ppm) 低磁場で表される。分裂パターンは、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット) 及び br s (ブロードシングレット) として指定される。カップリング定数 (J) はヘルツ (Hz) で与えられる。

【0211】

表1は、最終化合物を合成した方法を含む、最終的な化合物の集計データを示す。以下の化合物を調製する (方法1、2または3を介して) のに使用されるアミンは市販されているか、または当業者により合成され得る。

10

(表1) 本開示の実施例化合物

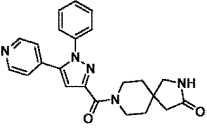
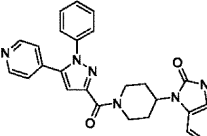
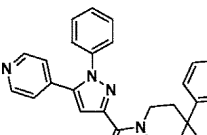
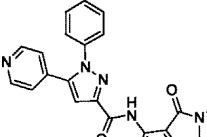
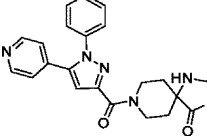
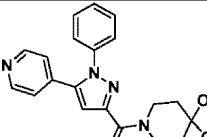
化合物 ID	構造	方法	収率	精製技法	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz)
4		1	36%	カラム クロマト グラフィー (2% MeOH-DCM)	387.21 (M+H) ⁺ , 97.49%	8.50 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 1.67 (m, 4H) 及び 1.55- 1.60 (m, 8H)
6		1	26%	カラム クロマト グラフィー (1-2% MeOH-DCM)	359.20 (M+H) ⁺ , 96.08%	8.55 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.78 (br s, 4H) 及び 1.57 (br s, 4H)
8		1	39%	カラム クロマト グラフィー (2-5% MeOH-DCM)	479.23 (M+H) ⁺ , 97.60%	8.84 (br s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 5H), 6.75 (m, 3H), 4.56-4.61 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.55 (m, 2H) 及び 1.75 (m, 2H)
12		1	43%	カラム クロマト グラフィー (1-2% MeOH-DCM)	389.22 (M+H) ⁺ , 93.94%	8.55 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.69 (m, 2H) 及び 1.59 (m, 4H)
13		1	35%	カラム クロマト グラフィー (2-5% MeOH-DCM)	402.23 (M+H) ⁺ , 96.39%	8.55 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.63 (br s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H) 及び 1.40-1.48 (m, 2H)
16		1	20%	カラム クロマト グラフィー (2% MeOH-DCM)	425.19 (M+H) ⁺ , 97.81%	8.55 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.93-4.14 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.38 (m, 2H) 及び 1.76 (m, 4H)

10

20

30

40

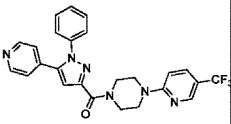
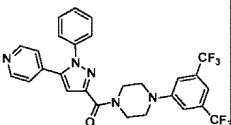
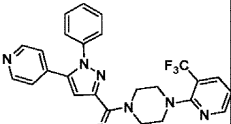
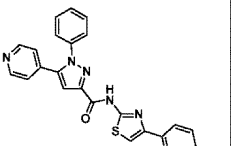
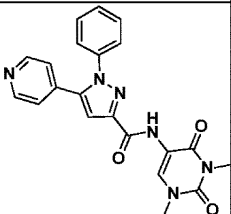
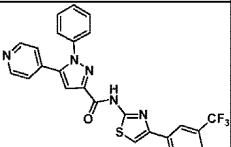
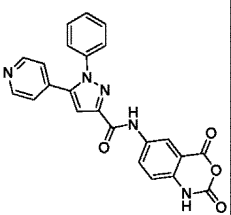
化合物 ID	構造	方法	収率	精製技法	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz)
18		1	96%	カラム クロマト グラフィー (2-5% MeOH-DCM)	402.20 (M+H) ⁺ , 97.0%	8.55 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 2.13 (br s, 2H) 及び 1.59 (br s, 4H)
25		1	61%	カラム クロマト グラフィー (2-5% MeOH-DCM)	465.22 (M+H) ⁺ , 95.79%	10.86 (br s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 4H), 6.96 (m, 3H), 4.70-4.84 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.31 (m, 2H) 及び 1.79 (m, 2H)
28		1	55%	カラム クロマト グラフィー (2% MeOH-DCM)	434.23 (M+H) ⁺ , 98.27%	8.61 (d, <i>J</i> = 5.60 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 2H), 7.31-7.50 (m, 8H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.25 (m, 2H) 及び 2.10 (m, 2H)
29		1	33%	カラム クロマト グラフィー (2-5% MeOH-DCM)	424.18 (M+H) ⁺ , 94.76%	10.91 (br s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.80 Hz, 2H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H) 及び 3.02 (s, 3H)
30		1	22%	カラム クロマト グラフィー (2-5% MeOH-DCM)	417.18 (M+H) ⁺ , 98.45%	8.54-8.67 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 4.47 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 1.84 (m, 2H) 及び 1.69 (m, 2H)
31		1	77%	n-ペンタンで 粉碎	391.19 (M+H) ⁺ , 98.18%	8.55 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.71 (m, 2H) 及び 1.69 (m, 4H)

10

20

30

40

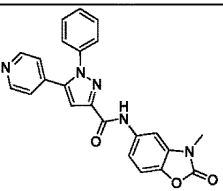
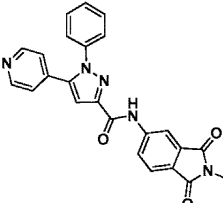
化合物 ID	構造	方法	収率	精製技法	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz)
32		1	24%	カラム クロマト グラフィー(2% MeOH-DCM)	479.22 (M+H) ⁺ , 99.12%	8.56 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.22- 7.25 (m, 3H), 6.99 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 4.11 (br s, 2H)及び3.72 (br s, 6H)
33		1	57%	カラム クロマト グラフィー(2% MeOH-DCM)	546.24 (M+H) ⁺ , 98.67%	8.56 (d, J= 3.60 Hz, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22- 7.25 (m, 3H), 4.17 (br s, 2H), 3.82 (br s, 2H)及び 3.46-3.49 (m, 4H)
34		1	50%	カラム クロマト グラフィー(2% MeOH-DCM)	479.22 (M+H) ⁺ , 92.47%	8.56 (m, 3H), 8.11 (d, J= 7.60 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H)及び3.25 (br s, 4H)
35		3	15%	カラム クロマト グラフィー(2-5% MeOH-DCM)	492.09 (M+H) ⁺ , 95.88%	12.70 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46- 7.52 (m, 5H)及び7.28 (d, J= 5.20 Hz, 2H)
36		1	88%	カラム クロマト グラフィー(2-5% MeOH-DCM)	403.16 (M+H) ⁺ , 98.74%	9.13 (s, 1H), 8.56 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)及び3.24 (s, 3H)
37		3	10%	カラム クロマト グラフィー(2-5% MeOH-DCM)	510.12 (M+H) ⁺ , 94.04%	12.67 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 8.34 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.46-7.65 (m, 7H)及び 7.27 (d, J= 5.20 Hz, 2H)
38		1	19%	ジエチル エーテル- MeOH(1:1)で粉砕	426.12 (M+H) ⁺ , 96.14%	11.71 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 8.57 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, J= 6.40 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, J= 5.20 Hz, 2H) 及び7.16 (d, J= 4.80 Hz, 1H)

10

20

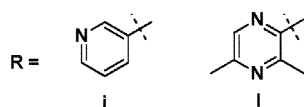
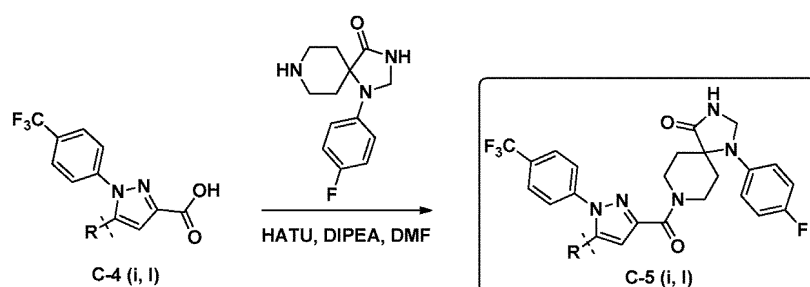
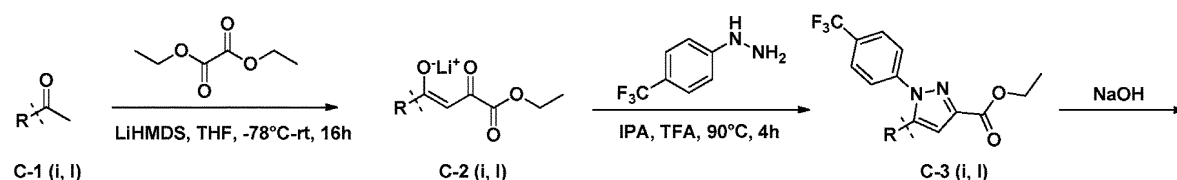
30

40

化合物 ID	構造	方法	収率	精製技法	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz)
39		1	70%	n-ペンタン及びジエチルエーテル(1:1)で粉砕	412.14 (M+H) ⁺ , 96.25%	10.37 (br s, 1H), 8.57 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 3H) 及び 3.33 (s, 3H)
40		1	44%	分取-TLC (5% MeOH-DCM)	424.11 (M+H) ⁺ , 99.70%	10.90 (br s, 1H), 8.57 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.42 (d, J= 1.20 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=それぞれ1.60 及び 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.27 (m, 2H) 及び 3.02 (s, 3H)

【 0 2 1 2 】

スキームC



【 0 2 1 3 】

化合物 C - 2 (i , l) の調製のための一般的手順：ジエチルエーテル中の化合物 C - 1 (i , l) (1 当量) の溶液を - 7 8 ° C に冷却し、続いて L i H M D S (1 . 1 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を - 7 8 ° C で 4 5 分間攪拌し、続いて約 3 0 分でシュウ酸ジエチル (1 . 2 0 当量) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応終了 (T L C 及び M S モニタリング) 後、次いで溶液を 0 ° C に冷却し、得られた沈殿物を濾過して、オフホワイト固体 C - 2 (i , l) として所望の生成物を得て、これを精製することなく次のステップに進めた。

【 0 2 1 4 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (C - 2 i) :

10

20

30

40

¹H-NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.13 (q, *J*= 6.8 Hz, 2H) 及び 1.23 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). MS: 220.12 (M-H)⁺

収率 : 88 %。

【 0 2 1 5 】

1 - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソブタ
- 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (C - 2 1) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.12 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H),
2.55 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) 及び 1.21 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H). MS: 249.09 (M-H)⁺

収率 : 96 %。

【 0 2 1 6 】

化合物 C - 3 (i , 1) の調製のための一般的手順 : I P A 中の化合物 C - 2 (i , 1)
(1 . 0 当量) の氷冷溶液に、(4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジン
(1 . 1 0 当量) 及び T F A (2 . 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温
め、次いで 90 で 4 ~ 5 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸
発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機層を、ブライン
で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル
(100 ~ 200 メッシュ、10 ~ 15 % E t O A c - ヘキサン) で精製し、所望の生成
物 C - 3 (i , 1) を得た。

【 0 2 1 7 】

エチル 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) -
1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (C - 3 i) : L C M S : 362 . 14 (
M + H) ⁺ , 90 . 26 %。収率 : 71 %。

【 0 2 1 8 】

エチル 5 - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチ
ル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (C - 3 1) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.44
(d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.99 (q, *J*= 7.20 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) 及び 1.15
(t, *J*= 7.2 Hz, 3H)

収率 : 26 %。

【 0 2 1 9 】

化合物 C - 4 (i , 1) の調製のための一般的手順 : E t O H 中の化合物 C - 3 (i ,
1) (1 . 0 当量) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (3 . 0 当量) の水溶液を滴下添加
した。得られた溶液を室温で 4 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒
を蒸発させ、残渣に H₂O を加え、続いて E t O A c (2 × 100 m L) で抽出した。有
機層を廃棄し、1 N の H C l を添加することにより水層の p H を約 6 に調整した。得られ
た沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて白色固体として所望の生成物 C - 4 (i , 1) を
得た。

【 0 2 2 0 】

5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H -
ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C - 4 i) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (dd, $J=1.6$ & 4.8 Hz respectively, 1H), 8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (m, 1H) 及び 7.11 (s, 1H). LCMS: 334.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 97.80%

収率 : 83%。

【0221】

5 - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C - 41) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 2.43 (s, 3H) 及び 2.26 (s, 3H). LCMS: 363.16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 97.35%

収率 : 67.50%。

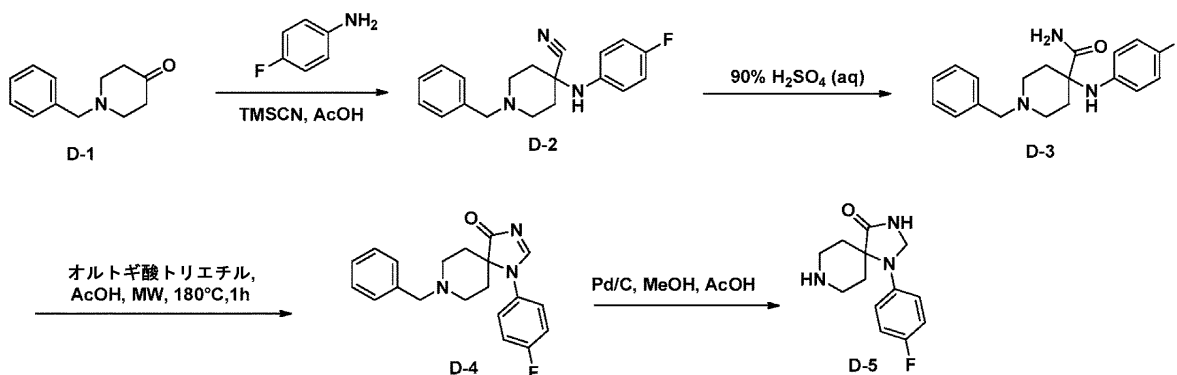
【0222】

最終化合物 C - 5 (i , l) の調製のための一般的手順 : DMF (2 . 0 mL) 中のカルボン酸 C - 4 (i , l) (1 . 0 当量) の氷冷溶液に DIPEA (3 . 0 当量) 及び HATU (1 . 5 0 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間撹拌し、続いて 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 2 0 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、氷冷水 (30 mL) で希釈し、続いて溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、溶媒系 3 ~ 5 % MeOH - DCM を使用して分取 TLC によって精製した。最後のステップは、50 ~ 100 mg 規模で実施した。

【0223】

いくつかの実施形態では、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 -オンは合成スキーム D に従って製造される。

スキーム D



【0224】

1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (D - 2) の調製 : 酢酸 (80 mL) 中の 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン D - 1 の氷冷溶液 (25 g , 132 . 10 mmol) に、4 - フルオロアニリン (14 . 0 mL 、 145 . 31 mmol) 及びシアン化トリメチルシリル (26 . 42 mL 、 198 . 15 mmol) を加えた。得られた反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し、5 . 0 N 水酸化ナトリウム溶液を使用して pH を約 10 に調整した。水性部分を DCM (3 x 250 mL) で抽出した。合せた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉砕し、

淡黄色固体として所望の生成物 D - 2 (3 0 g、7 5 %) を得た。

【 0 2 2 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.34 (m, 5H), 6.91-6.94 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (br s, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H) 及び 1.87-1.94 (m, 2H). LC-MS: 310.13 (M+H)⁺, 96.16%

【 0 2 2 6 】

1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの調製 (D - 3) : 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル D - 2 (3 0 g、9 7 . 0 6 mmol) の氷冷溶液に 9 0 % 硫酸水溶液 (1 5 0 mL) を加え、得られた反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し 5 . 0 N 水酸化ナトリウム溶液を使用して、pH を約 1 0 に調整した。水性部分を D C M (3 × 2 5 0 mL) で抽出した。合せた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉砕し、オフホワイトの固体として所望の生成物 D - 3 (2 7 g、8 7 %) を得た。

【 0 2 2 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.30 (m, 5H), 6.87-6.91 (m, 3H), 6.55-6.59 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H) 及び 1.86-1.89 (m, 2H). LCMS: 328.12 (M+H)⁺, 99.60%

【 0 2 2 8 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカンの - 2 - エン - 4 - オン (D - 4) の調製 : オルトギ酸トリエチル (3 . 2 0 mL) 中の 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 . 5 0 g、7 . 6 3 mmol) 及び A c O H (1 . 2 0 mL) の溶液を、密閉管中で 3 0 分間 1 8 0 にマイクロ波を照射した。反応混合物を水で希釈し、E t O A c (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (1 0 0 - 2 0 0 M、4 % M e O H - D C M) 上で精製し、淡黄色固体として所望の生成物 D - 4 (1 . 2 0 g、6 0 %) を得た。L C M S : 3 3 8 . 2 2 (M + H) ⁺, 8 2 . 2 2 % .

【 0 2 2 9 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (D - 5) の調製 : M e O H (1 6 mL) 及び A c O H (0 . 4 0 mL) 中の 8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - エン - 4 - オン (1 . 3 0 g、3 . 8 5 mmol) の溶液に、1 0 % P d - C (0 . 3 4 g) を加え、得られた溶液を周囲温度で 1 6 時間水素雰囲気 (1 気圧) 下で撹拌した。反応混合物を C e l i t e (商標) 床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮してオフホワイトの固体として所望の生成物 D - 5 (0 . 9 5 g、9 9 %) を得て、これをさらに精製せず次のステップにそのまま使用した。L C M S : 2 5 0 . 1 3 (M + H) ⁺, 8 1 . 1 9 % .

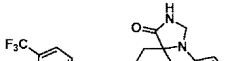
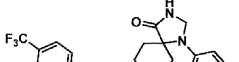
【 0 2 3 0 】

スキーム D は、フェニル環上の 4 位以外の位置に置換基を与えるだけでなく、フッ素以外の置換基を与えるように修飾され得る。

【 0 2 3 1 】

表 2 は、スキーム C 及び D に従って作製された化合物の個々の化合物の収率を示す。

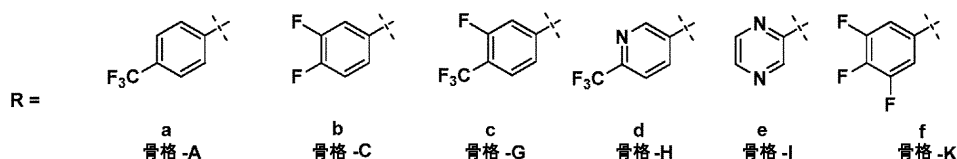
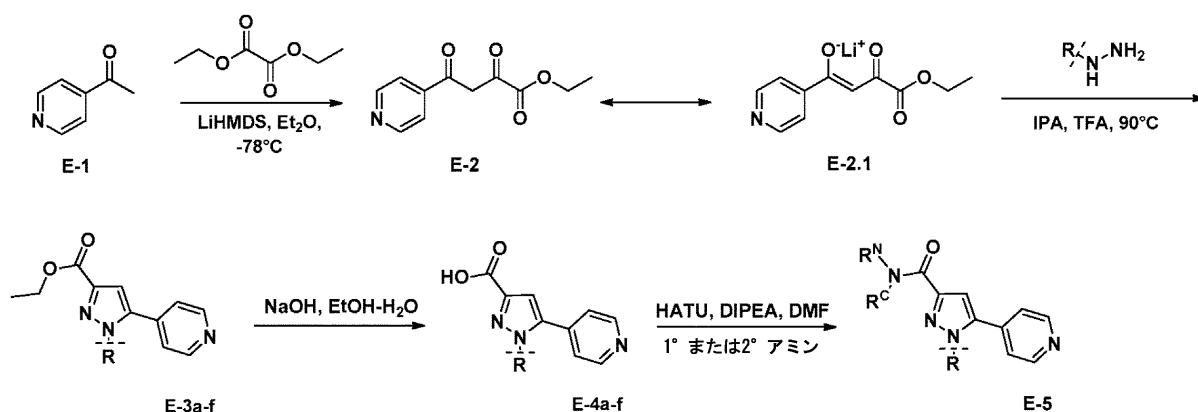
(表 2) 本開示の実施例化合物

化合物 ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
49		8	565.46 (M+H) ⁺ , 95.48%	δ 8.80 (br s, 1H), 8.59 (dd, J=それぞれ 1.60及び 4.80 Hz, 1H), 8.55 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.56 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 4.59 (d, J= 3.20 Hz, 2H), 4.42-4.52 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 2H) 及び 1.74-1.83 (m, 2H)
52		12	594.45 (M+H) ⁺ , 99.83%	δ 8.81 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.44 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, J= 8.80 Hz, 2H), 6.85-6.88 (m, 2H), 4.59 (d, J= 3.20 Hz, 2H), 4.43-4.51 (m, 2H), 3.90 (t, J= 12.40 Hz, 1H), 3.55 (t, J= 10.40 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 5H) 及び 1.75-1.84 (m, 2H)

【 0 2 3 2 】

いくつかの実施形態では、開示された化合物はスキームEに従って作製される。

スキームE



【 0 2 3 3 】

エチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ブタノエート (E - 2) の調製 : ジエチルエーテル (160 mL) 中の 4 - a c t e y l ピリジンの溶液 (10.0 g、82.55 mmol) を - 78 に冷却し、続いて L i H M D S (15.16 g、90.80 mmol) を加えた。得られた反応混合物を - 78 で 45 分間攪拌し、続いて約 30 分間でシュウ酸ジエチル (13.5 mL、98.92 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (T L C 及び M S モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過し、オフホワイトの固体 (18.0 g、98%) として所望の生成物を得て、これを精製することなく次のステップに進めた。

【 0 2 3 4 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 5.20 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H) 及 1.25 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)

【 0 2 3 5 】

化合物 E - 3 a ~ f の調製のための一般的手順：IPA 中のエチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ブタノエート E - 2 (1.0 当量) の氷冷溶液に、それぞれヒドラジン (1.10 当量) 及び TFA (2.0 当量) を加えた。得られた反応混合物

を室温まで温め、次いで4～5時間90℃で撹拌した。反応(TLCモニタリング)終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3回)。合せた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(100～200メッシュ、10～15% EtOAc - ヘキサン)で精製し、所望の生成物を得た。

【0236】

エチル5-(ピリジン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(E-3a):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.44 (q, *J*=7.20 Hz, 2H) 及び 1.41 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). LCMS: 362.21 (M+H)⁺, 99.95%

10

収率: 50%。

【0237】

エチル1-(3,4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(E-3b):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.43 (q, *J*=7.20 Hz, 2H) 及び 1.39 (t, *J*=7.20 Hz, 3H). LCMS: 330.14 (M+H)⁺, 93.07%

20

収率: 55%。

【0238】

エチル1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(E-3c):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (dd, *J*=1.6 & 4.40 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 4.44 (q, *J*=7.20 Hz, 2H) 及び 1.39 (t, *J*=6.80 Hz, 3H). MS: 380.0 (M+H)⁺

30

収率: 45%。

【0239】

エチル5-(ピリジン-4-イル)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(E-3d):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (m, 3H), 7.92 (dd, *J*=2.0 & 8.40 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 4.45 (q, *J*=7.20 Hz, 2H) 及び 1.42 (t, *J*=6.80 Hz, 3H). LCMS: 362.89 (M+H)⁺, 98.45%

収率: 50%。

【0240】

メチル1-(ピリジン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(E-3e):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.21 (d, *J*=1.20 Hz, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.23 (dd, *J*=1.2 & 2.40 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.45 (q, *J*=7.20 Hz, 2H) 及び 1.42 (t, *J*=6.80 Hz, 3H). LCMS: 296.18 (M+H)⁺, 96.22%

40

収率: 30%。

【0241】

50

エチル 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (E - 3 f) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.72 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.47 (q, $J=6.80$ Hz, 2H) 及び 1.43 (t, $J=6.80$ Hz, 3H). MS: 348.12 (M+H) $^+$

収率 : 76 %。

【0242】

化合物 E - 4 a ~ f の調製のための一般的手順 : E t O H 中の化合物 (E - 3 a ~ f) (1.0 当量) の氷冷溶液に水酸化ナトリウム (3.0 当量) の水溶液を滴加添加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、続いて E t O A c (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N の H C l を添加することにより水層の pH を約 6 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて白色固体として所望の生成物 (60 ~ 80 %) を得た。

【0243】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (E - 4 a) : 骨格 A。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.84 (br s, 1H), 8.58 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (m, 3H). LCMS: 334.13 (M+H) $^+$, 97.98%

収率 : 95 %。

【0244】

1 - (3, 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (E - 4 b) : 骨格 C。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.17 (br s, 1H), 8.57 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.22 (m, 4H). MS: 302.18 (M+H) $^+$

収率 : 78 %。

【0245】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (E - 4 c) : 骨格 G。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (m, 4H). LCMS: 352.17 (M+H) $^+$, 98.60%

収率 : 92 %。

【0246】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (E - 4 d) : 骨格 H。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.07 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.34 (m, 3H). LCMS: 335.13 (M+H) $^+$, 97.97%

収率 : 75 %。

【0247】

1 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (E - 4 e) : 骨格 I。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.40 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.33 (s, 3H). LCMS: 268.17 (M+H) $^+$, 99.0%

収率 : 74 %。

【 0 2 4 8 】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (E - 4 f) : 骨格 K。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.29

(d, $J=6.0$ Hz, 2H) 及び 7.16 (s, 1H) . LCMS: 320.09 (M+H) $^+$, 94.66%

収率 : 91 %。

【 0 2 4 9 】

最終化合物 (E - 5) の調製のための一般的手順 : DMF (2 . 0 mL) 中のカルボン酸 E - 4 (a ~ f) (1 . 0 当量) の氷冷溶液に DIPEA (3 . 0 当量) 及び HATU (1 . 5 0 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 ~ 15 分間攪拌し、続いてそれぞれのアミン (1 . 2 0 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈し、続いて EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を溶媒系 3 ~ 5 % MeOH - DCM を使用して分取 TLC によって精製した。最後のステップは、50 ~ 100 mg の規模で実施した。

10

【 0 2 5 0 】

必要な場合、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オンは、合成スキーム D に従って作製される。スキーム D は、フェニル環上の 4 位以外の位置に置換基を与えるだけでなく、フッ素以外の置換基を与えるように修飾され得る。スキーム E に従って表 5 に示す最終化合物の調製に使用される他のアミンは、市販されているか、または当業者により合成され得る。

20

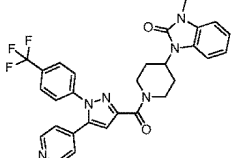
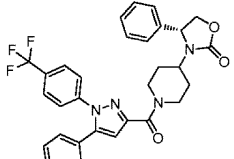
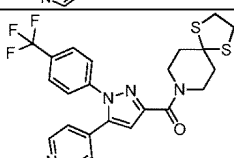
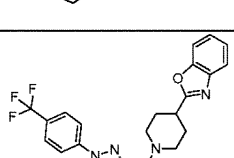
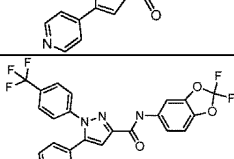
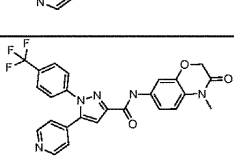
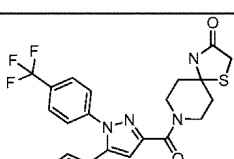
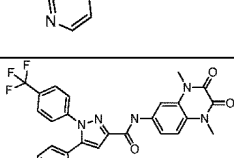
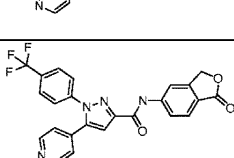
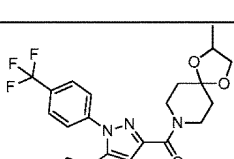
(表 5) 本開示の実施例化合物

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
54		48%	532.18 (M+H) ⁺ , 91.71%	δ 8.60-8.61 (m, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.15-1.17 (m, 1H), 6.97-7.0 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H) 及び 1.59-1.79 (m, 2H)
55		35%	565.19 (M+H) ⁺ , 94.13%	δ 8.80 (br s, 1H), 8.59-8.61 (m, 2H), 7.85 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (t, J= 8.40 Hz, 1H), 6.86 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 2H) 及び 1.74-1.78 (m, 2H)
56		31%	581.39 (M+H) ⁺ , 95.05%	δ 8.88 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H), 6.77 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.36-2.40 (m, 2H) 及び 1.71-1.81 (m, 2H)
57		53%	505.13 (M+H) ⁺ , 95.89%	δ 8.61 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.29-7.31 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.59-4.61 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 1H), 1.90-2.0 (m, 2H) 及び 1.68-1.77 (m, 2H)
58		56%	519.18 (M+H) ⁺ , 97.08%	δ 8.61 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 5H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.76-4.79 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H) 及び 1.71-1.80 (m, 2H)
177		37%	569.42 (M+H) ⁺ , 98.48%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.0-7.06 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H) 及び 1.84-1.92 (m, 2H)
178		25%	601.43 (M+H) ⁺ , 99.83%	δ 11.27 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 4.71-4.80 (m, 2H), 4.54-4.60 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 2H) 及び 1.79-1.90 (m, 2H)
60		52%	518.35 (M+H) ⁺ , 96.48%	(DMSO-d ₆ @ 373°K) δ 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.22 (m, 5H), 5.22 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.46 (m, 1H) 及び 2.82 (m, 2H)

10

20

30

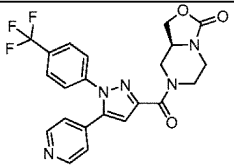
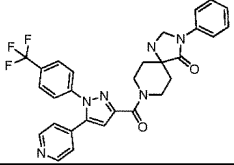
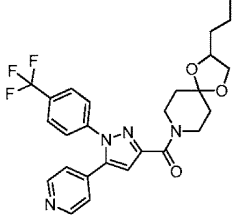
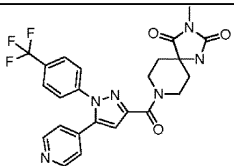
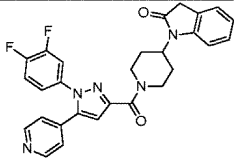
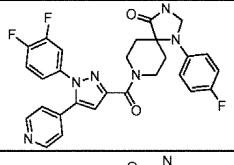
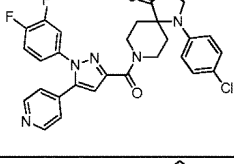
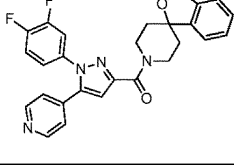
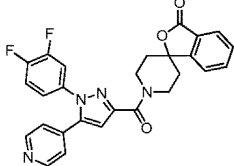
化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
61		41%	547.18 (M+H) ⁺ , 93.76%	δ 8.61 (m, 2H), 7.87 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 4.70-4.78 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H) 及び 1.77-1.86 (m, 2H)
62		47%	562.18 (M+H) ⁺ , 97.04%	δ 8.59 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.59 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.56-1.76 (m, 2H) 及び 1.26 (m, 1H)
63		50%	491.18 (M+H) ⁺ , 98.64%	δ 8.60 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.34 (m, 4H) 及び 2.09 (m, 4H)
65		81%	518.35 (M+H) ⁺ , 98.95%	δ 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.21 (m, 2H) 及び 1.80-1.88 (m, 2H)
66		41%	489.13 (M+H) ⁺ , 99.36%	δ 10.54 (br s, 1H), 8.61 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.42 (m, 2H) 及び 7.33 (m, 2H)
67		54%	494.21 (M+H) ⁺ , 95.76%	δ 10.33 (br s, 1H), 8.61 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.65 (s, 2H) 及び 3.27 (s, 3H)
68		87%	488.18 (M+H) ⁺ , 98.83%	δ 8.92 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.55 (m, 4H) 及び 1.94 (m, 4H)
69		51%	521.13 (M+H) ⁺ , 99.69%	δ 10.49 (s, 1H), 8.62 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.97 (d, J= 1.60 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.34 (d, J= 6.00 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H) 及び 3.52 (s, 3H)
70		27%	465.30 (M+H) ⁺ , 98.41%	δ 10.80 (br s, 1H), 8.63 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.27 (br s, 1H), 7.91-7.97 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J= 6.0 Hz, 2H) 及び 5.41 (s, 2H)
71		74%	473.24 (M+H) ⁺ , 98.86%	δ 8.60 (d, J= 4.40 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 7.60 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 7.60 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 4.40 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 2H), 1.70 (m, 4H) 及び 1.20 (m, 4H)

10

20

30

40

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
72		56%	458.26 (M+H) ⁺ , 97.18%	δ 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.33-4.79 (m, 3H), 3.89-4.05 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H) 及び 2.78-2.84 (m, 1H)
73		38%	547.44 (M+H) ⁺ , 97.83%	δ 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.66 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 2H), 4.42-4.50 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.16 (m, 1H) 及び 1.64-1.80 (m, 4H)
74		50%	501.21 (M+H) ⁺ , 96.25%	δ 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.28-1.54 (m, 4H) 及び 0.89 (t, J= 6.80 Hz, 3H)
75		71%	499.21 (M+H) ⁺ , 98.50%	δ 8.91 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H) 及び 1.62-1.70 (m, 2H)
76		55%	500.18 (M+H) ⁺ , 99.18%	δ 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 6H), 7.15-7.17 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H) 及び 1.69-1.79 (m, 2H)
77		34%	533.37 (M+H) ⁺ , 98.79%	δ 8.80 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.41-4.50 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 2H) 及び 1.73-1.82 (m, 2H)
78		33%	549.43 (M+H) ⁺ , 97.25%	δ 8.87 (br s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 6H), 6.74-6.77 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.47-4.53 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H) 及び 1.70-1.80 (m, 2H)
79		81%	473.13 (M+H) ⁺ , 93.47%	δ 8.59 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55-4.61 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H) 及び 1.68-1.76 (m, 2H)
80		82%	487.17 (M+H) ⁺ , 95.38%	δ 8.60 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.76-7.86 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.30 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 2H) 及び 1.72-1.80 (m, 2H)

10

20

30

40

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
82		71%	486.58 (M+H) ⁺ , 97.21%	δ 8.61 (m, 2H), 7.56-7.86 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 8H), 4.50-5.54 (m, 4H), 3.95-4.42 (m, 1H), 3.45 (m, 1H) 及び 2.79-2.91 (m, 3H)
83		58%	515.19 (M+H) ⁺ , 96.42%	δ 8.59 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 3H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 4.69-4.79 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H) 及び 1.76-1.85 (m, 2H)
84		34%	530.17 (M+H) ⁺ , 92.49%	δ 8.58 (m, 2H), 7.54-7.71 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.05-7.11 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.56-1.76 (m, 2H) 及び 1.17 (m, 1H)
85		78%	459.10 (M+H) ⁺ , 99.41%	δ 8.59 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (m, 4H) 及び 2.08 (m, 4H)
87		58%	485.99 (M+H) ⁺ , 97.66%	δ 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.67-7.73 (m, 3H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.47-4.57 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.20 (m, 2H) 及び 1.79-1.90 (m, 2H)
88		57%	457.27 (M+H) ⁺ , 99.14%	δ 10.55 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H) 及び 7.32 (m, 3H)
89		88%	462.31 (M+H) ⁺ , 98.43%	δ 10.34 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.31 (m, 3H), 7.15 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H) 及び 3.27 (s, 3H)
90		58%	456.30 (M+H) ⁺ , 99.11%	δ 8.92 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 3H), 3.24 (m, 1H) 及び 1.93 (m, 4H)
91		49%	489.11 (M+H) ⁺ , 96.81%	δ 10.49 (s, 1H), 8.61 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.32 (d, J= 6.0 Hz, 3H), 3.54 (s, 3H) 及び 3.52 (s, 3H)

10

20

30

40

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
92		33%	433.31 (M+H) ⁺ , 99.88%	δ 10.80 (s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 3H) 及び 5.41 (s, 2H)
93		82%	441.36 (M+H) ⁺ , 98.16%	δ 8.59 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 1.70 (m, 4H) 及び 1.20 (m, 4H)
94		57%	426.59 (M+H) ⁺ , 98.12%	δ 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.50-4.81 (m, 2H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 3.0-3.09 (m, 1H) 及び 2.77-2.86 (m, 1H)
95		43%	515.03 (M+H) ⁺ , 98.41%	δ 8.59 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 2H), 4.41-4.51 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.15 (m, 1H) 及び 1.66-1.80 (m, 4H)
96		67%	469.37 (M+H) ⁺ , 98.48%	δ 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.23-1.52 (m, 4H) 及び 0.88 (t, J= 6.80 Hz, 3H)
97		34%	465.29 (M- H) ⁺ , 99.18%	δ 8.93 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.29 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H) 及び 1.61-1.67 (m, 2H)
98		65%	550.40 (M+H) ⁺ , 95.71%	δ 8.63 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.15-7.17 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 2H) 及び 1.71-1.79 (m, 2H)
99		43%	581.34 (M- H) ⁺ , 98.78%	δ 8.82 (br s, 1H), 8.63 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.42-4.45 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 2H) 及び 1.73-1.80 (m, 2H)
100		50%	599.40 (M+H) ⁺ , 96.20%	δ 8.88 (br s, 1H), 8.64 (d, J= 4.40 Hz, 2H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 6H), 6.78 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.44-4.49 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 2H) 及び 1.71-1.81 (m, 2H)

10

20

30

40

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
101		68%	523.33 (M+H) ⁺ , 95.04%	δ 8.63 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 7H), 7.22 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 2H) 及び 1.68-1.77 (m, 2H)
102		53%	537.35 (M+H) ⁺ , 95.01%	δ 8.64 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.78-7.91 (m, 4H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.66-4.76 (m, 2H), 3.54- 3.57 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H) 及び 1.72-1.80 (m, 2H)
103		31%	571.31 (M+H) ⁺ , 99.71%	δ 8.64 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 4H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 4.66-4.76 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 2H) 及び 1.74- 1.83 (m, 2H)
104		67%	536.36 (M+H) ⁺ , 96.92%	δ 8.64-8.65 (m, 2H), 7.70-7.97 (m, 2H), 7.18- 7.42 (m, 8H), 5.13-5.52 (m, 1H), 3.48-5.0 (m, 4H), 3.30 (m, 1H) 及び 2.79-2.91 (m, 3H)
105		70%	565.37 (M+H) ⁺ , 94.01%	δ 8.63 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 4.70-4.74 (m, 2H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.94-3.0 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 2H) 及び 1.77-1.86 (m, 2H)
106		86%	580.35 (M+H) ⁺ , 95.40%	δ 8.62 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.59-7.71 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 8H), 7.07-7.14 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.56-1.77 (m, 2H) 及び 1.23 (m, 1H)
107		76%	509.31 (M+H) ⁺ , 95.64%	δ 8.63 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.70- 7.72 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.35 (m, 4H) 及び 2.09 (m, 4H)
108		31%	536.36 (M+H) ⁺ , 95.15%	δ 8.63 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.89 (t, J= 8.40 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 2H) 及び 1.18- 1.23 (m, 2H)
109		57%	507.27 (M+H) ⁺ , 97.62%	δ 10.56 (s, 1H), 8.64-8.65 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.62 (dd, J= 8.80 & 2.00 Hz, 1H) 及び 7.39-7.43 (m, 5H)
110		77%	510.23 (M- H) ⁺ , 97.05%	δ 10.35 (s, 1H), 8.65 (d, J= 6.00 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.00 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.59 (d, J= 2.40 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8.80 & 2.40 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 4H), 7.16 (d, J= 8.8Hz, 1H), 4.66 (s, 2H) 及び 3.28 (s, 3H)

10

20

30

40

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
111		58%	504.25 (M+H) ⁺ , 98.75%	δ 8.62-8.63 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (t, J= 8.00 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.30 (m, 1H) 及び 2.08-2.11 (m, 3H)
112		54%	539.14 (M+H) ⁺ , 98.59%	δ 10.43 (s, 1H), 8.65 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.85 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 5H), 3.55 (s, 3H) 及び 3.54 (s, 3H)
113		38%	481.20 (M- H) ⁺ , 99.50%	δ 10.80 (s, 1H), 8.65 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 3H) 及び 5.42 (s, 2H)
114		67%	491.36 (M+H) ⁺ , 99.52%	δ 8.62 (d, J= 6.00 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 1H), 1.69-1.70 (m, 4H) 及び 1.19-1.22 (m, 3H)
115		81%	476.11 (M+H) ⁺ , 99.38%	δ 8.63 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.89 (t, J= 8.00 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 10.40 Hz, 1H), 7.35 (br s, 3H), 7.24 (s, 1H), 4.51-4.76 (m, 2H), 4.34-4.54 (m, 1H), 3.88-4.07 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 1H) 及び 2.82-2.87 (m, 1H)
116		57%	303.75 (M+H) ⁺ , 99.72%	δ 8.62 (d, J= 6.40 Hz, 2H), 7.89 (t, J= 8.40 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, J= 7.20 Hz, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 4.42-4.47 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H) 及び 1.68-1.79 (m, 4H)
117		39%	519.17 (M+H) ⁺ , 99.31%	δ 8.62 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 7.89 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.07-4.09 (m, 2H), 3.76-3.96 (m, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.50-3.51 (m, 1H), 1.74 (br s, 4H), 1.23-1.69 (m, 4H) 及び 0.88-0.92 (m, 3H)
118		67%	517.13 (M+H) ⁺ , 99.26%	δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.89 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 2H) 及び 1.64-1.70 (m, 2H)
119		29%	533.35 (M+H) ⁺ , 96.97%	δ 8.84 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.17 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 6.99 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H) 及び 1.07-1.11 (m, 1H)

10

20

30

40

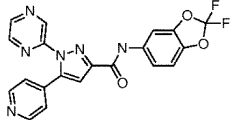
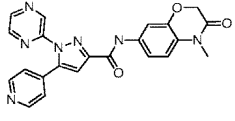
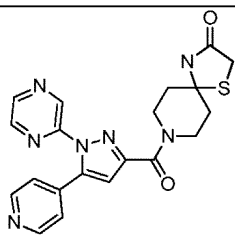
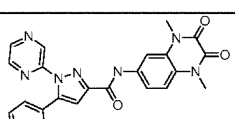
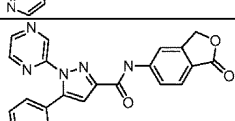
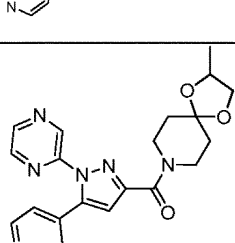
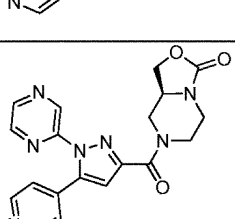
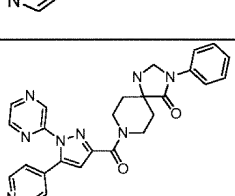
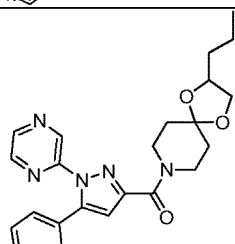
化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
120		38%	564.37 (M-H) ⁺ , 98.73%	δ 8.82 (br s, 2H), 8.63 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.37 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (t, J= 8.80 Hz, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.59-4.60 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H) 及び 1.07-1.11 (m, 1H)
121		46%	582.41 (M+H) ⁺ , 96.72%	δ 8.88 (br s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.03 (br s, 2H), 7.38 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.78 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.41 (m, 2H) 及び 1.72-1.81 (m, 2H)
122		30%	506.36 (M+H) ⁺ , 98.17%	δ 8.84 (br s, 1H), 8.64 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.03-8.09 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H) 及び 1.69-1.78 (m, 2H)
123		41%	520.34 (M+H) ⁺ , 95.11%	δ 8.86 (br s, 1H), 8.64 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.77-7.87 (m, 3H), 7.62 (t, J= 7.20 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.67-4.76 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.19 (m, 1H) 及び 2.25-2.37 (m, 4H)
124		70%	554.30 (M+H) ⁺ , 97.55%	δ 8.85 (br s, 1H), 8.64 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.84-7.92 (m, 3H), 7.38 (dd, J= 4.40 & 2.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.67-4.77 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.69 (m, 1H) 及び 2.49-2.50 (m, 3H)
125		46%	519.37 (M+H) ⁺ , 98.55%	δ 8.83-8.95 (歪みあり s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.05-8.16 (m, 2H), 7.23-7.41 (m, 7H), 5.00-5.17 (m, 1H), 4.54-4.92 (m, 3H), 3.97-4.44 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H) 及び 2.67-2.89 (m, 3H)
126		59%	548.35 (M+H) ⁺ , 95.06%	δ 8.84 (s, 1H), 8.63 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.38 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.54-4.60 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 2H) 及び 1.78-1.86 (m, 2H)
127		46%	563.38 (M+H) ⁺ , 98.89%	δ 8.76-8.83 (回転異性体による2つの信号, 1H), 8.62 (br s, 2H), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 7H), 7.11-7.17 (回転異性体による2つの信号, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.55-1.78 (m, 2H) 及び 1.24-1.30 (m, 1H)
128		88%	492.30 (M+H) ⁺ , 97.31%	δ 8.83 (s, 1H), 8.63 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.06-8.07 (m, 2H), 7.36 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 4H) 及び 2.10 (m, 4H)
129		71%	452.36 (M+H) ⁺ , 98.30%	δ 9.18 (s, 1H), 8.73 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.37-3.54 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.20-2.23 (m, 2H) 及び 1.82-1.91 (m, 2H)

10

20

30

40

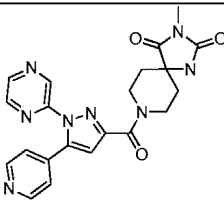
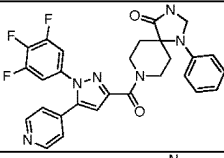
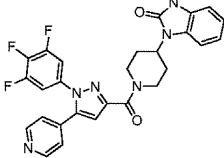
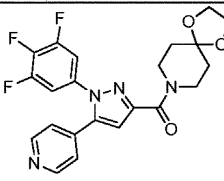
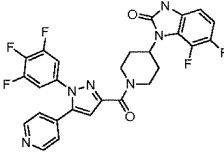
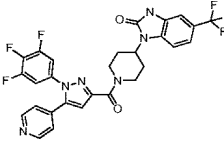
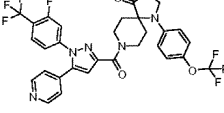
化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
130		46%	421.24 (M-H) ⁺ , 99.49%	δ 10.60 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.78 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.46-8.47 (m, 1H), 7.95 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H) 及び 7.39-7.44 (m, 4H)
131		93%	426.26 (M-H) ⁺ , 95.02%	δ 10.39 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.77 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.40-7.41 (m, 3H), 7.17 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H) 及び 3.33 (s, 3H)
132		29%	422.30 (M+H) ⁺ , 98.86%	δ 9.17 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.73 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.41-8.42 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 3H), 3.28 (m, 1H) 及び 1.90-1.97 (m, 4H)
133		31%	455.11 (M+H) ⁺ , 98.49%	δ 10.55 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.79 (d, J= 2.40 Hz, 1H), 8.61 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.47 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 3.55 (s, 3H) 及び 3.54 (s, 3H)
134		31%	399.10 (M+H) ⁺ , 92.75%	δ 10.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.79 (d, J= 2.40 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.47 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J= 6.0 Hz, 2H) 及び 5.42 (s, 2H)
135		44%	407.37 (M+H) ⁺ , 99.68%	δ 9.16 (s, 1H), 8.73 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.57-8.58 (m, 2H), 8.40-8.41 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.63-3.98 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 1H), 1.72 (m, 4H) 及び 1.20 (m, 3H)
136		37%	392.29 (M+H) ⁺ , 97.02%	δ 9.23 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.23 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.78 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.12-3.33 (m, 2H) 及び 2.83-2.89 (m, 1H)
137		79%	481.39 (M+H) ⁺ , 97.37%	δ 9.17 (s, 1H), 8.73 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.41-8.42 (m, 1H), 7.66 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.17-4.79 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 3.63 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H) 及び 1.70-1.75 (m, 4H)
138		33%	435.38 (M+H) ⁺ , 99.02%	δ 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 2.4 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.36 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.05-4.09 (m, 2H), 3.66-3.96 (m, 4H), 3.49-3.51 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.23-1.57 (m, 4H) 及び 0.90 (t, J= 6.8 Hz, 3H)

10

20

30

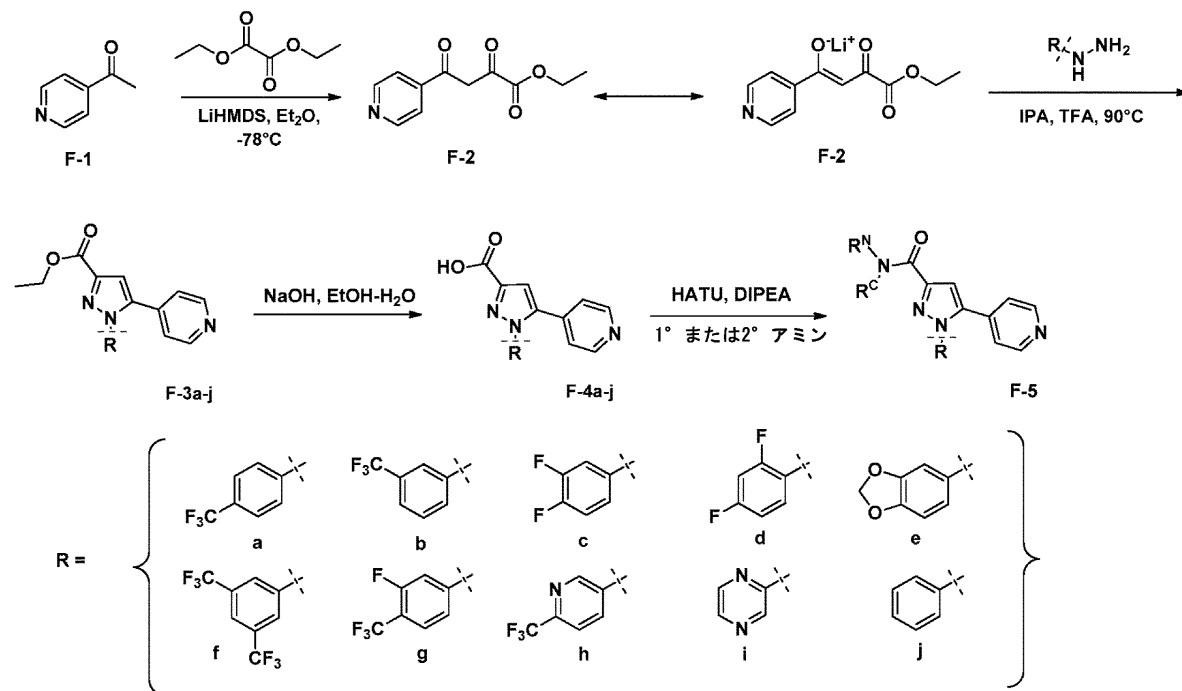
40

化合物ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
139		37%	431.28 (M-H) ⁺ , 99.81%	δ 9.16 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.36 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.69 (m, 2H) 及び 1.23-1.27 (m, 1H)
140		36%	531.32 (M-H) ⁺ , 99.38%	δ 8.84 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.31-7.32 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 6.74-6.78 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.47-4.53 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H) 及び 1.69-1.88 (m, 4H)
141		28%	517.31 (M-H) ⁺ , 98.75%	δ 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 4.69-4.76 (m, 2H), 4.47-4.53 (m, 1H), 3.29-3.60 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H) 及び 1.75-1.81 (m, 2H)
142		47%	445.30 (M+H) ⁺ , 99.52%	δ 8.59-8.60 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.71 (m, 2H) 及び 1.75-1.88 (m, 4H)
175		29%	555.43 (M+H) ⁺ , 99.51%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.0-7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 2H) 及び 1.84-1.90 (m, 2H)
176		22%	587.40 (M+H) ⁺ , 99.83%	δ 11.26 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 4.70-4.78 (m, 2H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H) 及び 1.79-1.90 (m, 2H)
179		10%	649.53 (M+H) ⁺ , 96.93%	δ 8.90 (s, 1H), 8.60-8.64 (m, 2H), 7.85 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 3H), 6.82 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44-4.51 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.59 (m, 1H) 及び 1.71-1.87 (m, 2H)

【 0 2 5 1 】

別の実施形態では、本開示の化合物はスキーム F に従って作製される。

スキームF



10

20

【 0 2 5 2 】

エチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ブタノエート (F - 2) の調製 : ジエチルエーテル (160 mL) 中の 4 - a c t e y l ピリジンの溶液 (10.0 g、82.55 mmol) を - 78 に冷却し、続いて L i H M D S (15.16 g、90.80 mmol) を加えた。得られた反応混合物を - 78 で 45 分間攪拌し、続いて約 30 分間で シュウ酸ジエチル (13.5 mL、98.92 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (T L C 及び M S モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過し、オフホワイトの固体 (18.0 g、98%) として所望の生成物を得て、これを精製することなく次のステップに進めた。

30

【 0 2 5 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.66 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.20 Hz, 2H) 及び 1.25 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

【 0 2 5 4 】

化合物 F - 3 a ~ j の調製のための一般的手順 : I P A 中のエチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ブタノエート F - 2 (1.0 当量) の氷冷溶液に、それぞれ ヒドラジン (1.10 当量) 及び T F A (2.0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 4 ~ 5 時間 90 で攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ、10 ~ 15 % E t O A c - ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。

40

【 0 2 5 5 】

エチル 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.44 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.41 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). LCMS: 362.21 (M+H) $^+$, 99.95%

収率 : 50%。

【 0 2 5 6 】

エチル 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.29 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.42 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). LCMS: 362.22 (M+H) $^+$, 91.70%

収率 : 62%。

【 0 2 5 7 】

エチル 1 - (3 , 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 c) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.43 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.39 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). LCMS: 330.14 (M+H) $^+$, 93.07%

収率 : 55%。

【 0 2 5 8 】

エチル 1 - (2 , 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 d) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 4.32 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.30 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). LCMS: 330.21 (M+H) $^+$, 91.46%

収率 : 65%。

【 0 2 5 9 】

エチル 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 e) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.42 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.40 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). LCMS: 338.20 (M+H) $^+$, 77.49%

収率 : 20%。

【 0 2 6 0 】

エチル 1 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 f) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (dd, $J=1.6$ & 4.40 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=1.6$ & 4.40 Hz, 2H), 4.45 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.42 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). LCMS: 430.26 (M+H) $^+$, 93.03%

収率 : 32%。

【 0 2 6 1 】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 g) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (dd, $J=1.6$ & 4.40 Hz, 2H), 7.60

(m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 4.44 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.39 (t, $J=6.80$ Hz, 3H).

MS: 380.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 45 %。

【 0 2 6 2 】

10

エチル 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 h) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (m, 3H), 7.92 (dd, $J=2.0$ & 8.40

Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 4.45 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.42 (t, $J=6.80$ Hz, 3H).

LCMS: 362.89 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 98.45%

収率 : 50 %。

【 0 2 6 3 】

メチル 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 i) :

20

$^1\text{H-}$

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.21 (d, $J=1.20$ Hz, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.23 (dd, $J=1.2$ & 2.40 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.45 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.42 (t, $J=6.80$ Hz, 3H). LCMS: 296.18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 96.22%

収率 : 30 %。

【 0 2 6 4 】

エチル 1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (F - 3 j) :

30

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.35 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.32 (t, $J=7.20$ Hz, 3H)

収率 : 33 %。

【 0 2 6 5 】

化合物 F - 4 a ~ j の調製のための一般的手順 : EtOH 中の化合物 (F - 3 a ~ j) (1 . 0 当量) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (3 . 0 当量) の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1N の HCl を添加することにより水層の pH を約 6 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空中で乾燥させて白色固体として所望の生成物 (60 ~ 80 %) を得た。

40

【 0 2 6 6 】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4 a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.84 (br s, 1H), 8.58 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 7.87

(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (m, 3H). LCMS: 334.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 97.98%

50

収率 : 95%。

【0267】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4b) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, *J*= 6.00 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (m, 2H). LCMS: 334.13 (M+H)⁺, 98.62%

収率 : 94%。

10

【0268】

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4c) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.17 (br s, 1H), 8.57 (d, *J*= 5.60 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.22 (m, 4H). MS: 302.18 (M+H)⁺

収率 : 78%。

【0269】

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4d) :

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.20 (br s, 1H), 8.56 (d, *J*= 5.60 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H). LCMS: 301.80 (M+H)⁺, 98.31%

収率 : 85%。

【0270】

1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4e) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (br s, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H) 及び 6.14 (s, 2H). LCMS: 310.10 (M+H)⁺, 99.56%

30

収率 : 82%。

【0271】

1 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4f) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.17 (br s, 1H), 8.59 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.32 (m, 3H). LCMS: 402.15 (M+H)⁺, 91.73%

収率 : 94%。

40

【0272】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4g) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (d, *J*= 5.6 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (m, 4H). LCMS: 352.17 (M+H)⁺, 98.60%

収率 : 92%。

【0273】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4h) :

50

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.07 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.34 (m, 3H). LCMS: 335.13 (M+H) $^+$, 97.97%

収率 : 75%。

【0274】

1 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4 i) :

^1H -

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.40 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.33 (s, 3H). LCMS: 268.17 (M+H) $^+$, 99.0%

10

収率 : 74%。

【0275】

1 - フェニル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (F - 4 j) :

^1H -NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 13.11 (br s, 1H), 8.55 (d, $J=5.60$ Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H) 及び 7.23 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)

20

収率 : 61%。

【0276】

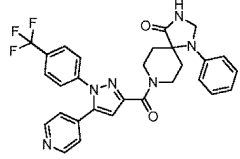
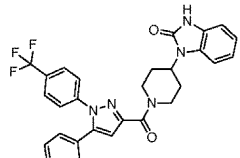
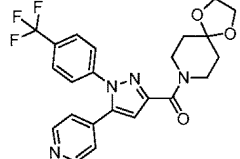
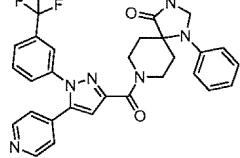
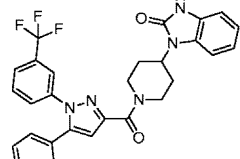
最終化合物 (F - 5) の調製のための一般的手順 : DMF (2.0 mL) 中のカルボン酸 F - 4 (a ~ j) (1.0 当量) の氷冷溶液に DIPEA (3.0 当量) 及び HATU (1.50 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間攪拌し、続いてそれぞれのアミン (1.20 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈し、続いて EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を溶媒系 3 ~ 5 % の MeOH - DCM を使用して分取 TLC によって精製した。最後のステップは、75 ~ 100 mg の規模で実施した。

30

【0277】

スキーム F に従って表 6 に示される最終化合物の調製に使用されるアミンは、市販されているか、または当業者により合成され得る。

(表 6) スキーム F に開示されている一般的な方法に従って調製された本開示の追加の化合物

化合物 ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
143		43%	547.16 (M+H) ⁺ , 96.32%	δ 8.84 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 6.73-6.78 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (t, J= 13.20 Hz, 2H), 3.88 (t, J= 13.20 Hz, 1H), 3.54 (t, J= 12.40 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H) 及び 1.71-1.80 (m, 2H)
144		58%	533.16 (M+H) ⁺ , 95.43%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 4.74 (t, J= 15.20 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H) 及び 1.76-1.85 (m, 2H)
145		60%	459.09 (M+H) ⁺ , 95.06%	δ 8.60 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.60 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.92 (br s, 6H), 3.71 (m, 2H), 及び 1.68 (t, J= 5.20 Hz, 4H)
146		49%	547.23 (M+H) ⁺ , 92.28%	δ 8.83 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.82 (d, J= 7.20 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.29 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 3H), 6.73-6.78 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.86 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.53 (t, J= 13.20 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H) 及び 1.70-1.80 (m, 2H)
147		57%	533.16 (M+H) ⁺ , 99.17%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J= 7.20 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.30 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 3H), 4.72 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H) 及び 1.76-1.85 (m, 2H)

10

20

30

化合物 ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
148		58%	459.11 (M+H) ⁺ , 97.12%	δ 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 7.60 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.92 (br s, 6H), 3.71 (m, 2H), 及び 1.68 (t, J= 5.20 Hz, 4H)
149		35%	515.34 (M+H) ⁺ , 95.94%	CDCl ₃ : δ 8.59 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.12-7.28 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 6.13 (br s, 1H), 4.76-4.78 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 2H) 及び 1.80-2.0 (m, 2H)
150		36%	501.30 (M+H) ⁺ , 99.02%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.29 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 6.97-7.0 (m, 3H), 4.69-4.79 (m, 2H), 4.50 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.94 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H) 及び 1.76-1.84 (m, 2H)
151		78%	427.32 (M+H) ⁺ , 98.52%	CDCl ₃ : δ 8.62 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 4.09 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.89 (t, J= 6.80 Hz, 2H) 及び 1.81 (m, 4H)
152		56%	515.16 (M+H) ⁺ , 94.94%	δ 8.83 (br s, 1H), 8.58 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 6H), 6.73-6.76 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.59 (m, 2H) 及び 1.69-1.79 (m, 2H)
153		59%	501.12 (M+H) ⁺ , 98.92%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.58 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.80-86 (m, 1H), 7.52 (t, J= 8.40 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 6.96 (m, 3H), 4.73 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 2H) 及び 1.75-1.84 (m, 2H)
154		46%	427.07 (M+H) ⁺ , 97.93%	δ 8.57 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.52 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 3.88-3.91 (m, 6H), 3.71 (m, 2H) 及び 1.67 (m, 4H)

10

20

30

40

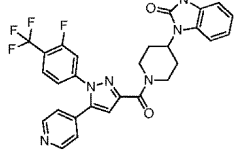
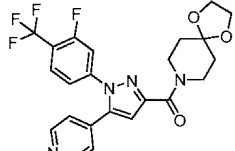
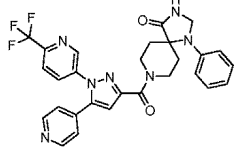
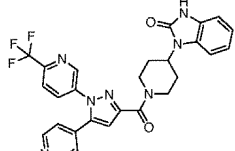
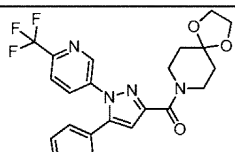
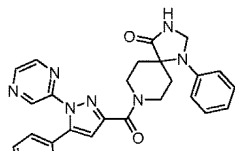
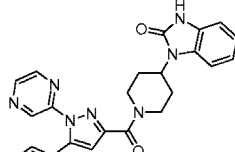
化合物 ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
155		47%	523.29 (M+H) ⁺ , 94.27%	δ 8.83 (br s, 1H), 8.57 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.27 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.05 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.77 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 4.58-4.61 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.50 (m, 2H) 及び 1.70-1.78 (m, 2H)
156		39%	507.02 (M-H) ⁺ , 99.10%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.58 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J= 1.60 Hz, 1H), 6.95-7.0 (m, 4H), 6.80 (dd, J=それぞれ 2.0 及び 8.40 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.85 (d, J= 13.20 Hz, 1H), 4.72 (d, J= 11.20 Hz, 1H), 4.49 (t, J= 12.80 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 2H) 及び 1.76-1.83 (m, 2H)
157		38%	435.06 (M+H) ⁺ , 98.73%	δ 8.57 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 6.40 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=それぞれ 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.92-3.96 (m, 6H), 3.70 (m, 2H) 及び 1.67 (m, 4H)
158		43%	615.16 (M+H) ⁺ , 96.93%	δ 8.84 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.34 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 6.73-6.79 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.40-4.50 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.56 (m, 2H) 及び 1.70-1.80 (m, 2H)
159		70%	601.12 (M+H) ⁺ , 99.75%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.35 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 3H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.51 (t, J= 12.40 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.97 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 2.33 (t, J= 13.60 Hz, 2H) 及び 1.76-1.85 (m, 2H)
160		61%	527.07 (M+H) ⁺ , 95.45%	δ 8.61 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.33 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.88-3.92 (m, 6H), 3.72 (m, 2H) 及び 1.68 (m, 4H)
161		37%	565.17 (M+H) ⁺ , 96.70%	δ 8.84 (br s, 1H), 8.63 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.86 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 11.60 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.20-7.24 (m, 3H), 6.73-6.78 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 3.87 (t, J= 11.20 Hz, 1H), 3.54 (t, J= 11.60 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H) 及び 1.71-1.86 (m, 2H)

10

20

30

40

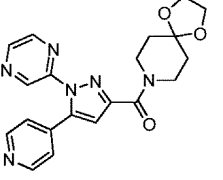
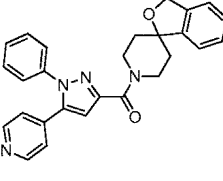
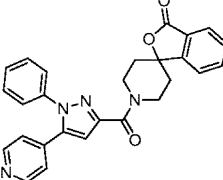
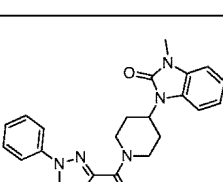
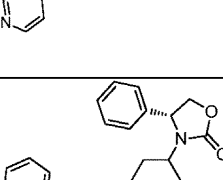
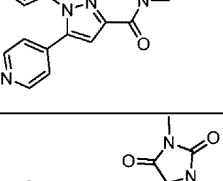
化合物 ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
162		51%	551.12 (M+H) ⁺ , 98.94%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.63 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.89 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 11.20 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 3H), 4.72 (m, 2H), 4.51 (t, J= 12.40 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.96 (t, J= 13.20 Hz, 1H), 2.29-2.40 (m, 2H) 及び 1.76-1.85 (m, 2H)
163		56%	477.11 (M+H) ⁺ , 96.46%	δ 8.62 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.88 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 11.20 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.71 (m, 2H) 及び 1.69 (m, 4H)
164		40%	548.20 (M+H) ⁺ , 96.66%	δ 8.84 (m, 2H), 8.64 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 6.73-6.78 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.49-4.51 (m, 2H), 3.88 (t, J= 11.60 Hz, 1H), 3.54 (t, J= 11.60 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H) 及び 1.72-1.80 (m, 2H)
165		44%	534.13 (M+H) ⁺ , 99.22%	δ 10.86 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.03-8.09 (m, 2H), 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 4.72 (m, 2H), 4.51 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.97 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H) 及び 1.77-1.86 (m, 2H)
166		41%	460.15 (M+H) ⁺ , 98.30%	δ 8.82 (br s, 1H), 8.63 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.36 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.72 (m, 2H) 及び 1.69 (m, 4H)
167		28%	481.28 (M+H) ⁺ , 97.91%	δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, J= 2.40 Hz, 1H), 8.59 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 6.73-6.80 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.45-4.51 (m, 2H), 3.89 (t, J= 12.40 Hz, 1H), 3.54 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.44 (m, 1H) 及び 1.74-1.81 (m, 2H)
168		43%	467.24 (M+H) ⁺ , 99.30%	δ 10.87 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (d, J= 5.20 Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 4.73 (d, J= 13.20 Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.37 (m, 2H) 及び 1.78-1.85 (m, 2H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定されない限り
169		37%	393.34 (M+H) ⁺ , 99.28%	δ 9.15 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.58 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.36 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.93 (m, 6H), 3.73 (m, 2H) 及び 1.71 (m, 4H)
170		48%	437.24 (M+H) ⁺ , 96.34%	δ 8.56 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 7H), 5.03 (s, 2H), 4.56-4.67 (m, 2H), 3.49 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 3.12 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 1.89-1.96 (m, 2H) 及び 1.67-1.76 (m, 2H)
171		51%	451.15 (M+H) ⁺ , 95.28%	δ 8.57 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.76-7.86 (m, 3H), 7.61 (t, J= 8.40 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 4.85 (d, J= 10.40 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.16 (t, J= 10.80 Hz, 1H), 2.25-2.32 (m, 2H) 及び 1.71-1.79 (m, 2H)
172		52%	479.12 (M+H) ⁺ , 98.91%	δ 8.56 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 4.84 (d, J= 13.20 Hz, 1H), 4.73 (d, J= 12.40 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H) 及び 1.77-1.85 (m, 2H)
173		68%	494.39 (M+H) ⁺ , 97.19%	δ 8.54 (d, J= 4.80 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 7H), 7.21 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 5.01 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.41-4.71 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.56-1.76 (m, 2H) 及び 1.23-1.27 (m, 1H)
174		59%	431.10 (M+H) ⁺ , 99.54%	δ 8.91 (br s, 1H), 8.56 (d, J= 5.60 Hz, 2H), 7.48-7.49 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 4.47 (d, J= 13.60 Hz, 1H), 4.33 (d, J= 12.80 Hz, 1H), 3.63 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.81-1.98 (m, 2H) 及び 1.66 (m, 2H)

【 0 2 7 8 】

実験手順

本明細書に報告される収率は、精製された生成物を参照しており（指定されていない限り）、最適化されていない。分析用 T L C を、M e r c k シリカゲル 6 0 F₂₅₄ アルミニウムバックプレート上で行った。化合物は、U V 光によって可視化し及び / または I₂ または過マンガン酸カリウム溶液のいずれかで染色し、続いて加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィーをシリカゲル上で行った。¹ H - N M R スペクトルを、B B O（広帯域観察）及び B B F O（広帯域フッ素観察）プローブを有する B r u k e r A v a n c e - 4 0 0 M H z 分光計で記録した。化学シフト（ ）は、内部標準としてテトラメチルシランを参照して百万分率（p p m）低磁場で表される。分裂パターンは、s（シングレット）、d（ダブルット）、t（トリプレット）、q（カルテット）、m（マルチプレット）及び b r s（ブロードシングレット）として指定される。カップリング定数

10

20

30

40

50

(J) はヘルツ (H z) で与えられる。 L C M S 分析を、 E l e c t r o s p r a y I o n i s a t i o n (E S I) 技法を使用して、 A c q u i t y B E H C - 1 8 カラム (2 . 1 0 × 1 0 0 m m 、 1 . 7 0 μ m) または A c q u i t y H S S - T 3 (2 . 1 × 1 0 0 m m 、 1 . 8 μ m) のいずれかで行った。

以下の溶媒、試薬または科学的な用語は、それらの略語で呼ばれ得る：

T L C	薄層クロマトグラフィー	
C D C l ₃	重水素化クロロホルム	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
T E A / E t ₃ N	トリエチルアミン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基)	10
N B S	N - プロモスクシンイミド	
L i H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
H A T U	N, N, N, N - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
A c O H	酢酸	
T F A	トリフルオロ酢酸	
m L	ミリリットル	
m m o l	ミリモル	
h	時間	
m i n	分	20
g	グラム	
m g	ミリグラム	
μ l	マイクロリットル	
e q	当量	
r t または R T	室温、周囲温度、約 2 7	
M S	質量分析	

【 0 2 7 9 】

最終化合物は、下記の 2 つの方法のいずれかを使用する R P 分取 H P L C によって精製した。

- 1 . カラム : S U N F I R E C 1 8 (1 9 × 2 5 0) m m 、 5 μ 粒子サイズ、移動相 : A 水中の 0 . 1 % T F A 、 B A C N
フローモード :

時間	% A	% B
1.00	50	50
15.00	36	74
15.10	10	90
17.00	10	90
17.10	50	50
20.00	50	50

または

- 2 . カラム : X T E R R A C 1 8 (1 9 × 2 5 0) m m 、 5 μ 粒子サイズ、移動相 : A 水中の 5 m M 酢酸アンモニウム、 B A C N

10

20

30

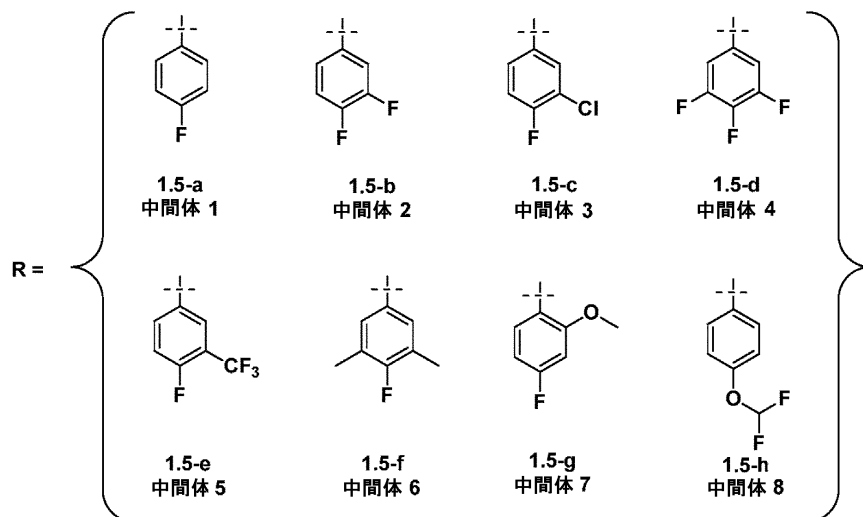
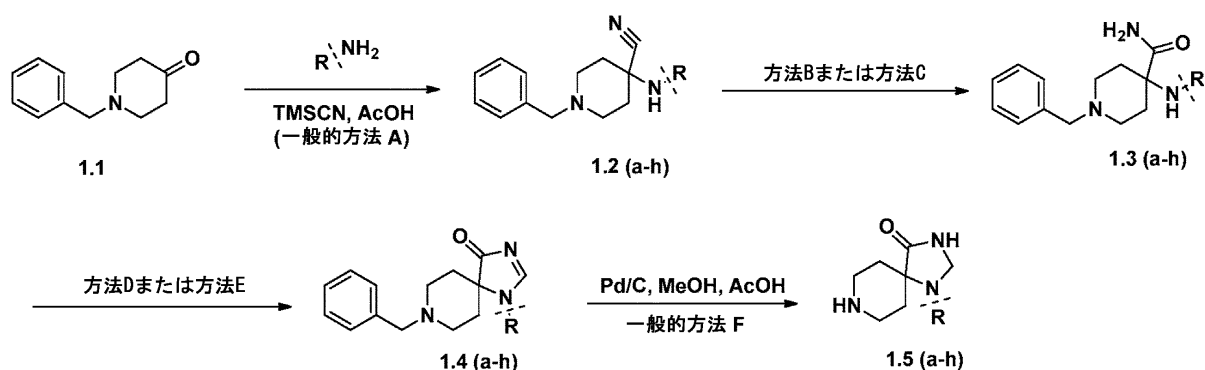
40

50

フローモード：

時間	% A	%B
1.00	60	40
10.00	35	65
11.00	35	65
11.10	60	40
14.00	60	40

【 0 2 8 0 】
スキーム 1



参考文献：WO 2005/040166及びTett. Lett.; 2007, 55, 501-502

【 0 2 8 1 】

2 (a ~ h) の調製のための一般的手順：

一般的方法 A：酢酸中の 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン 1 . 1 (5 . 0 ~ 7 . 0 g、1 . 0 当量) の氷冷溶液に、それぞれのアミン (1 . 1 当量) 及びトリメチルシリルシアニド (1 . 5 当量) を加えた。得られた反応物を室温で 1 8 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し、5 . 0 N 水酸化ナトリウム溶液を使用

10

20

30

40

50

してpHを約10に調整した。水性部分をDCM(3×250mL)で抽出した。合せた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉砕してオフホワイトの固体として所望の生成物1.2(a~h)を得た。

【0282】

1-ベンジル-4-(4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2-a):

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.38 (m, 5H), 6.90-6.95 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 2H) 及び 1.89-1.94 (m, 2H). LC-MS: 310.23 (M+H)⁺, 95.66%

10

収率: 58%。

【0283】

1-ベンジル-4-(3,4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2-b):

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.31 (m, 5H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 2H) 及び 1.87-1.89 (m, 2H). LC-MS: 328.42 (M+H)⁺, 94.27%

20

収率: 40%。

【0284】

1-ベンジル-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2-c):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.34 (m, 5H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 2H) 及び 1.87-1.92 (m, 2H). LC-MS: 344.28 (M+H)⁺, 99.52%

30

収率: 32%。

【0285】

1-ベンジル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2-d):

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.34 (m, 5H), 6.48-6.51 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H) 及び 1.86-1.88 (m, 2H). MS: 346.00 (M+H)⁺, 99.52%

40

収率: 25%。

【0286】

1-ベンジル-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2-e):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.31 (m, 5H), 7.10-7.11 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H) 及び 1.92-1.92 (m, 2H). LC-MS: 378.33 (M+H)⁺, 94.03%

50

収率： 45 %。

【 0287 】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 . 2 - f) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.31 (m, 5H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.37-6.38 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 及び 1.88-1.93 (m, 2H). MS: 338.33 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

収率： 60 %。

10

【 0288 】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 . 2 - g) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.35 (m, 5H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.27-2.31 (m, 2H) 及び 1.90-1.93 (m, 2H). MS: 340.25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

収率： 60 %。

【 0289 】

20

1 - ベンジル - 4 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 . 2 - h) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.34 (m, 5H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H) 及び 1.88-1.94 (m, 2H). LC-MS: 358.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 96.98%

収率： 52 . 23 %。

【 0290 】

1 . 3 (a ~ h) の調製のための一般的手順：一般的方法 B：90 % 硫酸水溶液中の 1 . 2 (a ~ g) (3 . 0 ~ 4 . 0 g、1 . 0 当量) の氷冷溶液を 0 で 30 . 0 分間攪拌し、次いで室温まで温めて 16 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し、5 . 0 N 水酸化ナトリウム溶液を使用して pH を約 10 に調整した。水性部分を DCM で抽出した。合せた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉碎し、オフホワイトの固体として所望の生成物 1 . 3 (a ~ g) を得た。

30

【 0291 】

一般的方法 C：DMSO 中の 1 - ベンジル - 4 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル 1 . 2 - h (2 . 5 g、7 . 0 mmol、1 . 0 当量) の氷冷溶液に、 H_2O_2 (30 % 水溶液、1 . 5 当量) 及び K_2CO_3 (0 . 2 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で 30 . 0 分間攪拌した。反応 (TLC の指導) 終了後、 H_2O を加え、DCM で抽出した (3 回)。合せた有機物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉碎し、オフホワイトの固体として所望の生成物 1 . 3 - h を得た。

40

【 0292 】

1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - a) :

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.23-7.25 (m, 5H), 6.85-6.87 (m, 3H), 6.54-6.55 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.72-2.74 (m, 2H), 2.28-2.29 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H) 及び 1.86-1.89 (m, 2H). LCMS: 328.22 (M+H)⁺, 98.42%

収率 : 84%。

【0293】

1 - ベンジル - 4 - ((3 , 4 - フルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - b) :

10

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.33 (m, 5H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.45-6.48 (m, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.74-2.75 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H) 及び 1.85-1.87 (m, 2H). LCMS: 346.14 (M+H)⁺, 94.52%

収率 : 85%。

【0294】

1 - ベンジル - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - c) :

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.32 (m, 6H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 2H) 及び 1.76-1.79 (m, 2H). LCMS: 362.05 (M+H)⁺, 90.00%

収率 : 79%。

【0295】

1 - ベンジル - 4 - ((3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - d) :

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.34 (m, 6H), 7.11 (br s, 1H), 6.31-6.35 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 2H) 及び 1.77-1.80 (m, 2H). LCMS: 364.00 (M+H)⁺, 91.64%

収率 : 40%。

【0296】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - e) :

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.35 (m, 5H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H) 及び 1.76-1.80 (m, 2H). LCMS: 396.20 (M+H)⁺, 95.56%

収率 : 45%。

【0297】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - f) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.34 (m, 6H), 7.15 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.21-6.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.50-2.51 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 2H), 2.06 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.96-1.99 (m, 2H) 及び 1.77-1.81 (m, 2H). MS: 356.37 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
収率: 56.6%。

【0298】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - g) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.30 (m, 6H), 7.05 (br s, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.25-6.28 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.54-2.56 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 4H) 及び 1.80-1.83 (m, 2H). LCMS: 358.40 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 99.78%

10

収率: 61.38%。

【0299】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 3 - h) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.21-7.29 (m, 6H), 7.02 (br s, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 6.56 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 2H) 及び 1.82-1.90 (m, 2H). MS: 376.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20

収率: 30%。

【0300】

1 . 4 (a ~ h) の調製の一般的手順:

一般的方法 D: オルトギ酸トリエチルと AcOH (3 : 1) 中の化合物 1 . 3 (a - c) (2 . 0 ~ 4 . 0 g、1 . 0 当量) の溶液を密閉管中で 2 時間 190 にマイクロ波照射した。反応混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (100 ~ 200 M、2 ~ 4 % $\text{MeOH} - \text{DCM}$) で精製して、オフホワイトの固体として所望の生成物 1 . 4 (a ~ c) を得た。

30

【0301】

一般的方法 E: メタノール中の化合物 1 . 3 (a ~ h) (1 . 0 ~ 2 . 5 g、1 . 0 当量) の溶液に、 $\text{DMF} - \text{DMA}$ (3 . 0 当量) を加えた。得られた反応物を 65 で時間加熱した。反応 (TLC でモニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させて乾燥した。得られた粗残渣をジエチルエーテルで粉碎して、オフホワイトの固体生成物 1 . 4 (a ~ h) として所望の生成物を得た。

【0302】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - a) :

$^1\text{H-NMR}$

40

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 5H), 3.41 (s, 2H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 2H) 及び 1.75-1.78 (m, 4H). MS: 338.22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

収率: 方法 D で 48% 及び方法 E で 89%。

【0303】

8 - ベンジル - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (4 - b) :

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 6H), 3.47 (s, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 2H) 及び 1.72-1.80 (m, 4H). LCMS: 356.40 (M+H)⁺, 87.67%

収率：方法 D で 22% 及び方法 E で 85%。

【0304】

8 - ベンジル - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - c) : LCMS : 372.40 (M + H) ⁺ , 75.07%。収率：方法 D で 20%。

【0305】

8 - ベンジル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - d) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.73-2.75 (m, 2H), 2.48-2.49 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 2H) 及び 1.71-1.77 (m, 2H). MS: 373.96 (M+H)⁺

収率：方法 E で 65%。

【0306】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - e) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 8H), 3.50 (s, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 1.90-1.91 (m, 2H) 及び 1.72-1.73 (m, 2H). MS: 406.56 (M+H)⁺

収率：方法 E で 63%。

【0307】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - f) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (s, 1H), 7.48-7.49 (m, 4H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.80-7.81 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.88-1.89 (m, 2H) 及び 1.56-1.58 (m, 2H). MS: 366.35 (M+H)⁺

収率：方法 E で 79%。

【0308】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - g) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 5H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.87-2.95 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 2H) 及び 1.83-1.98 (m, 4H). LCMS: 368.00 (M+H)⁺, 90.91%

収率：方法 E で 78%。

【0309】

8 - ベンジル - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1 . 4 - h) :

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.21-7.26 (m, 5H), 3.46 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H) 及び 1.74-1.75 (m, 4H). MS: 386.0 (M+H) $^+$

収率：方法 E で 53 %。

【 0 3 1 0 】

1.5 (a ~ h) の調製のための一般的な手順：

一般的方法 F：MeOH 及び AcOH (40 : 1、20 mL) 中の化合物の溶液 1.4 (a ~ h) (0.50 ~ 1.5 g、1.0 当量) に、Pd-C (10 mol % w/w) を加え、得られた溶液を水素雰囲気 (1 気圧) 下で周囲温度で 16 時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (塩基性アルミナ、2 ~ 4 % MeOH - DCM) 上で精製して、オフホワイト色の固体として所望の生成物 1.5 (a ~ h) を得た。

10

【 0 3 1 1 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1.5 - a)：中間体 1：

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.81 (br s, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.95-6.96 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.34-3.37 (m, 3H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.35-2.36 (m, 2H) 及び 1.61-1.63 (m, 2H). LCMS: 250.23 (M+H) $^+$, 88.25%

20

収率：90 %。

【 0 3 1 2 】

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (1.5 - b)：中間体 2：

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (br s, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 2.37-2.40 (m, 2H) 及び 1.54-1.57 (m, 2H). MS: 268.25 (M+H) $^+$

30

収率：86 %。

【 0 3 1 3 】

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 4 - オン (1.5 - c)：中間体 3：MS：284.12 (M+H) $^+$ 。収率：50 %。

【 0 3 1 4 】

1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 4 - オン (1.5 - d)：中間体 4：

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H) 及び 1.82-1.85 (m, 2H). MS: 286.24 (M+H) $^+$

40

収率：60 %。

【 0 3 1 5 】

1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 4 - オン (1.5 - e)：中間体 5：

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (br s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.70-6.71 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.17-3.20 (m, 2H), 2.88-2.90 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H) 及び 1.53-1.56 (m, 2H). LCMS: 318.29 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 90.82%

収率 : 64 %。

【 0 3 1 6 】

1 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 5 - f) : 中間体 - 6 :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.19 (s, 6H) 及び 1.67-1.70 (m, 2H). MS: 278.32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 80 %。

【 0 3 1 7 】

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 5 - g) : 中間体 7 :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H) 及び 1.50-1.52 (m, 2H). MS: 280.26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 71 %。

【 0 3 1 8 】

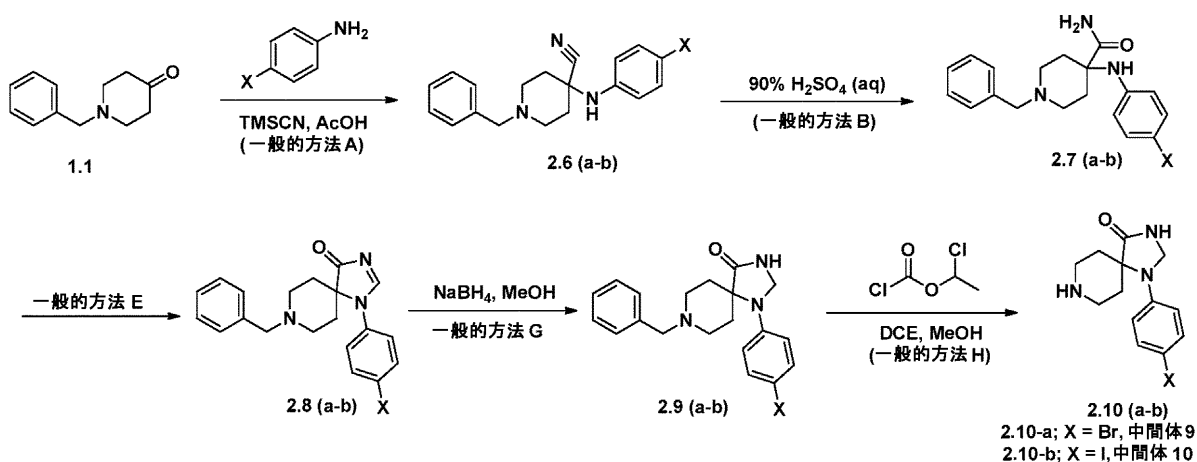
1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 5 - h) : 中間体 8 :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.05 (br s, 1H), 7.10-7.13 (m, 3H), 6.93-6.96 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.25-3.28 (m, 3H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.40-2.42 (m, 2H) 及び 1.59-1.64 (m, 2H). MS: 298.34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 78 %。

【 0 3 1 9 】

スキーム 2



【 0 3 2 0 】

2 . 6 (a ~ b) の調製のための一般的手順 : 一般的方法 A に従って調製された。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 1 】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - ブロモフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (2 . 6 - a) :

¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.38 (m, 7H), 6.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.30 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 4H) 及び 1.81-1.83 (m, 2H). MS: 369.98 (M+H)⁺

収率 : 52 %。

【 0 3 2 2 】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - ヨードフェニル) アミン) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (2 . 6 - b) :

¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.45 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 5H), 6.68 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 6.32 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.73-2.75 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 4H) 及び 1.81-1.83 (m, 2H). MS: 418.35 (M+H)⁺

収率 : 40 %。

【 0 3 2 3 】

2 . 7 (a ~ b) の調製のための一般的手順 : 一般的方法 B に従って調製された。

【 0 3 2 4 】

1 - ベンジル - 4 - (4 - ブロモフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 . 7 - a) :

¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.56 (m, 10H), 6.51-6.53 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.23-2.26 (m, 2H), 1.96-1.98 (m, 2H) 及び 1.78-1.82 (m, 2H). MS: 388.26 (M+H)⁺

収率 : 60 %。

【 0 3 2 5 】

1 - ベンジル - 4 - (ヨードフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 . 7 - b) :

¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.26-7.37 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 6.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.72 (br s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H) 及び 1.78-1.81 (m, 2H). LCMS: 436.32 (M+H)⁺, 93.67%

収率 : 41 %。

【 0 3 2 6 】

2 . 8 (a ~ b) の調製のための一般的手順 : 一般的方法 E に従って調製された。

【 0 3 2 7 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 . 8 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, *J*= 8.4Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.08 (d, *J*= 7.2Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H) 及び 1.65-1.68 (m, 2H). LCMS: 398.31 (M+H)⁺, 83.8%

収率 : 89 %。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 8 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5]
デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 . 8 - b) :

¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 7H), 3.47 (s, 2H),
2.72-2.78 (m, 2H), 2.46-2.49 (m, 2H) 及び 1.70-1.79 (m, 4H). MS: 446.18 (M+H)⁺

収率 : 59 %。

【 0 3 2 9 】

10

2 . 9 (a ~ b) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 G : メタノール中の化合物 2 . 8 (a ~ b) (1 . 0 ~ 1 . 5 g、1 . 0 当
量) の氷冷溶液に、NaBH₄ (2 . 5 当量) を少しずつ加えた。得られた反応混合物を
室温で 2 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、0 に冷却し、水を加え、
EtOAc で抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で
乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉碎し、オフホワイト固体
として所望の生成物 2 . 9 (a ~ b) を得た。

【 0 3 3 0 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5]
デカン - 4 - オン (2 . 9 - a) :

20

¹H-NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.24-7.26
(m, 1H), 6.79 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.52-3.54 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 4H) 及び 1.54-
1.58 (m, 4H). LCMS: 400.32 (M+H)⁺, 98.11%

収率 : 83 %。

【 0 3 3 1 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - ヨードフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5]
デカン - 4 - オン (2 . 9 - b) :

30

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 8.66 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.24 (br s, 1H), 6.67
(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 4H) 及び 1.53-1.57 (m, 4H).
LCMS: 448.20 (M+H)⁺, 96.28%

収率 : 91 %。

【 0 3 3 2 】

2 . 1 0 (a ~ b) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 H : DCE 中の 2 . 9 (a ~ b) (0 . 5 0 ~ 1 . 0 g、1 . 0 当量) の氷
冷溶液に、クロロギ酸 1 - クロロエチル (2 . 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を
5 時間還流した。反応 (TLC でモニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ乾燥した。粗残
渣を MeOH に溶解し、65 で 16 時間加熱した。反応 (TLC モニタリング) 終了後
、溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M) で精製し、3 ~ 5 % M
eOH / DCM で溶出して、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 . 1 0 (a ~ b)
を得た。

40

【 0 3 3 3 】

1 - (4 - ブロモフェニル) - 1、3、8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン
(2 . 1 0 - a) : 中間体 9 : LCMS : 310 . 16 (M + H) ⁺、87 . 90
%。収率 : 43 %。

50

【0334】

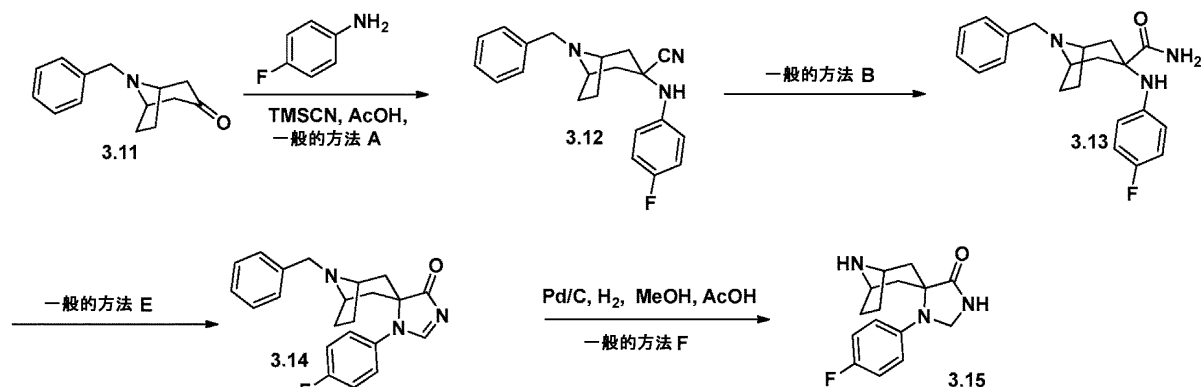
1 - (4 - ヨードフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (2 . 10 - b) : 中間体 10 :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.34 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.51-3.53 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H) 及び 1.75-1.79 (m, 2H). LCMS: 358.17 ($M+H$) $^+$, 89.37%

収率 : 68 %。

【0335】

スキーム 3



【0336】

8 - ベンジル - 3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル (3 . 12) の調製 : 一般的方法 A に従って調製された。MS : 336 . 14 ($M+H$) $^+$ 。収率 : 32 %。

【0337】

8 - ベンジル - 3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキサミド (3 . 13) の調製 : 一般的方法 B に従って調製された。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-

d_6): δ 7.63 (br s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.59 (br s, 2H), 5.44 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.83-3.85 (s, 2H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 2H) 及び 1.80-1.90 (m, 2H). LCMS: 354.36 ($M+H$) $^+$, 93.06%

収率 : 45 %。

【0338】

8 ベンジル - 3' - (4 - フルオロフェニル) - 8 - アザスピロ [ビシクル [3 . 2 . 1] オクタン - 3, 4' - イミダゾール] - 5' (3' H) - オン (3 . 14) の調製 : 一般的方法 E に従って調製された。MS : 363 . 98 ($M+H$) $^+$ 。収率 : 50 %。

【0339】

3' - (4 - フルオロフェニル) - 8 - アザスピロ [ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3, 4' - イミダゾリジン] - 5' - 1 (3 . 15) の調製 : 中間体 11 の調製 : 一般的方法 F に従って調製された。MS : 276 . 18 ($M+H$) $^+$ 。収率 : 29 %。

【0340】

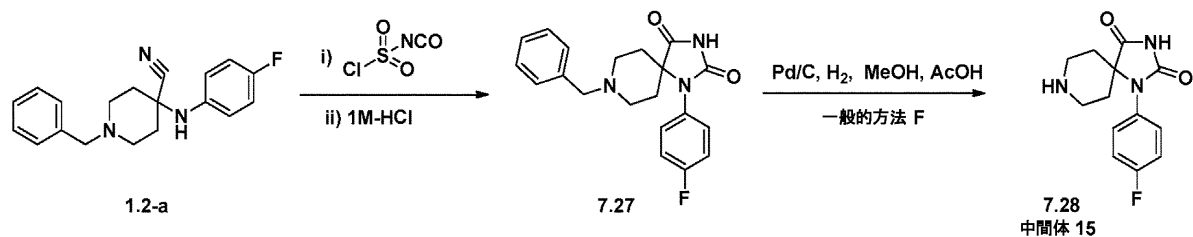
10

20

30

40

スキーム 7



【 0 3 4 1 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 , 4 - ジオン (7 . 2 7) の調製 : CHCl_3 (5 0 mL) 中の 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル 1 . 2 - a (1 . 0 g , 3 . 2 3 mmol) の氷冷溶液に、クロロスルホニルイソシアネート (0 . 5 6 mL , 6 . 4 7 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を濃縮してオフホワイトの固体生成物を得て、これを 1 M 塩酸 (1 0 0 mL) に溶解し、1 0 0 で 2 時間加熱した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し、5 N - NaOH 溶液を使用して pH を約 1 0 に調整した。得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固体として所望の生成物 7 . 2 7 (1 . 0 g , 8 7 %) を得た。

【 0 3 4 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (br s, 1H), 7.19-7.32 (m, 9H), 3.31-3.37

(m, 2H), 2.55-2.65 (m, 4H), 1.94-1.97 (m, 2H) 及び 1.58-1.63 (m, 2H). LCMS: 354.36

($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 98.93%

【 0 3 4 3 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 , 4 - ジオン (7 . 2 8) の調製 : 中間体 1 5 一般的方法 F に従って調製された :

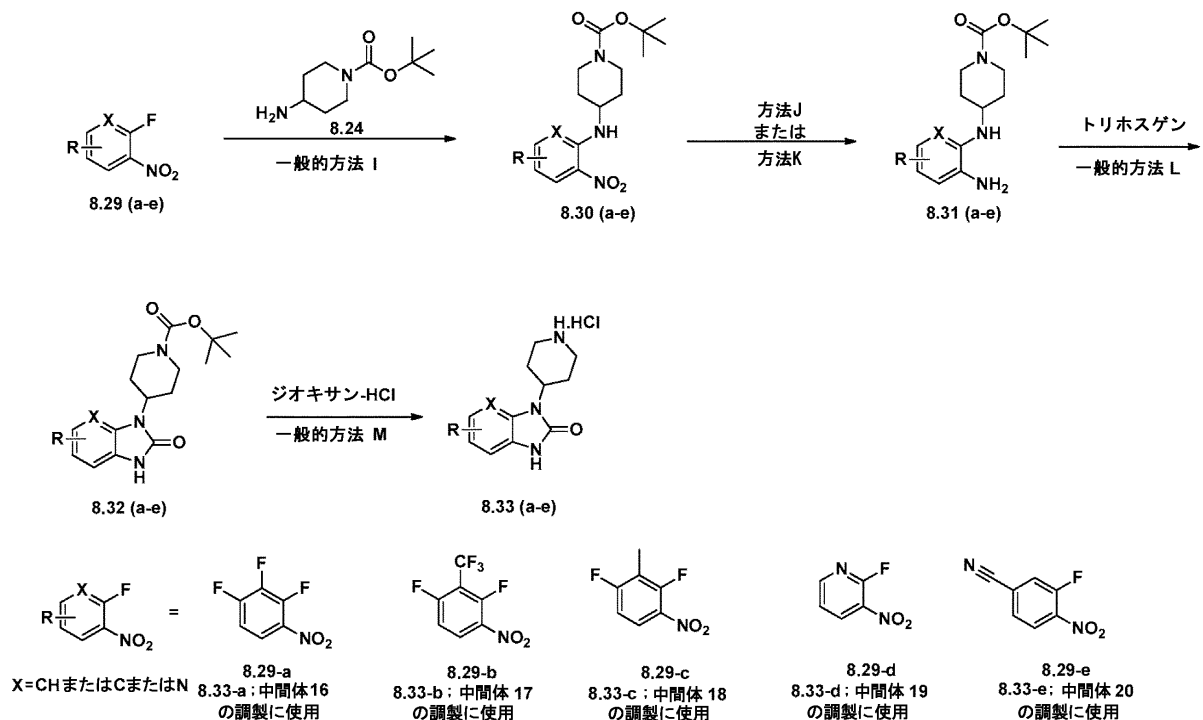
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

δ 8.61 (br s, 1H), 7.30-7.32 (m, 4H), 5.75-5.77 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 4H) 及び 1.84-1.92 (m, 4H). MS: 264.27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 9 4 %。

【 0 3 4 4 】

スキーム 8



10

20

【 0 3 4 5 】

8.30 (a ~ e) の調製のための一般的手順:

一般的方法 I: DMF 中の tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート 8.24 の氷冷溶液 (1.0 ~ 2.5 g、1.0 当量) に、DIPEA (1.5 当量) 及びそれぞれのニトロ化合物 8.29 (a ~ e) (1.0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を氷冷水で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回)。合せた有機物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 - 200 M、10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製して所望の生成物 8.30 (a ~ e) を得た。

30

【 0 3 4 6 】

tert - ブチル 4 - ((2,3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェノール) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.30 - a):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-8.04 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.48-6.54 (m, 1H), 4.01-4.02 (m, 3H), 2.94-2.99 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 2H) 及び 1.46-1.49 (m, 11H). LCMS: 356.52 (M-H) $^+$, 99.10%

収率: 56%。

40

【 0 3 4 7 】

tert - ブチル 4 - ((3 - フルオロ - 6 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.30 - b):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25-8.28 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.67-6.71 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 2H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) 及び 1.40-1.41 (m, 2H). LCMS: 406.19 (M-H) $^+$, 88.60%

収率: 78%。

【 0 3 4 8 】

tert - ブチル 4 - ((3 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ニトロフェニル) アミノ)

50

ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 0 - c) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98-8.02 (m, 1H), 8.62-8.67 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) 及び 1.34-1.37 (m, 2H). LCMS: 352.28 (M-H)⁺, 99.33%

収率 : 40 %。

【 0 3 4 9 】

tert - ブチル 4 - ((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 0 - d) :

10

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38-8.41 (m, 2H), 8.15-8.16 (m, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H) 及び 1.48 (s, 9H). LCMS: 321.24 (M-H)⁺, 95.81%

収率 : 80 %。

【 0 3 5 0 】

tert - ブチル 4 - ((5 - シアノ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 0 - e) :

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (m, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H) 及び 1.51 (s, 9H). LCMS: 345.22 (M-H)⁺, 99.0%

収率 : 75.3 %。

【 0 3 5 1 】

8 . 3 1 (a ~ d) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 J : EtOAc 中の化合物 8 . 3 0 (a ~ d) (1 . 0 ~ 2 . 5 g、1.0 当量) の溶液に、Pd - C (w / w、10 mol %) を加え、得られた溶液を水素雰囲気 (1 気圧) 下で周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して所望生成物 8 . 3 1 (a ~ d) を得た。

30

【 0 3 5 2 】

tert - ブチル 4 - ((6 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 1 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.58-6.65 (m, 1H), 6.33-6.36 (m, 1H), 4.80 (br s, 2H), 3.87-4.05 (m, 3H), 3.17-3.20 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) 及び 1.23-1.25 (m, 2H). LCMS: 328.41 (M+H)⁺, 97.70%

収率 : 97 %。

【 0 3 5 3 】

40

tert - ブチル 4 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 1 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.85-6.89 (m, 1H), 6.70-6.79 (m, 1H), 4.90 (br s, 2H), 3.92-3.99 (m, 3H), 3.09-3.11 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 2H), 1.69-1.73 (m, 2H), 1.38 (s, 9H) 及び 1.26-1.27 (m, 2H). LCMS: 356.30 (M-H)⁺, 96.01%

収率 : 75 %。

【 0 3 5 4 】

tert - ブチル 4 - ((6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アミノ)

50

ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 1 - c) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.62-6.64 (m, 1H), 6.51-6.53 (m, 1H), 4.10-4.12 (m, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.85-1.86 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) 及び 1.27-1.29 (m, 2H). LCMS: 324.31 (M-H)⁺, 88.69%

収率 : 80 %。

【 0 3 5 5 】

tert - ブチル 4 - ((3 - アミノピリジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 1 - d) :

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.68-6.69 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 4.49-4.53 (br s, 1H), 3.98-4.12 (m, 3H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) 及び 1.30-1.32 (m, 2H). LCMS: 293.23 (M+H)⁺, 98.28%

収率 : 85 %。

【 0 3 5 6 】

一般的方法 K : MeOH 中の化合物 8 . 3 0 - e (1 . 0 ~ 2 . 0 g、1 . 0 当量) の溶液にギ酸アンモニウム (5 . 0 当量) 及び Pd - C (w / w、10 mol %) を加え、得られた溶液を室温で 3 ~ 4 時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して所望の生成物 8 . 3 1 - e を得た。

20

【 0 3 5 7 】

tert - ブチル 4 - ((2 - アミノ - 5 - シアノフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 1 - e) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.05-4.10 (br s, 3H), 3.36-3.39 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 4H) 及び 1.40 (s, 11H). MS: 317.39 (M+H)⁺

収率 : 85 %。

30

【 0 3 5 8 】

8 . 3 2 (a ~ e) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 L : THF 中の化合物 8 . 3 1 (a ~ e) (0 . 5 0 ~ 1 . 5 0 g、1 . 0 当量) の氷冷溶液に、Et₃N を (2 . 0 当量) 及びトリホスゲン (1 . 5 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 - 200 M、30 ~ 40 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 8 . 3 2 (a ~ e) を得た。

【 0 3 5 9 】

40

tert - ブチル 4 - (6 , 7 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 2 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (br s, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.47-4.52 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H) 及び 1.42 (s, 9H). LCMS: 354.55 (M+H)⁺, 86.20%
収率 : 92 %。

【 0 3 6 0 】

tert - ブチル 4 - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2

50

、3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 2 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

10.27 (br s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 3H), 2.68-2.74 (m, 4H),

1.71-1.73 (m, 2H) 及び 1.46 (s, 9H). LCMS: 354.55 (M+H)⁺, 86.20%

収率 : 72 %。

【 0 3 6 1 】

tert - ブチル 4 - (6 - フルオロ - 7 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 2 - c) :

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (br s, 1H), 6.75-

6.82 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.30-4.32 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.44-2.48 (m, 2H), 1.79-1.80 (m,

2H), 1.60-1.62 (m, 2H) 及び 1.48 (s, 9H). LCMS: 350.36 (M+H)⁺, 90.82%

収率 : 80 %。

【 0 3 6 2 】

tert - ブチル 4 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 2 - d) : LCMS : 319 . 33 (M + H) ⁺ , 87 . 69 %。収率 : 85 %。

20

【 0 3 6 3 】

tert - ブチル 4 - (6 - シアノ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 2 - e) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (br s, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H),

7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.37-4.45 (m, 3H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 1.83-1.85

(m, 2H) 及び 1.52 (s, 9H). LCMS: 343.37 (M+H)⁺, 86.18%

収率 : 60 %。

30

【 0 3 6 4 】

8 . 3 3 (a ~ e) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 M : ジオキサン塩酸 (約 4 N) 中の化合物 8 . 3 2 (a ~ e) (0 . 5 g ~ 1 . 0 g、1 . 0 当量) の氷冷溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を減圧下で乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで粉砕して、オフホワイトの固体として所望の生成物 8 . 3 3 (a ~ e) を得た。

【 0 3 6 5 】

6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (8 . 3 3 - a) : 中間体 1 6 :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.38 (br s,

40

1H), 9.44 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 4.58-4.60 (m,

1H), 3.63-3.65 (m, 2H), 2.45-3.49 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H) 及び 2.35-2.38 (m, 2H). LCMS:

254.11 (M+H)⁺, 95.61%

収率 : 定量的。

【 0 3 6 6 】

6 - ジフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (8 . 3 3 - b) : 中間体 1 7 :

50

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 11.66 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.28-7.28 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 4.43-4.45 (m, 3H), 2.82-2.90 (m, 4H) 及び 1.88-1.98 (m, 2H). LCMS: 304.21

(M+H)⁺, 92.41%

収率 : 92 %。

【 0 3 6 7 】

6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (8 . 3 3 - c) : 中間体 1 8 :

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.94 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H) 及び 1.93-1.96 (m, 2H). MS: 250.29 (M+H)⁺

収率 : 93 %。

【 0 3 6 8 】

3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - オン塩酸塩 (8 . 3 3 - d) : 中間体 1 9 :

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (br s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 2H) 及び 1.86-1.89 (m, 2H). LCMS: 219.14 (M+H)⁺, 90.67%

収率 : 90 %。

【 0 3 6 9 】

2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (8 . 3 3 - e) : 中間体 2 0 :

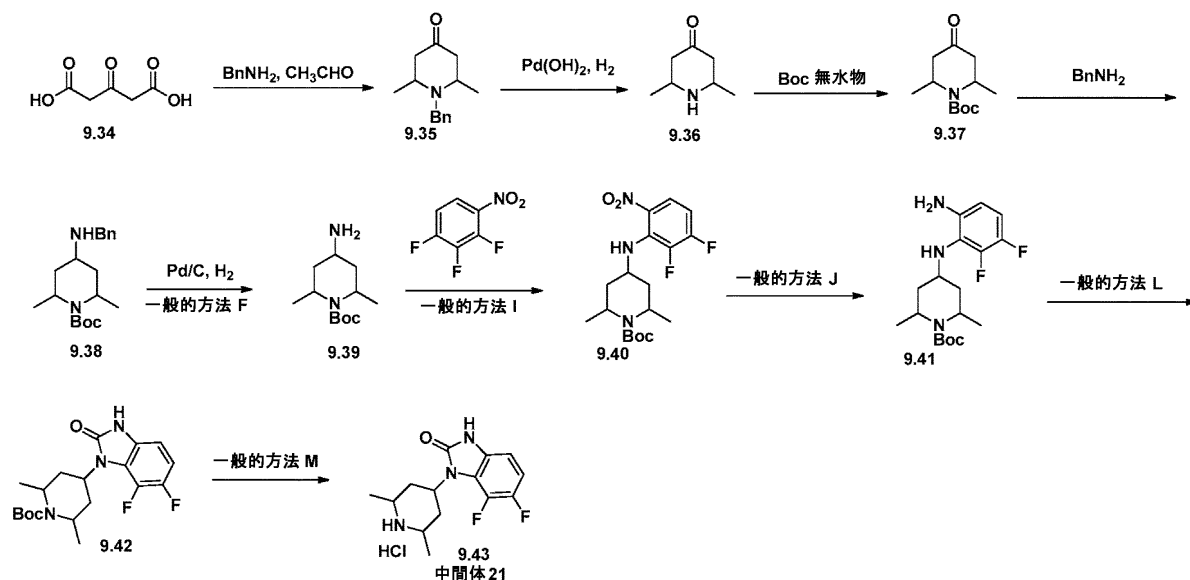
30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.55 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H) 及び 1.85-1.88 (m, 2H). LCMS: 243.32 (M+H)⁺, 98.82%

収率 : 85 %。

【 0 3 7 0 】

スキーム 9



10

【 0 3 7 1 】

1 - ベンジル - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - オン (9 . 3 5) の調製 :

水 (3 0 m L) 中の 3 - オキソペンタン酸 9 . 3 4 (1 0 g 、 6 4 . 4 9 m m o l) の氷冷溶液に、アセトアルデヒド (6 g 、 1 3 7 m m o l) 及びベンジルアミン (7 . 5 0 m L 、 6 4 . 4 9 m m o l) を加えた。得られた黄色溶液を室温で 7 8 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物を冷却し、1 N の H C l を使用して pH を約 2 に調整し、室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を N a H C O ₃ 水溶液で中和し、D C M (2 × 1 0 0 m l) で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させて褐色の液体を得た。粗生成物を 1 0 % E t O A c / ヘキサンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、粘性の液体として生成物 9 . 3 5 (1 0 g 、 収率 : 6 8 %) を得た。

20

【 0 3 7 2 】

NMR (400 MHz, C D C l ₃) : δ 7.26-7.40 (m , 5 H) , 3.90-3.94 (m , 1 H) , 3.51-3.53 (m ,

30

1 H) , 3.24-3.30 (m , 2 H) , 2.42-2.51 (m , 2 H) , 2.12-2.21 (m , 2 H) 及び 1.05 (m , 6 H) . MS : 218.10 (M + H) ⁺

【 0 3 7 3 】

2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - オン (9 . 3 6) の調製 : I P A (1 0 0 m L) 中の 1 - ベンジル - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - オン 9 . 3 5 (8 . 0 g 、 3 6 . 7 8 m m o l) の溶液に、P d (O H) ₂ (1 0 % w / w 、 0 . 8 g 、 3 . 6 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を H ₂ 雰囲気下で室温で 1 6 時間撹拌した。反応 (T L C でモニタリング) 終了後、反応物をセライト床を通して濾過し、E t O A c (1 0 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粘性液体として所望の生成物 9 . 3 6 (3 . 6 g 、 収率 : 7 7 %) を得た。粗生成物を精製せずに次の工程に使用した。MS : 1 2 8 . 1 4 (M + H) ⁺。

40

【 0 3 7 4 】

t e r t - ブチル 2 , 6 - ジメチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 3 7) の調製 : D C M 中 (5 0 m L) の 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - オン 9 . 3 6 の氷冷溶液 (3 . 6 g 、 2 8 . 3 4 m m o l) に、E t ₃ N (9 . 8 m L 、 7 0 . 8 m m o l) 及び b o c 無水物 (1 2 . 1 m L 、 5 6 . 6 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物を水で希釈し、D C M で抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。組成生物をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M 、 1 0 ~ 1

50

5 % E t O A c - ヘキサン) 上で精製して、所望の生成物 9 . 3 7 (3 . 9 g、収率 : 6 0 . 9 %) を得た。

【 0 3 7 5 】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.85 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.38-2.39 (m, 2H), 2.34-2.36 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) 及び 1.25-1.27 (m, 6H). MS: 228.08 (M+H)⁺

【 0 3 7 6 】

tert - ブチル 4 - (ベンジルアミノ) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 3 8) の調製 : D C M (5 0 m L) 中の tert - ブチル 2 , 6 - ジメチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート 9 . 3 7 の氷冷溶液 (3 . 4 g、1 4 . 9 m m o l) に、ベンジルアミン (2 . 1 3 m L、1 7 . 9 m m o l) 及び A c O H (1 . 0 2 m L、1 7 . 9 m m o l) を加えた。得られた混合物を 0 で 2 時間攪拌し、続いて (6 . 3 g、2 9 . 8 m m o l) のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加えた。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物を水で希釈し、D C M で抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (1 0 0 - 2 0 0 M、2 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 9 . 3 8 (1 8 g、収率 : 3 7 . 8 %) を得た。M S : 3 1 9 . 3 4 (M + H) ⁺。

【 0 3 7 7 】

tert - ブチル 4 - アミノ - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 3 9) の調製 : 一般的方法 F に従って調製された。M S : 2 2 9 . 2 0 (M + H) ⁺。収量 : 定量的。

【 0 3 7 8 】

tert - ブチル 4 - ((2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェニル) アミノ) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 4 0) の調製 : 一般的方法 I に従って調製された。

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-8.04 (m, 2H), 6.47-6.54 (m, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 3.88-3.89 (m, 1H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 1H), 1.88-1.90 (m, 2H), 1.62 (s, 9H) 及び 1.31-1.33 (m, 6H). MS: 386.31 (M+H)⁺

収率 : 3 5 %。

【 0 3 7 9 】

tert - ブチル 4 - ((6 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 4 1) の調製 : 一般的方法 J に従って調製された。

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.57-6.64 (m, 1H), 6.34-6.36 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.62 (br s, 1H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.72-1.74 (m, 2H), 1.35-1.39 (m, 1H), 1.39 (s, 9H) 及び 1.31-1.33 (m, 6H). MS: 356.38 (M+H)⁺

収率 : 3 5 %。

【 0 3 8 0 】

tert - ブチル 4 - (6 , 7 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 4 2) の調製 : 一般的方法 L に従って調製された。L C M S : 3 8 0 . 2

10

20

30

40

50

8 (M-H)⁺, 84.35%. 収率: 80%。

【0381】

1-(2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン塩酸塩(9.43)の調製: 中間体21: 一般的方法Mに従って調製された。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.33 (br s, 1H), 9.20-9.25 (m, 1H),

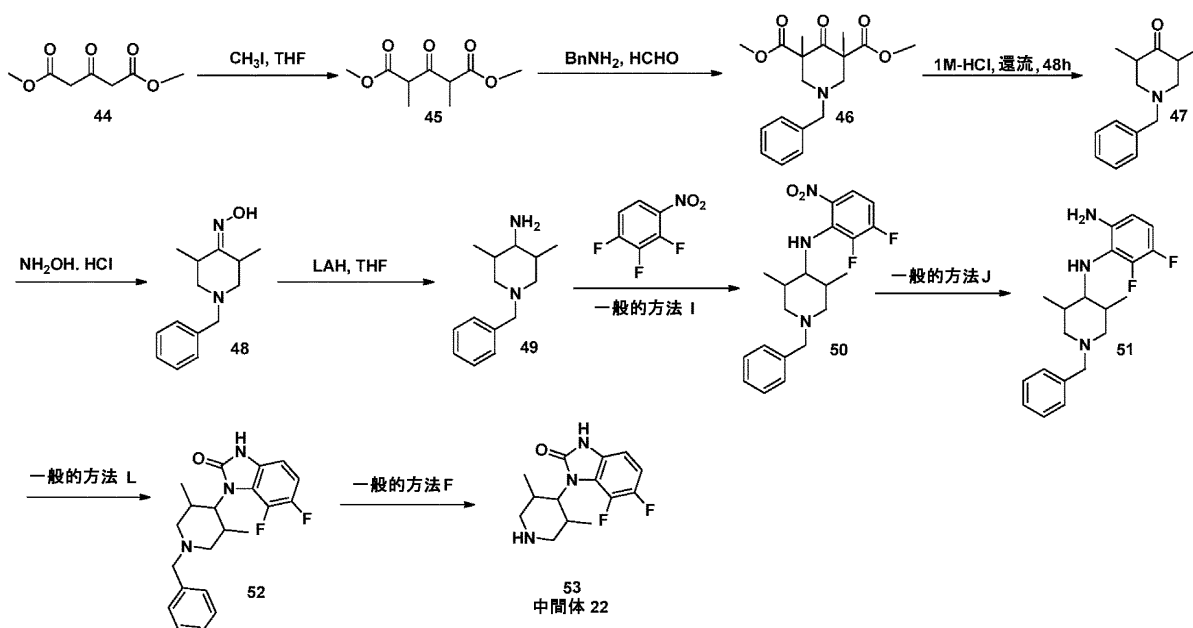
8.89-8.99 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 4.73-4.79 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 1H) 及び 1.29-1.35 (m, 6H). LCMS: 280.13 (M-H)⁺, 84.65%

10

収率: 90%。

【0382】

スキーム 10



20

30

【0383】

ジメチル 2,4-ジメチル-3-オキソペンタンジオエート(45)の調製:

THF (150 mL) 中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート 44 (10.0 g、57.47 mmol) の氷冷溶液に、K₂CO₃ (11.8 g、86.2 mmol) 及びヨウ化メチル (9.0 mL、143.67 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応(TLCモニタリング)終了後、反応物を水で希釈し、DCMで抽出した(3回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粘性液体として生成物 45 (10.0 g、収率: 86%) を得た。

【0384】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.09-5.16 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 6H) 及び 3.51-3.54 (m, 6H). MS: 203.10 (M+H)⁺

40

【0385】

ジメチル 1-ベンジル-3,5-ジメチル-4-オキソピペリジン-3,5-ジカルボキシレート(46):

CH₃OH (100 mL) 中のジメチル 2,4-ジメチル-3-オキソペンタンジオエート 45 (10.0 g、49.3 mmol) の氷冷溶液に、1M-HCl (15.0 mL)、ベンジルアミン (5.4 mL、49.3 mmol) 及びホルムアルデヒド (H₂O 中 37%、9.0 mL、108.46 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で7

50

2時間撈拌した。反応(TLCモニタリング)終了後、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粘性液体として所望の生成物46(12.0g、収率:73%)を得た。粗生成物を精製せずに次のステップに使用した。MS: 334.18 (M+H)⁺。

【0386】

1-ベンジル-3,5-ジメチルピペリジン-4-オンの調製(47):

1N-HCl(100mL)中のジメチル1-ベンジル-3,5-ジメチル-4-オキソピペリジン-3,5-ジカルボキシレート46(12.0g、36.01mmol)の溶液を100で16時間加熱した。反応(TLCモニタリング)終了後、反応物を0に冷却し、水酸化アンモニウム溶液を使用してpH約10に調整し、DCMで抽出した(3回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粘性液体として所望の生成物47(7.5g、収率:定量的)を得た。粗生成物を精製せずに次のステップに使用した。

10

【0387】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.35 (m, 5H), 3.64-3.66 (m, 2H), 3.10-3.13

(m, 2H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H)及び0.95 (d, J=6.4 Hz, 6H). MS: 203.10

(M+H)⁺

20

【0388】

1-ベンジル-3,5-ジメチルピペリジン-4-オンオキシムの調製(48): H₂O(30mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(2.4g、34.56mmol)の溶液にCH₃COONa(5.6g、69.12mmol)を加えた。反応混合物を60で加熱し、続いて1-ベンジル-3,5-ジメチルピペリジン-4-オン47(5.0g、23.04mmol)を加えた。得られた反応混合物を60で2時間加熱した。反応(TLCモニタリング)終了後、反応物を室温に冷却し、DCMで抽出した(3回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物48(5.0g、収率:定量化)を得た。

【0389】

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 5H), 3.40-3.50 (m,

2H), 3.20-3.22 (m, 2H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H)及び1.17 (d, J=7.2 Hz, 6H).

MS: 233.20 (M+H)⁺

【0390】

1-ベンジル-3,5-ジメチルピペリジン-4-アミンの調製(49): 1-ベンジル-3,5-ジメチルピペリジン-4-オンオキシム48(2.0g、8.62mmol)の氷冷溶液に、LAH(THF中2.0M、13.0mL)を加えた。得られた反応混合物を65で3時間加熱した。反応(TLCモニタリング)終了後、反応物を0に冷却し、15%NaOH溶液(10mL)を滴下添加した。反応物をセライト床を通して濾過し、EtOAc(100mL)で洗浄した。濾液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物49(1.4g、収率:70%)を得た。MS: 219.21 (M+H)⁺。

40

【0391】

1-ベンジル-N-(2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルピペリジン-4-アミン(50)の調製: 一般的方法Iに従って調製された。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

8.02-8.05 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 6.44-6.51 (m, 1H), 4.29-4.30 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.31-1.32 (m, 1H) 及び 0.86 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LCMS: 376.06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 96.22%

収率 : 25 %。

【0392】

N1 - (1 - ベンジル - 3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジフルオロベンゼン - 1, 2 - ジアミン (51) の調製 : 一般的方法 J に従って調製された。LCMS : 344.39 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$, 81.10 %。収率 : 80 %。

【0393】

1 - (1 - ベンジル - 3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (52) の調製 : 一般的方法 L に従って調製された。MS : 370.36 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$ 。収率 : 60 %。

【0394】

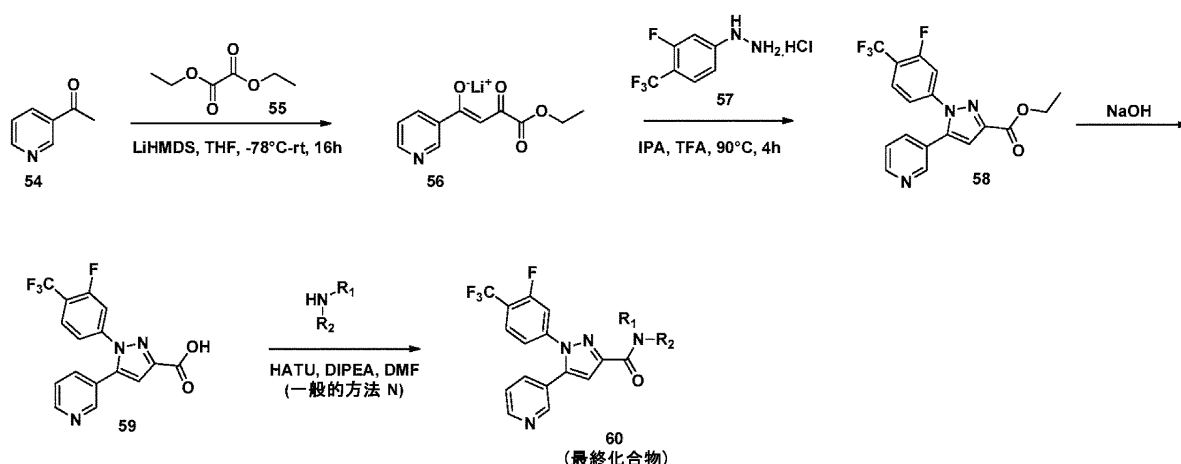
1 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン (53) の調製 : 中間体 22 : 一般的方法 F に従って調製された。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.25 (br s, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.00-3.02 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 1H) 及び 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LCMS: 282.25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 88.77%

収率 : 90 %。

【0395】

最終化合物の合成
スキーム 11



【0396】

4 - エトキシ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (55) の調製 : ジエチルエーテル (250 mL) 中の 3 - アセチルピリジン 54 (20 g, 165.09 mmol) の溶液を -78 に冷却し、続いて LiHMDS (THF 中 1.0 M, 181.60 mL, 181.60 mmol) を加えた。得られた反応混合物を -78 で 45 分間攪拌し、続いて約 20 分でシュウ酸ジエチル 55 (27.03 mL, 198.10 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC 及び MS モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過して、オフホワイトの固体 (30 g) として所望の生成

物 56 を得て、これを精製することなく次のステップに進めた。

【 0 3 9 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.12 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: 221.95 (M+H) $^+$

収率 : 82 %。

【 0 3 9 8 】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (58) の調製 : IPA (60 mL) 中の 4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) but - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 56 (10 g、45.23 mmol) の氷冷溶液に、(3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジン塩酸塩 57 (10.5 g、54.28 mmol) 及び TFA (7.25 mL、90.46 mL) を加えた。得られた反応混合物を室温に温め、次いで 90 で 4 ~ 5 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M、10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、
所望の生成物 58 (8.0 g、47 %) を得た。

【 0 3 9 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.72 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H) 及び 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: 379.90 (M+H) $^+$

【 0 4 0 0 】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (59) の調製 : EtOH (60 mL) 中のエチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 58 (8.0 g、21.09 mmol) の氷冷溶液に、8 mL の H_2O 中の水酸化ナトリウム (1.68 g、42.18 mmol) の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を加えることにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 59 (4.5 g、61 %) を得た。

【 0 4 0 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.10 (br s, 1H), 8.59 (m, 2H), 7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 及び 7.26 (s, 1H). LCMS: 351.96 (M+H) $^+$, 93.37%

【 0 4 0 2 】

最終化合物 (一般構造 60) の調製のための一般的手順 :

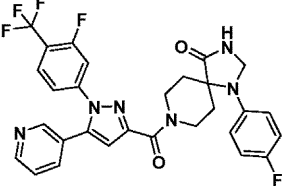
一般的方法 N : DMF (2.0 mL) 中の 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 59 (0.150 g、0.43 mmol) の氷冷溶液に、DIPEA (2.5 当量) 及び HATU (1.50 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間撹拌し、続いてそれぞれのアミン (1.20 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈

し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製した。

【0403】

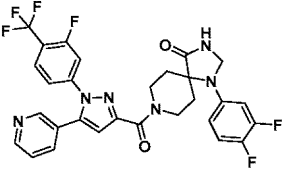
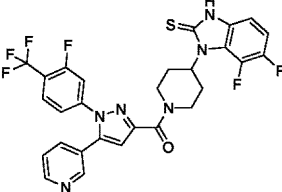
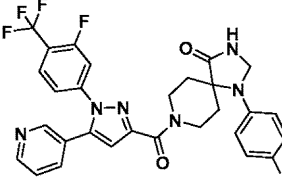
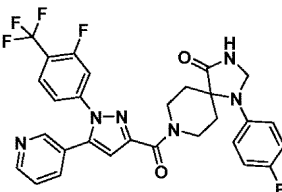
個々の収率及び最終化合物の分析データについては、表6.1を参照されたい。

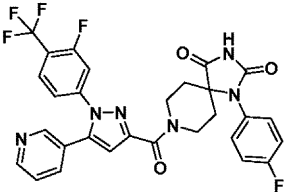
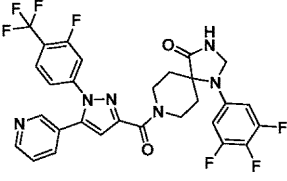
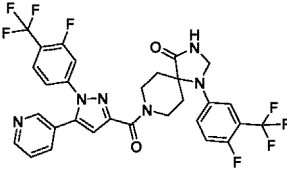
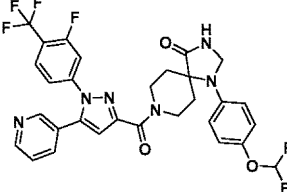
(表6.1) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

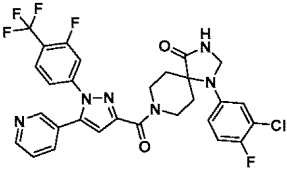
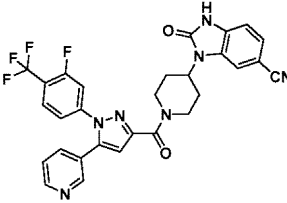
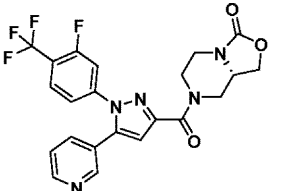
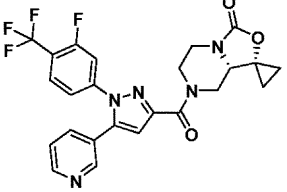
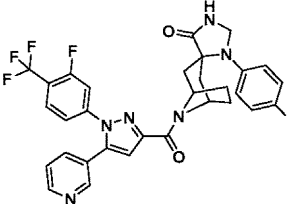
No.	構造	使用されたアミン 中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
180		1	42	581.52 (M-H) ⁺ , 99.91%	δ 8.81 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 2H), 7.83 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.28 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 4.48-4.62 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 2H) 及び 1.74-1.78 (m, 2H)

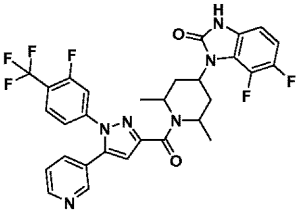
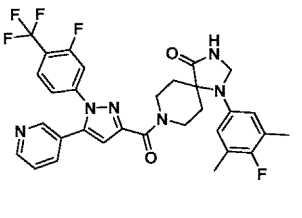
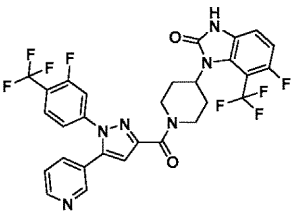
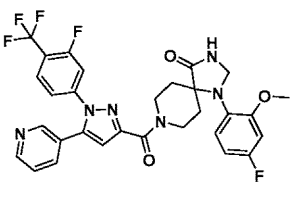
10

20

181		2	10	599.35 (M-H) ⁺ , 99.71%	δ 8.89 (s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 2H) 及び 1.73-1.82 (m, 2H)	10
182		市販	9	603.44 (M+H) ⁺ , 95.32%	δ 8.61 (s, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.64 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.68 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.71-4.74 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.05-2.09 (m, 2H) 及び 1.86 (s, 2H)	20
183		10	30	691.46 (M+H) ⁺ , 96.07%	δ 8.87 (s, 1H), 8.62-8.63 (m, 2H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.59-6.61 (m, 2H), 4.59-4.60 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 2.38-2.42 (m, 2H) 及び 1.71-1.77 (m, 2H)	30
184		9	26	641.34 (M-H) ⁺ , 99.54%	δ 8.88 (s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.76 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.48-4.51 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 2H) 及び 1.71-1.81 (m, 2H)	40

185		15	18	595.34 (M-H) ⁺ , 99.29%	δ 11.29 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.56 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.28 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.12 Hz, 1H), 7.59 (d, J=11.04 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H) 及 1.55-1.62 (m, 2H)	10
186		4	40	617.48 (M-H) ⁺ , 95.47%	δ 8.95 (s, 1H), 8.63-8.64 (m, 2H), 7.85 (t, J=8.24 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.76 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.56-6.61 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.47-4.47 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H) 及 1.73-1.81 (m, 2H)	20
187		5	18	651.54 (M-H) ⁺ , 95.32%	δ 8.93 (s, 1H), 8.62-8.64 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.47-4.51 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 2H) 及 1.76-1.84 (m, 2H)	30
188		8	14	629.46 (M-H) ⁺ , 99.56%	δ 8.84 (s, 1H), 8.60-8.63 (m, 2H), 7.82 (t, J=8.28 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82-7.09 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.46-4.49 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 2H) 及 1.74-1.82 (m, 2H)	40

189		3	8	617.26 (M+H) ⁺ , 93.55%	δ 8.88 (s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46-4.49 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 2H) 及び δ 1.74-1.79 (m, 2H)	10
190		20	13	574.46 (M-H) ⁺ , 99.75%	δ 11.46 (br s, 1H), 8.62-8.64 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H) 及び δ 1.78-1.86 (m, 2H)	20
191		市販	30	476.43 (M+H) ⁺ , 99.89%	δ 8.59-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.67-4.81 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H) 及び δ 2.78-2.84 (m, 1H)	30
192		市販	48	502.44 (M+H) ⁺ , 99.81%	δ 8.59-8.63 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H) 及び δ 0.94-1.08 (m, 4H)	40
193		11	5	609.52 (M+H) ⁺ , 99.73%	δ 8.79 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.81 (t J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 5.24 (s, 1H),	

					4.92 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.31-3.33 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.49-2.50 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 2H) 及 δ 1.82-1.92 (m, 2H)
194		21	15	613.23 (M-H) ⁺ , 96.59%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 8.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.22-2.27 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 及 δ 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
195		6	20	609.18 (M-H) ⁺ , 99.41%	δ 8.75 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 2H), 7.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58-6.59 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.08 (s, 6H) 及 δ 1.72-1.80 (m, 2H)
196		17	35	635.45 (M-H) ⁺ , 99.92%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 2H) 及 δ 1.75-1.84 (m, 2H)
197		7	14	612.90 (M+H) ⁺ , 97.83%	δ 8.59-8.60 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93-

10

20

30

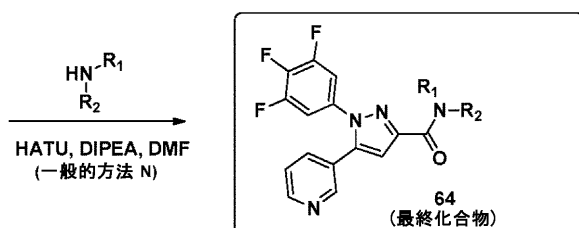
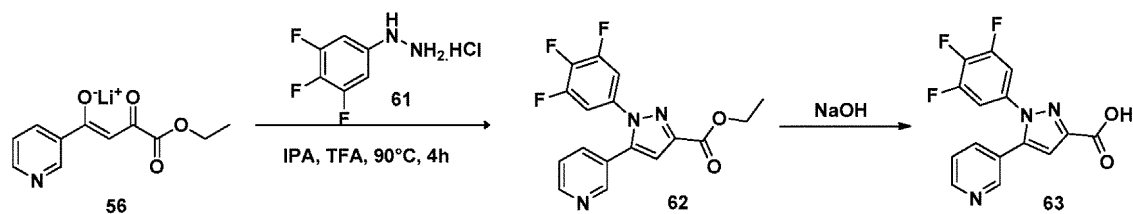
40

					6.97 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 2H) 及び 1.40-1.46 (m, 2H)
--	--	--	--	--	---

【 0 4 0 4 】

スキーム 12

10



20

【 0 4 0 5 】

エチル 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (62) の調製: IPA (50 mL) 中の 4 - エトキシ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) but - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 56 (10.0 g、45.23 mmol) の氷冷溶液に、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 61 (10.77 g、54.28 mmol) 及び TFA (6.9 mL、90.46 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 90 で 4 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M、10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 62 (5.50 g、35 %) を得た。

30

【 0 4 0 6 】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H) 及び 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 348.15 (M+H)⁺

40

【 0 4 0 7 】

5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (63) の調製: EtOH (40 mL) 中のエチル 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 62 (5.50 g、15.82 mmol) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1.26 g、31.64 mmol) を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H₂O を加え、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加す

50

ることにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 63 (3.0 g、59%) を得た。

【0408】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.13 (br s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 1H) 及び 7.25 (s, 1H). LCMS: 320.14 (M+H)⁺, 95.20 %

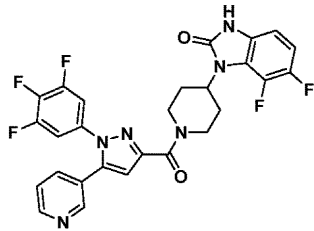
【0409】

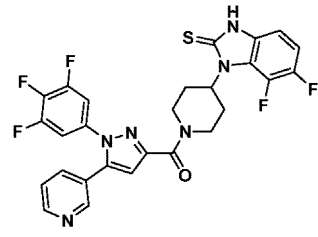
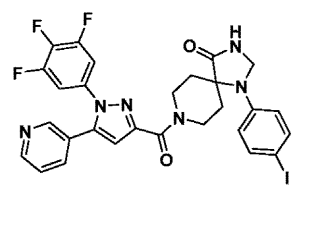
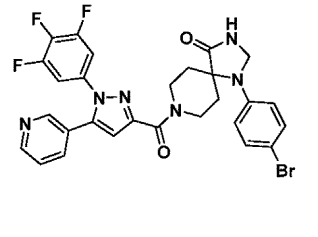
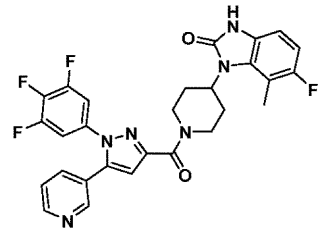
最終化合物 (一般構造 64) の調製のための一般的手順: 最終化合物は、一般的方法の N に従って調製された。DMF (2.0 mL) 中のカルボン酸 63 (125 ~ 150 mg) の氷冷溶液に、DIPEA (2.5 当量) 及び HATU (1.50 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間攪拌し、続いてそれぞれのアミン (1.20 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 HPLC によって精製した。

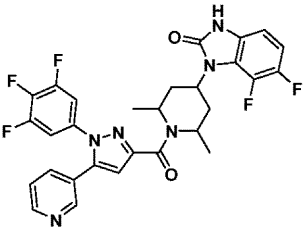
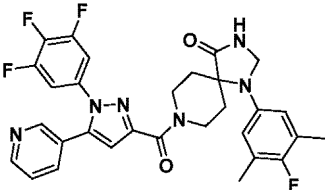
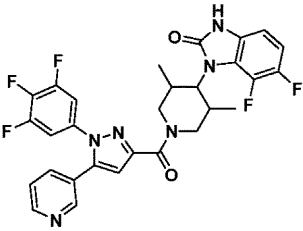
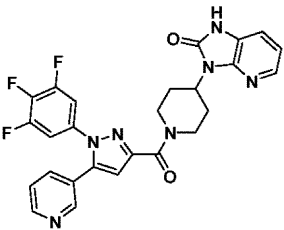
【0410】

個々の収率及び最終化合物の分析データについては、表 6.2 を参照されたい。

(表 6.2) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

No.	構造	使用されたアミン 中間体	収率 (%)	LCMS	NMR データ (DMSO-d ₆ , 400 MHz)
198		16	32	555.11 (M+H) ⁺ , 95.55%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 2H) 及び 1.85-1.88 (m, 2H)

199		市販	10	569.31 (M-H) ⁺ , 88.55%	δ 13.11 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00- 7.01 (m, 1H), 4.87- 4.90 (m, 1H), 4.72- 4.74 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H) 及び 1.86- 1.90 (m, 2H)	10
200		10	22	659.50 (M+H) ⁺ , 97.37%	δ 8.87 (s, 1H), 8.62- 8.63 (m, 2H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.58- 6.60 (m, 2H), 4.59- 4.60 (m, 2H), 4.49- 4.50 (m, 2H), 3.82- 3.87 (m, 2H), 3.49- 3.55 (m, 1H), 2.42- 2.45 (m, 1H) 及び 1.70-1.79 (m, 2H)	20
201		9	25	609.29 (M-H) ⁺ , 99.91%	δ 8.88 (s, 1H), 8.60- 8.61 (m, 2H), 7.66 (t, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.69- 6.72 (m, 2H), 4.59- 4.60 (m, 2H), 4.47- 4.50 (m, 2H), 3.82- 3.88 (m, 1H), 3.50- 3.55 (m, 1H), 2.42- 2.49 (m, 2H) 及び 1.70-1.80 (m, 2H)	30
202		18	18	551.37 (M+H) ⁺ , 99.88%	δ 10.84 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.92 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.74- 6.82 (m, 2H), 4.76- 4.79 (m, 1H), 4.66- 4.69 (m, 2H), 3.25- 3.28 (m, 1H), 2.88- 2.94 (m, 1H), 2.55- 2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H) 及び 1.84- 1.90 (m, 2H)	40

203		21	5	583.21 (M+H) ⁺ , 97.96%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.59-8.60 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.23-2.30 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) 及び 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
204		6	18	579.13 (M+H) ⁺ , 99.12%	δ 8.74 (s, 1H), 8.58- 8.60 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.58- 6.59 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.38-4.41 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.12 (s, 6H) 及び 1.72-1.79 (m, 2H)
207		22	6	583.37 (M+H) ⁺ , 97.90%	δ 11.31 (br s, 1H), 8.60-8.61 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.31- 4.34 (m, 2H), 3.87- 3.90 (m, 1H), 3.51- 3.54 (m, 1H), 2.26- 2.33 (m, 2H), 0.85 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) 及び 0.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
208		19	12	518.13 (M-H) ⁺ , 97.02%	δ 11.12 (br s, 1H), 8.59-8.60 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> =

10

20

30

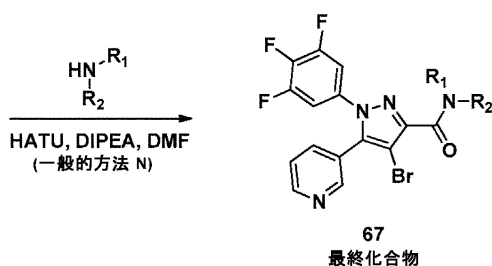
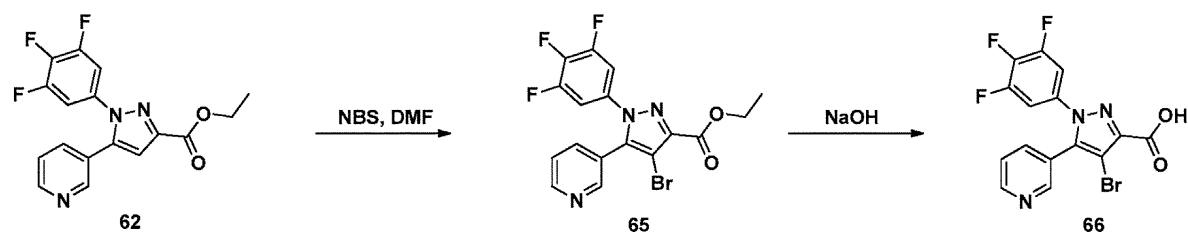
40

					7.6 Hz, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 2H) 及び 1.76-1.84 (m, 2H)
--	--	--	--	--	--

【 0 4 1 1 】

スキーム 13

10



20

【 0 4 1 2 】

エチル 4 - プロモ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 5) の調製 : D M F (1 5 m L) 中のエチル 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 6 2 (1 . 0 g , 2 . 8 8 m m o l) の溶液に、N B S (0 . 7 7 g , 4 . 3 2 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を 5 0 で 4 時間加熱した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を氷冷水し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機物を氷冷水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M 、 3 ~ 5 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 6 5 (0 . 9 9 g 、収率 : 8 1 %) を得た。

30

【 0 4 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71-8.72 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 4.50 (q, $J=7.12$ Hz, 2H) 及び 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: 426.18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

40

【 0 4 1 4 】

4 - プロモ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 6) の調製 : E t O H (2 0 m L) 中のエチル 4 - プロモ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 6 5 (0 . 9 9 g , 2 . 3 3 m m o l) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 1 9 g , 4 . 6 6 m m o l) を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、続いて E t O A c (2×100 m L) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加することにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過

50

し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 66 (0.35 g、収率 39%) を得た。

【0415】

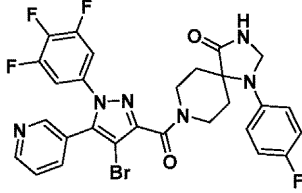
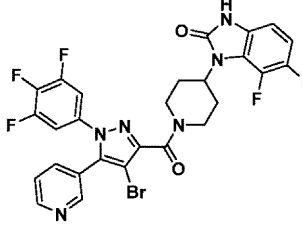
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.45 (br s, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H) 及び 7.48-7.52 (m, 3H). LCMS: 397.94 (M+H)⁺, 86.45 %

【0416】

最終化合物 (一般構造 67) の調製のための一般的手順: 最終化合物を 100 ~ 150 mg の規模で一般的方法 N に従って調製した。個々の収率及び最終化合物の分析データについては、表 6.3 を参照されたい。

10

(表 6.3) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

No.	構造	使用されたアミン中間体	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz)
210		1	13	629.42 (M+H) ⁺ , 99.53%	δ 8.84 (s, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.84 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 4.58-4.61 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H) 及び 1.71-1.75 (m, 1H)
211		16	26	633.38 (M+H) ⁺ , 97.73%	δ 10.50 (br s, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 2H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 2H) 及び 1.75-1.90 (m, 2H)

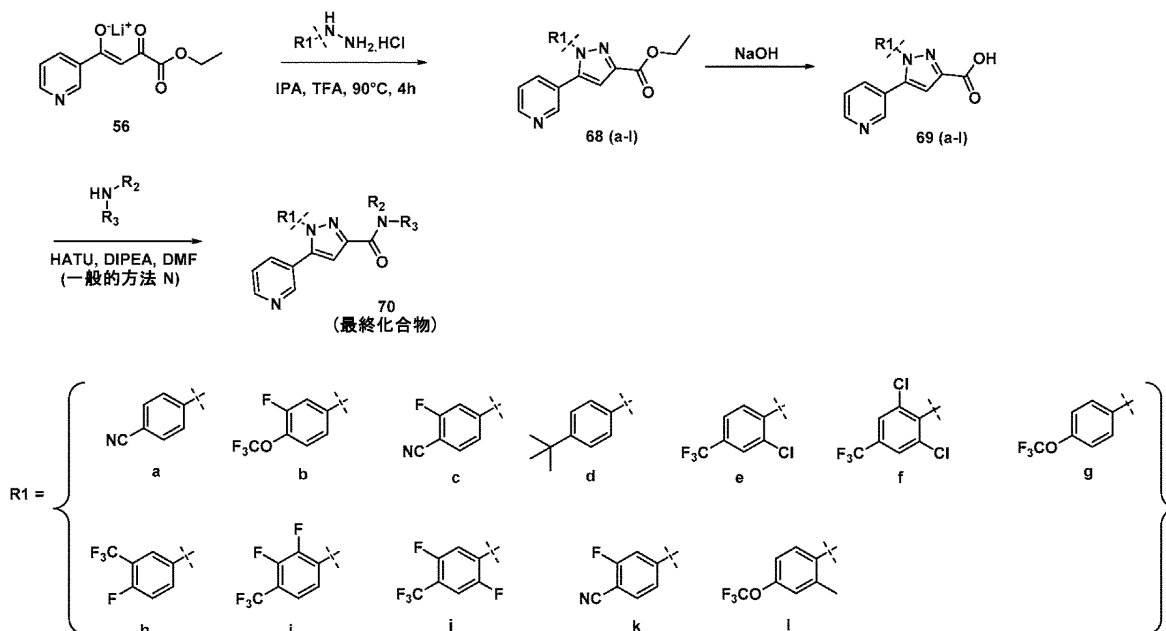
20

30

40

【0417】

スキーム 14



10

【0418】

化合物 68 (a ~ l) の調製のための一般的手順：IPA 中の 4 - エトキシ - 2 - メチ
ル - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リ
チウム塩 56 (3 . 0 g、13 . 21 mmol) の氷冷溶液は、それぞれのヒドラジン塩
酸塩 (1 . 2 当量) 及び TFA (2 . 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温まで
温め、次いで 90 で 4 ~ 5 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を
蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブライ
ンで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (
100 ~ 200 M、10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 68
(a ~ l) を得た。

20

【0419】

エチル 1 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール
- 3 - カルボキシレート (68 - a) :

30

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (m, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.61-7.63
(m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H) 及び 1.35
(t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 319.03 (M+H)⁺

収率 : 13 %。

【0420】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5 - (ピリジ
ン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (68 - b) :

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62-8.68 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H),
7.41-7.44 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.6 Hz,
2H) 及び 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 396.14 (M+H)⁺

収率 : 41 %。

【0421】

エチル 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1
H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (68 - c) :

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71-8.72 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 4.42 (q, $J=7.6$ Hz, 2H) 及び 1.36 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LCMS: 337.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 96.65%

収率 : 26 %。

【 0 4 2 2 】

エチル 1 - (4 - (tert - ブチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - d) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58-8.62 (m, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) 及び 1.25 (s, 9H). MS: 350.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

収率 : 23 %。

【 0 4 2 3 】

エチル 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - e) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57-8.58 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) 及び 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: 396.27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20

収率 : 30 %。

【 0 4 2 4 】

エチル 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - f) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71-8.76 (m, 1H), 8.62-8.65 (m, 1H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2H) 及び 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: 430.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

30

収率 : 31 %。

【 0 4 2 5 】

エチル 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - g) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73-8.81 (m, 2H), 8.39-8.41 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 4.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2H) 及び 1.51 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS: 378.28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 88.27%

40

収率 : 40 %。

【 0 4 2 6 】

エチル 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - h) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.59-8.66 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.56 (d, $J=8.04$ Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) 及び 1.38 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). MS: 380.22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 35 %。

50

【 0 4 2 7 】

エチル 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - i) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75-8.79 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.44 (q, $J=6.92$ Hz, 2H) 及び 1.39 (t, $J=7.16$ Hz, 3H). MS: 397.94 (M+H) $^+$

収率 : 16 %。

【 0 4 2 8 】

10

エチル 1 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - j) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66-8.73 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.35-7.35 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.48 (q, $J=7.20$ Hz, 2H) 及び 1.42 (t, $J=7.20$ Hz, 3H). MS: 398.15 (M+H) $^+$

収率 : 35 %。

【 0 4 2 9 】

エチル 1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - k) :

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71-8.72 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 4.50 (q, $J=7.16$ Hz, 2H) 及び 1.43 (t, $J=7.24$ Hz, 3H). MS: 337.14 (M+H) $^+$

収率 : 26 %。

【 0 4 3 0 】

エチル 1 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (6 8 - l) :

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51-8.55 (m, 2H), 8.40-8.42 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 4.43 (q, $J=7.20$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H) 及び 1.42 (t, $J=7.24$ Hz, 3H). MS: 392.54 (M+H) $^+$

収率 : 29 %。

【 0 4 3 1 】

化合物 6 9 (a ~ l) の調製のための一般的手順 : EtOH 中の化合物 6 8 (a ~ l) (0 . 8 0 ~ 1 . 5 g 、 1 . 0 当量) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (3 . 0 当量) の水溶液を滴加添加した。得られた溶液を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、続いて EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を加えることにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 6 9 (a ~ l) を得た。

40

【 0 4 3 2 】

1 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - a) : LC - MS : 291 . 27 (M + H) $^+$, 85 . 5 % . 収率 : 66 %。

【 0 4 3 3 】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3

50

- イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.15 (br s, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H) 及び 7.17 (s, 1H). LCMS: 368.29 (M+H) $^+$, 94.25%

収率 : 6 1 %。

【 0 4 3 4 】

1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - c) :

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.18 (br s, 1H), 8.59-8.91 (m, 2H), 7.67-7.68 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H) 及び 7.22 (s, 1H). MS: 309.11 (M+H) $^+$

収率 : 3 0 %。

【 0 4 3 5 】

1 - (4 - (t e r t - ブチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - d) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.0 (br s, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H) 及び 1.29 (s, 9H). LCMS: 322.0 (M+H) $^+$, 98.33%

20

収率 : 3 0 %。

【 0 4 3 6 】

1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - e) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.19 (br s, 1H), 8.50-8.54 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.62-7.63 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H) 及び 7.33 (s, 1H). LCMS: 368.12 (M+H) $^+$, 97.38%

30

収率 : 8 1 %。

【 0 4 3 7 】

1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - f) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.33 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H) 及び 7.41-7.44 (m, 2H). LCMS: 402.08 (M+H) $^+$, 96.28%

40

収率 : 8 4 %。

【 0 4 3 8 】

5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - g) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.09 (br s, 1H), 8.52-8.57 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 5H) 及び 7.23 (s, 1H). LCMS: 350.27 (M+H) $^+$, 91.79%

収率 : 6 3 %。

【 0 4 3 9 】

1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 -

50

イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - h) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.15 (br s, 1H), 8.57-8.58 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 1H)及び7.24 (s, 1H). LCMS: 352.24 (M+H)⁺, 95.84%

収率 : 73 %。

【 0 4 4 0 】

1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - i) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.30 (br s, 1H), 8.60-8.61 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H)及び7.25 (s, 1H). MS: 370.08 (M+H)⁺

収率 : 86 %。

【 0 4 4 1 】

1 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - j) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.34 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.99-8.10 (m, 2H), 7.72 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H)及び7.33 (s, 1H). LCMS: 370.27 (M+H)⁺, 97.55%

収率 : 68 %。

【 0 4 4 2 】

1 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - k) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.18 (br s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.81 (d, J= 8.32 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H)及び7.22 (s, 1H). MS: 309.11 (M+H)⁺

収率 : 30 %。

【 0 4 4 3 】

1 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (6 9 - l) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.08 (br s, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 1H)及び1.93 (s, 3H). LCMS: 364.26 (M+H)⁺, 92.06%

収率 : 75 %。

【 0 4 4 4 】

最終化合物 (一般構造 7 0) の調製ための一般的手順 : 最終化合物は、一般的方法 N に従って調製された。DMF (2 . 0 m L) 中のカルボン酸 6 9 (a ~ l) (1 2 5 ~ 1 5 0 m g) の氷冷溶液に、をDIP EA (2 . 5 当量) 及びHATU (1 . 5 0 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で0 で15分間攪拌し、続いてそれぞれのアミン (1 . 2 0 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (3 0 m L) で希釈し、続いてEtOAc (3 × 5 0 m L) で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。最終化合物を分取HPLCによって精製した。

10

20

30

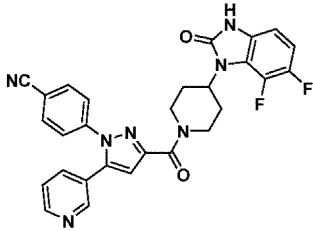
40

50

【 0 4 4 5 】

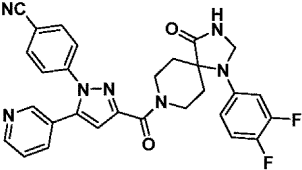
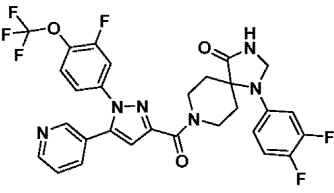
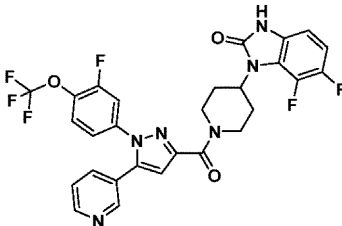
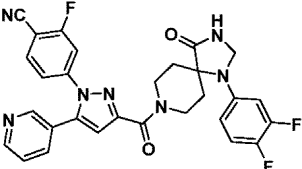
個々の収率及び最終化合物の分析データについては、表 6 . 4 を参照されたい。

(表 6 . 4) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

No.	構造	使用 された アミン 中間体	収率 (%)	LCMS	NMR データ (DMSO-d ₆ , 400 MHz)
212		16	15	524.35 (M-H) ⁺ , 99.78%	δ 11.15 (br s, 1H), 8.60 (d, J= 1.12 Hz, 1H), 8.56 ((d, J= 1.68 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 8.52 Hz, 2H), 7.68 ((d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.54 ((d, J= 8.52 Hz, 2H), 7.41- 7.45 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.80- 4.83 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.07- 2.17 (m, 2H) 及び 1.85- 1.88 (m, 2H)

10

20

213		2	13	538.35 (M-H) ⁺ , 98.24%	δ 8.89 (s, 1H), 8.56-8.61 (m, 2H), 7.91(t, J= 8.52 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 8.12 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 2H) 及 1.73-1.81 (m, 2H)
214		2	31	615.38 (M-H) ⁺ , 99.36%	δ 8.88 (s, 1H), 8.58-8.61 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.47-7.47 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H) 及 1.73-1.77 (m, 2H)
215		16	22	603.42 (M+H) ⁺ , 96.04%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.28 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 2H) 及 1.85-1.92 (m, 2H)
216		2	6	556.41 (M-H) ⁺ , 99.04%	δ 8.89 (s, 1H), 8.61-8.63 (m, 2H), 7.97 (d, J= 7.92 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 7.92 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.45-4.49 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 2.36-2.43 (m, 2H) 及 1.73-1.82 (m, 2H)

10

20

30

40

217		2	27	571.51 (M+H) ⁺ , 99.10%	δ 8.87 (s, 1H), 8.51-8.57 (m, 2H), 7.70 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 4.59 (s, 3H), 4.47-4.49 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.38-2.40 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H) 及 δ 1.27 (s, 9H)	10
218		2	40	617.47 (M+H) ⁺ , 99.59%	δ 8.87 (s, 1H), 8.54 (d, J= 4.44 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47-4.50 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 2H) 及 δ 1.70-1.81 (m, 2H)	20
219		2	42	649.35 (M-H) ⁺ , 98.81%	δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, J= 4.16 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, J= 7.56 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 2H) 及 δ 1.69-1.81 (m, 2H)	30
220		16	58	583.39 (M-H) ⁺ , 99.73%	δ 11.18 (br s, 1H), 8.56 (d, J= 4.08 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, J= 7.84 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H) 及 δ 1.84-1.91 (m, 2H)	40

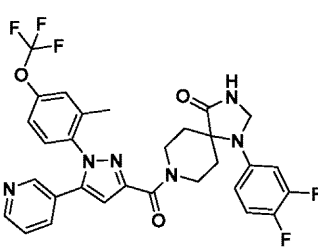
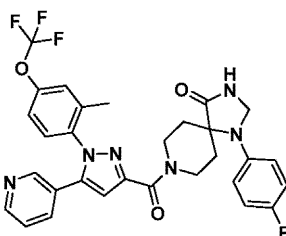
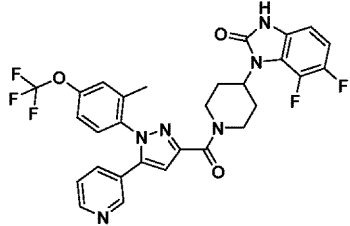
221		1	23	581.12 (M-H) ⁺ , 98.65%	δ 8.80 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.57-7.68 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 3H), 6.86-6.91 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H) 及び 1.72-1.82 (m, 2H)
222		16	28	603.10 (M-H) ⁺ , 99.06%	δ 11.22 (br s, 1H), 8.59-8.63 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.64 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H) 及び 1.84-1.91 (m, 2H)
223		16	34	603.10 (M-H) ⁺ , 98.00%	δ 11.24 (br s, 1H), 8.59-8.62 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.74 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.65-4.77 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H) 及び 1.84-1.92 (m, 2H)
224		16	26	544.34 (M+H) ⁺ , 97.34%	δ 10.60 (br s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.61-4.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 2H) 及び 1.85-1.92 (m, 2H)

10

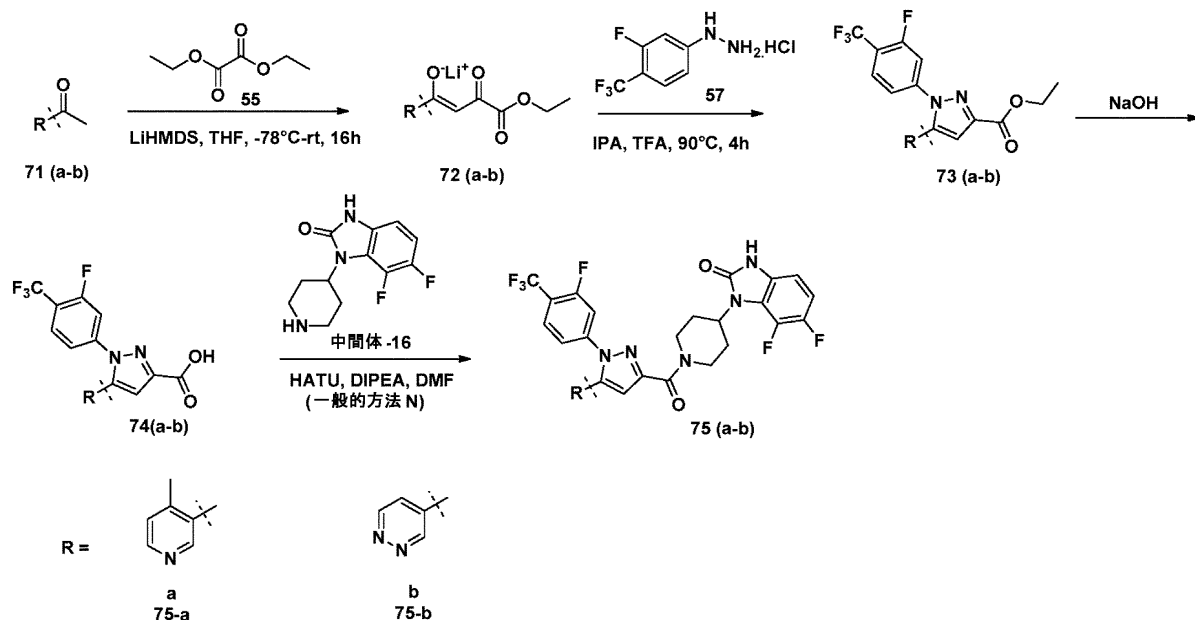
20

30

40

225		2	19	613.18 (M+H) ⁺ , 96.25%	δ 8.87 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 7.59 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 4.47-4.59 (m, 4H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) 及び 1.71-1.80 (m, 2H)	10
226		1	10	595.38 (M+H) ⁺ , 93.90%	δ 8.79 (s, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 7.59 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 4.57-4.58 (m, 2H), 4.42-4.48 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) 及び 1.73-1.78 (m, 2H)	20
227		16	38	599.17 (M+H) ⁺ , 96.76%	δ 11.24 (br s, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 7.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H) 及び 1.82-1.91 (m, 2H)	30

スキーム15



10

【 0 4 4 7 】

化合物 72 (a ~ b) の調製のための一般的な手順：ジエチルエーテル中の化合物 7 1 (a ~ b) (2 . 5 g) の溶液を - 7 8 に冷却し、続いて L i H M D S (1 . 1 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を - 7 8 で 4 5 分間攪拌し、続いて約 3 0 分でシユウ酸ジエチル 5 5 (1 . 2 0 当量) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応 (T L C 及び M S モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過して、オフホワイトの固体として所望の生成物 7 2 (a ~ b) を得て、これを精製せずに次のステップに進めた。

20

【 0 4 4 8 】

4 - エトキシ - 1 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジオキソブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (7 2 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (s, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H) 及び 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: 236.0 (M+H)⁺

30

収率： 定量的。

【 0 4 4 9 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリダジン - 4 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (7 2 - b) :

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.48-9.56 (m, 2H), 9.20-9.21 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.20 Hz, 2H) 及び 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: 223.04 (M+H)⁺

40

収率： 7 6 %。

【 0 4 5 0 】

化合物 7 3 (a ~ b) の製造のための一般的手順：IPA 中の化合物 7 2 (a ~ b) (2 . 5 0 ~ 3 . 0 g 、 1 . 0 当量) の氷冷溶液に、(3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジン塩酸塩 5 7 (1 . 1 0 当量) 及び T F A (2 . 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 9 0 で 4 ~ 5 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過

50

し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル（100～200 M、10～15 % EtOAc - ヘキサン）で精製して、所望の生成物 73（a～b）を得た。

【0451】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (73 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60-8.66 (m, 2H), 7.53-7.55

(m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 4.45 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H) 及び 1.42 (t, *J*=7.6 Hz, 3H). MS: 394.33 (M+H)⁺

収率 : 22 %。

10

【0452】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (73 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.71 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 4H),

7.11 (s, 1H), 4.46 (q, *J*=7.16 Hz, 2H) 及び 1.42 (t, *J*=7.24 Hz, 3H). MS: 381.25 (M+H)⁺

収率 : 27 %。

【0453】

化合物 74（a～b）の製造のための一般的手順 : EtOH 中の化合物 73（a～b）、（1.0～1.2 g）（1.0 当量）の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム（3.0 当量）の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2～3 時間攪拌した。反応（TLC モニタリング）終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H₂O を加え、続いて EtOAc（2×100 mL）で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加することにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 74（a～b）を得た。

20

【0454】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (74 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.20 (br s, 1H), 8.50 (d, *J*=4.12

Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.88 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.17 (s, 1H) 及び 2.08 (s, 3H). LCMS: 366.22 (M+H)⁺, 99.72%

30

収率 : 60 %。

【0455】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (74 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.20 (br s, 1H), 9.24-9.27 (m,

2H), 7.89-7.90 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H) 及び 7.40-7.46 (m, 2H). LCMS: 353.19 (M+H)⁺, 93.39%

40

収率 : 70 %。

【0456】

最終化合物（75 - a 及び 75 - b）の製造のための一般的手順 : 最終化合物は、一般的方法 N に従って調製された。DMF（2.0 mL）中のカルボン酸 74（a～b）、（125 mg、1.0 当量）の氷冷溶液に、DIPEA（3.0 当量）及び HATU（1.50 当量）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分攪拌し、続いて 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - オン中間体 16（1.20 当量）を加えた。次いで、反応混合物を

50

室温で16時間攪拌した。反応(TLCモニタリング)終了後、溶液を氷冷水(30 mL)で希釈し、続いてEtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製した。

【0457】

6,7-ジフルオロ-1-(1-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(75-a):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.25 (br s, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (t, *J*=8.12 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=4.92 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.92 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 2H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 5H), 及び 1.87-1.90 (m, 2H). LCMS: 601.17 (M+H)⁺, 99.94 %

収率: 24 %。

【0458】

6,7-ジフルオロ-1-(1-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン(75-b):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.25 (br s, 1H), 9.26-9.29 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.57 (d, *J*=4.04 Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 2H) 及び 1.85-1.92 (m, 2H). LCMS: 588.26 (M+H)⁺, 99.30 %

収率: 32 %。

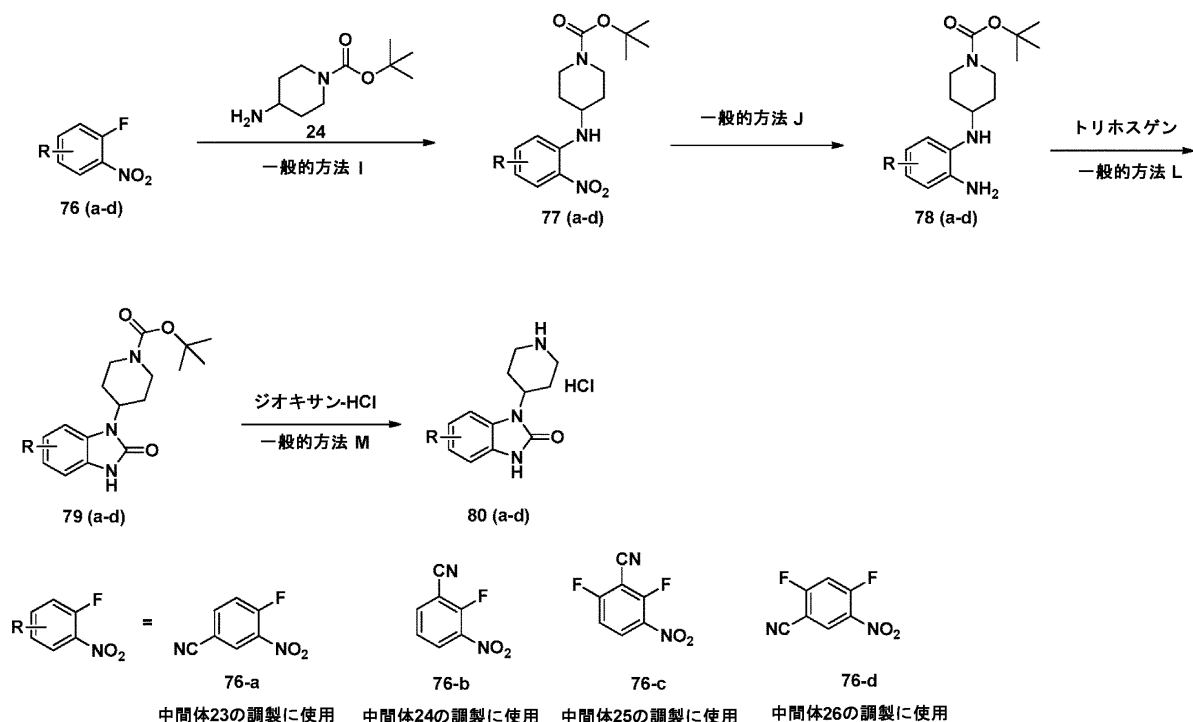
【0459】

10

20

30

スキーム16



10

20

【 0 4 6 0 】

80 (a ~ d) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 I : DMF 中の tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート 24 (1 . 0 ~ 2 . 5 g 、 1 . 0 当量) の氷冷溶液に、DIPEA (1 . 5 当量) 及びそれぞれのニトロ化合物 76 (a ~ d) (1 . 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を氷冷水で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回) 。合せた有機物をプラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M 、 10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製し、所望の生成物 77 (a ~ d) を得た。

30

【 0 4 6 1 】

tert - ブチル 4 - ((4 - シアノ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (77 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.0 & 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04-4.06 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 3H) 及び 1.47 (s, 9H). LCMS: 345.53 (M-H)⁺, 92.45%

収率 : 57 %。

【 0 4 6 2 】

tert - ブチル 4 - ((2 - シアノ - 6 - ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (77 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.40 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.04-4.06 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 2H), 2.12-2.15 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 3H) 及び 1.44 (s, 9H). LCMS: 345.28 (M-H)⁺, 95.79%

収率 : 77 %。

【 0 4 6 3 】

tert - ブチル 4 - ((2 - シアノ - 3 - フルオロ - 6 - ニトロフェニル) アミノ)

50

ピペリジン - 1 - カルボキシレート (77 - c) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.81-8.83 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 6.49-6.54 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 2H) 及び 1.40 (s, 9H). LCMS: 363.32 (M-H)⁺, 97.61%

収率 : 59%。

【 0 4 6 4 】

tert - ブチル 4 - ((4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) アミノ)
ピペリジン - 1 - カルボキシレート (77 - d) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51-8.56 (m, 2H), 8.60-8.63 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H) 及び 1.47 (s, 9H). MS: 363.37 (M-H)⁺

収率 : 77%。

【 0 4 6 5 】

78 (a ~ d) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 J : EtOAc 中の化合物 77 (a ~ d) (1.0 ~ 2.5 g、1.0 当量) の溶液に、Pd - C (w / w、10 mol %) を加え、得られた溶液を水素雰囲気下 (1 気圧) で周囲温度で 16 時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物 78 (a ~ d) を得た。

【 0 4 6 6 】

tert - ブチル 4 - ((2 - アミノ - 4 - シアノフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (78 - a) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 5.11-5.12 (m, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.52 (br s, 1H), 2.89 (s, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H) 及び 1.17-1.29 (m, 11H). MS: 315.18 (M-H)⁺

収率 : 78%。

【 0 4 6 7 】

tert - ブチル 4 - ((2 - アミノ - 6 - シアノフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (78 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.95-6.96 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 4.11-4.12 (m, 2H), 3.48-3.49 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 2H) 及び 1.45-1.49 (m, 11H). MS: 315.55 (M-H)⁺

収率 : 40%。

【 0 4 6 8 】

tert - ブチル 4 - ((6 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) アミノ)
ピペリジン - 1 - カルボキシレート (78 - c) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.81-6.84 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H) 及び 1.43-1.48 (m, 11H). LCMS: 333.56 (M-H)⁺, 82.07%

収率 : 88%。

【 0 4 6 9 】

tert - ブチル 4 - ((2 - アミノ - 4 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) アミノ)

ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 8 - d) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.92-6.94 (m, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 4.39-4.41 (br s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H) 及び 1.48 (s, 12H). MS: 333.56 (M-H^+)

収率 : 62 %。

【 0 4 7 0 】

7 9 (a ~ d) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 L : THF 中の化合物 7 8 (a ~ d) (0 . 5 0 ~ 1 . 5 0 g 、 1 . 0 当量) の氷冷溶液に、 Et_3N (2 . 0 当量) 及びトリホスゲン (1 . 5 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M 、 30 ~ 40 % EtOAc - ヘキサン) で精製し、所望の生成物 7 9 (a ~ d) を得た。

10

【 0 4 7 1 】

tert - ブチル 4 - (5 - シアノ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 9 - a) :

【 0 4 7 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.08 (br s, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 2H), 2.87-2.87 (m, 2H), 2.25-2.28 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 2H) 及び 1.44 (s, 9H). LCMS: 343.41 (M+H^+), 93.09%

20

収率 : 90 %。

【 0 4 7 3 】

tert - ブチル 4 - (7 - シアノ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 9 - b) : LCMS : 341 . 14 (M-H^+) , 83 . 61 %。収率 : 75 %。

【 0 4 7 4 】

tert - ブチル 4 - (7 - シアノ - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 9 - c) : LCMS : 359 . 32 (M-H^+) , 83 . 11 %。収率 : 48 %。

30

【 0 4 7 5 】

tert - ブチル 4 - (5 - シアノ - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 9 - d) : LCMS : 359 . 57 (M-H^+) , 81 . 30 %。収率 : 82 %。

【 0 4 7 6 】

8 0 (a ~ d) の調製のための一般的手順 :

一般的方法 M : ジオキサン塩酸 (約 4 N) 中の化合物 7 9 (a ~ d) (0 . 5 g ~ 1 . 0 g 、 1 . 0 当量) の氷冷溶液を、室温で 2 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を減圧下で乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで粉碎し、オフ固形として生成物 8 0 (a ~ d) を得た。

40

【 0 4 7 7 】

2 - オキソ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (8 0 - a) : 中間体 23

【 0 4 7 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (br s, 1H), 9.11 (br s, 2H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H) 及び 1.83-1.90 (m, 2H). LCMS: 243.16 (M+H) $^+$, 98.94%

収率 : 89%。

【 0 4 7 9 】

2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボニトリル塩酸塩 (8 0 - b) : 中間体 2 4

【 0 4 8 0 】

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.50 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H) 及び 2.06-2.09 (m, 2H). LCMS: 241.05 (M-H) $^+$, 89.68%

収率 : 95%。

【 0 4 8 1 】

5 - フルオロ - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボニトリル塩酸塩 (8 0 - c) : 中間体 2 5

20

【 0 4 8 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.58 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H) 及び 2.08-2.11 (m, 2H). LCMS: 260.96 (M+H) $^+$, 95.41%

収率 : 28%。

【 0 4 8 3 】

6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (8 0 - d) : 中間体 2 6

【 0 4 8 4 】

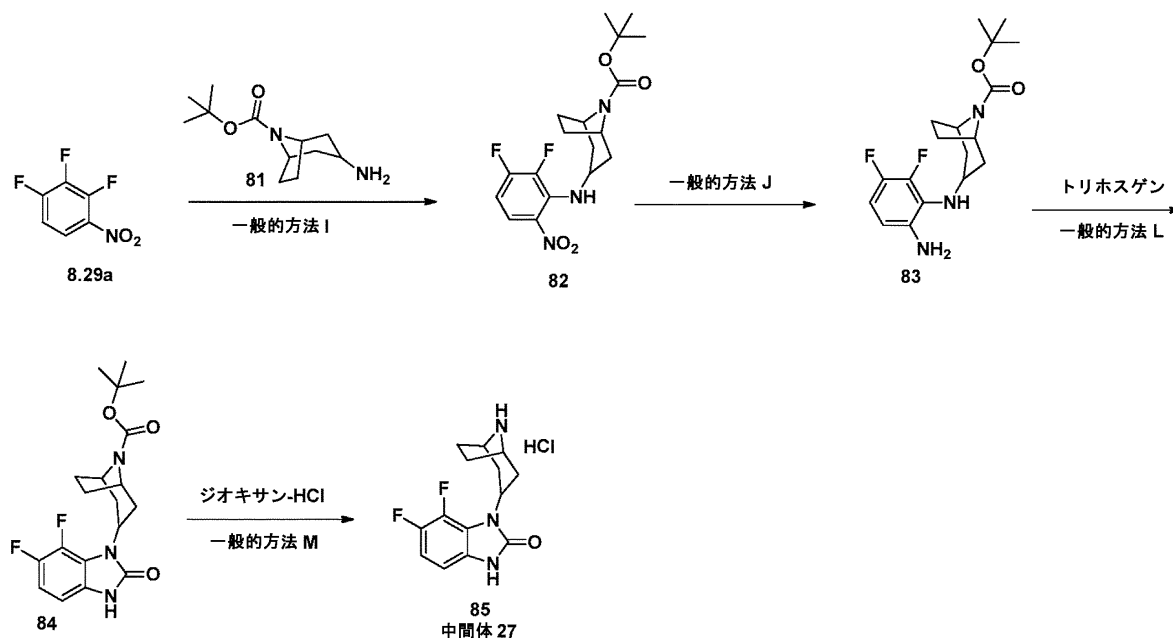
30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.51 (br s, 1H), 9.13-9.24 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.04-3.07 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H) 及び 1.84-1.87 (m, 2H). LCMS: 259.2 (M-H) $^+$, 97.74%

収率 : 91%。

【 0 4 8 5 】

スキーム 17



10

【 0 4 8 6 】

20

tert - ブチル 3 - ((2 , 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェノール) アミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (8 2) の調製 :
一般的方法 I に従って調製された。

【 0 4 8 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 6.45-6.51 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 3H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 2H) 及び 1.47 (s, 9H). LCMS: 384.36 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 99.35%

収率 : 78 %。

30

【 0 4 8 8 】

tert - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (8 3) の調製 :
一般的方法 J に従って調製された。

【 0 4 8 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.57-6.60 (m, 1H), 6.39-6.41 (m, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.84-1.86 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 2H) 及び 1.38 (s, 9H). MS: 354.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 95 %。

40

【 0 4 9 0 】

tert - ブチル 3 - (6 , 7 - ジフルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (8 4) の調製 :
一般的方法 L に従って調製された。

【 0 4 9 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.03 (br s, 1H), 6.85-6.97 (m, 1H), 6.74-6.75 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 2.52-2.54 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 4H) 及び 1.52 (s, 9H). LCMS: 378.13 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$, 96.51%

50

収率： 85 %。

【 0 4 9 2 】

1 - (8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (85) の調製 : 中間体 27 :

一般的方法 L に従って調製された。

【 0 4 9 3 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.34 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H),

7.03-7.10 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 4.89-4.93 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 2H), 2.49-2.52 (m,

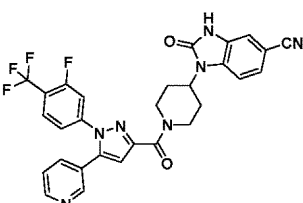
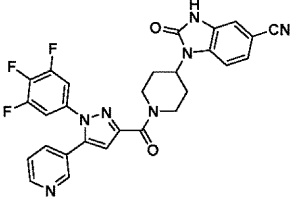
2H), 2.08-2.09 (m, 2H) 及び 1.90-1.97 (m, 4H). LCMS: 278.06 (M-H)⁺, 99.73%

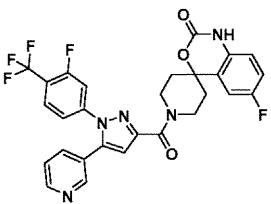
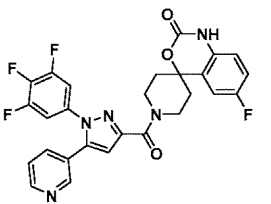
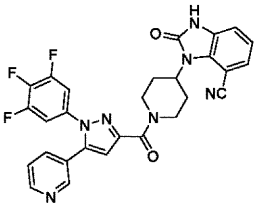
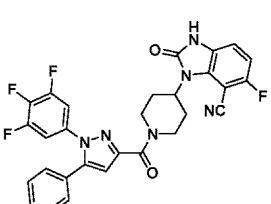
収率： 94 %。

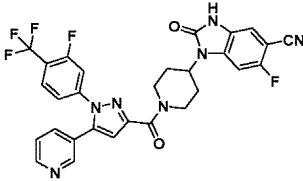
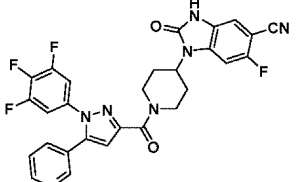
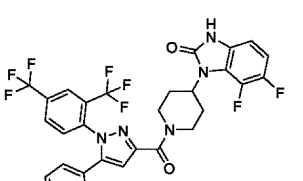
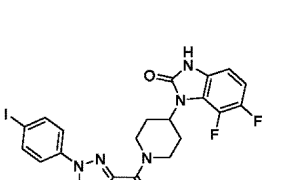
【 0 4 9 4 】

最終標的の調製

(表 6 . 5) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

No.	構造	使用 された アミン 中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO- d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
228		23	38	573.86 (M-H) ⁺ , 98.22%	δ 11.31 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J=8.40 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 2H) 及び 1.79-1.83 (m, 2H)
229		23	35	541.85 (M-H) ⁺ , 98.34%	δ 11.36 (br s, 1H), 8.60-8.61 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.69-4.77 (m, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 2H) 及び 1.79-1.87 (m, 2H)

No.	構造	使用されたアミン中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
230		市販	23	569.82 (M+H) ⁺ , 98.81%	δ 10.36 (br s, 1H), 8.61-8.63 (m, 2H), 7.84 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 4.58-4.68 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H) 及び 2.02-2.18 (m, 4H)
231		市販	21	537.86 (M+H) ⁺ , 97.64%	δ 10.36 (br s, 1H), 8.60-8.61 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 4.57-4.67 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H) 及び 2.01-2.13 (m, 4H)
232		24	10	542.41 (M-H) ⁺ , 97.92%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.60-8.61 (m, 2H), 7.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 4.85-4.85 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.76-2.77 (m, 1H) 及び 1.94-1.96 (m, 2H)
233		25	11	560.43 (M-H) ⁺ , 95.31%	δ 11.48 (br s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 4.83-4.85 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H) 及び 1.96-1.99 (m, 2H)

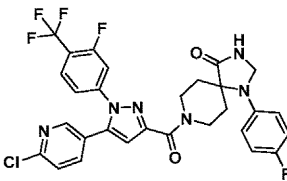
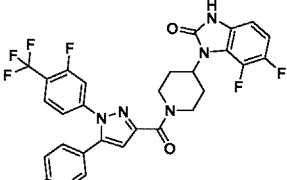
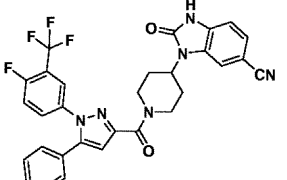
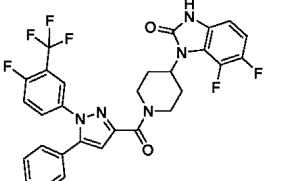
No.	構造	使用されたアミン 中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO- d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
234		26	19	592.11 (M-H) ⁺ , 98.27%	δ 11.45 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8.00 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 2H) 及び 1.78-1.86 (m, 2H)
235		26	48	560.42 (M-H) ⁺ , 98.73%	δ 11.39 (br s, 1H), 8.59-8.60 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.49 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.69-4.80 (m, 2H), 4.49-4.55 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 3H) 及び 1.78-1.86 (m, 2H)
236		16	28	635.45 (M-H) ⁺ , 99.95%	δ 11.21 (br s, 1H), 8.51-8.54 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 4.62-4.76 (m, 3H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 2H) 及び 1.79-1.91 (m, 2H)
237		16	20	627.09 (M+H) ⁺ , 99.86%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.56-8.60 (m, 2H), 7.80 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.13-2.17 (m,

10

20

30

40

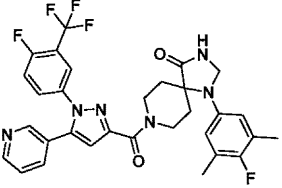
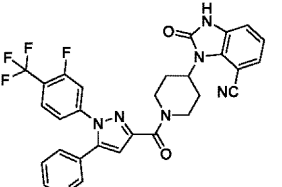
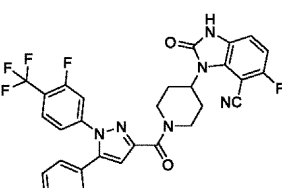
No.	構造	使用 された アミン 中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO- d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
					2H) 及び 1.83-1.90 (m, 2H)
238		1	13	617.16 (M+H) ⁺ , 95.05%	δ 8.83-8.85 (m, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 7.86 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.58 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 4.59-4.60 (m, 2H), 4.38-4.44 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 2H) 及び 1.78-1.83 (m, 2H)
239		16	8	621.24 (M+H) ⁺ , 98.56%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.48-4.49 (m, 1H), 7.88 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.77 (m, 1H), 7.58 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 7.20 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 2H) 及び 1.85-1.88 (m, 2H)
240		20	9	576.41 (M+H) ⁺ , 99.91%	δ 11.45 (br s, 1H), 8.58-8.59 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 4.71-4.79 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 2H) 及び 1.77-1.85 (m, 2H)
241		16	18	587.46 (M+H) ⁺ , 97.82%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.58-8.59 (m, 2H), 7.82-7.83 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.59 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.14 s, 1H), 7.04-

10

20

30

40

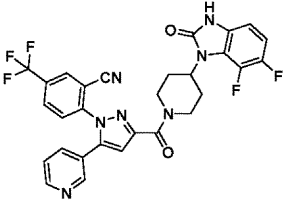
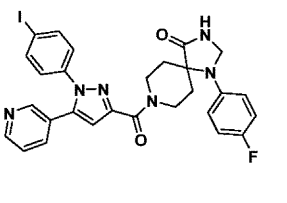
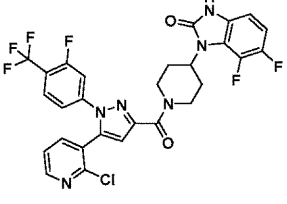
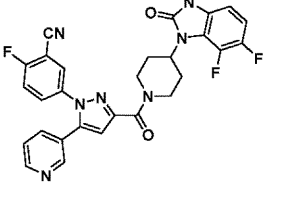
No.	構造	使用されたアミン中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
					7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.67-4.80 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 2H) 及び 1.84-1.87 (m, 2H)
242		6	16	611.24 (M+H) ⁺ , 96.86%	δ 8.74 (br s, 1H), 8.60-8.61 (m, 2H), 7.79-7.80 (m, 1H), 7.58-7.73 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 2.29-2.32 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 6H) 及び 1.70-1.76 (m, 2H)
243		24	12	576.15 (M+H) ⁺ , 91.27%	δ 11.24 (br s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H) 及び 1.98-2.01 (m, 2H)
244		25	10	592.04 (M-H) ⁺ , 97.13%	δ 11.24 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J=8.80 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 4.73-4.87 (m, 3H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 1H) 及び 1.92-2.02 (m, 3H)

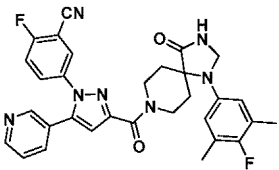
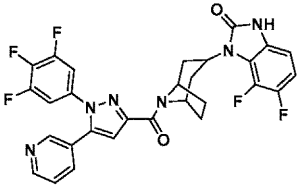
10

20

30

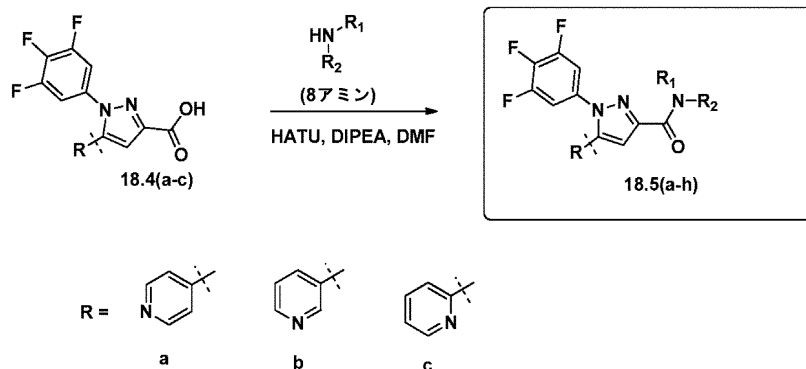
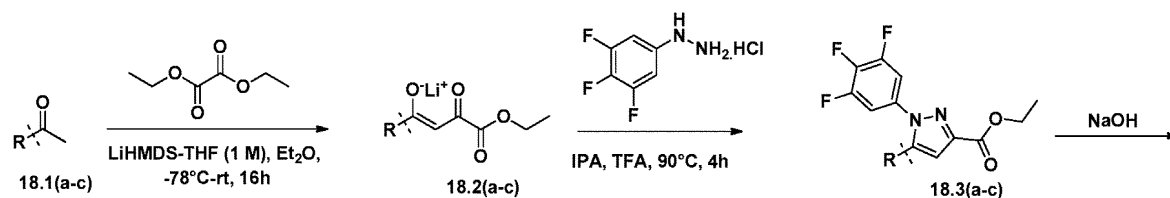
40

No.	構造	使用 された アミン 中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO- d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
245		16	12	594.16 (M+H) ⁺ , 95.67%	δ 11.25 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84-8.85 (m, 1H), 8.70-8.72 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H) 及び 1.74-1.82 (m, 2H)
246		1	10	623.08 (M+H) ⁺ , 90.04%	δ 8.79 (br s, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 5H), 6.84-6.86 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.41-4.43 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 2H) 及び 1.73-1.77 (m, 2H)
247		16	13	619.03 (M-H) ⁺ , 95.97%	δ 11.10 (br s, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 7.83 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.22 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.68-4.71 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 2H) 及び 1.91-1.99 (m, 2H)
248		16	20	544.12 (M+H) ⁺ , 98.99%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.58-8.59 (m, 2H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.13-2.15 (m, 2H) 及び

No.	構造	使用されたアミン中間体	収率 (%)	LCMS	¹ H-NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
					1.83-1.90 (m, 2H)
249		6	10	566.08 (M-H) ⁺ , 99.21%	10 δ 8.76 (br s, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 2.17-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 6H) 及び 1.71-1.79 (m, 2H)
250		27	25	581.12 (M+H) ⁺ , 95.59%	20 δ 11.20 (br s, 1H), 8.58-8.60 (m, 2H), 7.69-7.70 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 2H) 及び 1.84-1.92 (m, 5H)

【 0 4 9 5 】

スキーム 18:



【 0 4 9 6 】

化合物 18 . 2 (a ~ c) の調製のための一般的手順 : ジエチルエーテル中の化合物 1

8 . 1 (a ~ c) (1 当量) の溶液を - 7 8 に冷却し、続いて L i H M D S - T H F (1 M 溶液、 1 . 1 0 当量) 加えた。得られた反応混合物を - 7 8 で 4 5 分間攪拌し、続いて約 3 0 分でシュウ酸ジエチル (1 . 2 0 当量) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応 (T L C 及び M S モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過して、オフホワイトの固体 1 8 . 2 (a ~ c) として所望の生成物を得て、これを精製せずに次のステップに進めた。

【 0 4 9 7 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 4 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (1 8 . 2 a) :

¹H-

10

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H) 及び 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 221.96 (M+H)⁺

収率 : 9 0 %。

【 0 4 9 8 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (1 8 . 2 b) :

¹H-

20

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H) 及び 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 221.92 (M+H)⁺

収率 : 7 6 %。

【 0 4 9 9 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (1 8 . 2 c) :

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.20 Hz, 2H) 及び 1.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS: 221.97 (M+H)⁺

30

収率 : 9 6 %。

【 0 5 0 0 】

化合物 1 8 . 3 (a ~ c) の調製のための一般的手順 : I P A 中の化合物 1 8 . 2 (a ~ c)、(1 . 0 当量) の氷冷溶液に、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルヒドラジン塩酸 (1 . 1 0 当量) 及び T F A (2 . 0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 9 0 で 4 ~ 5 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M、1 0 ~ 1 5 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 1 8 . 3 (a ~ c) を得た。

40

【 0 5 0 1 】

エチル 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1 8 . 3 a) :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H) 及び 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 348.09 (M+H)⁺

収率 : 2 8 %。

【 0 5 0 2 】

50

エチル 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1
H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (18.3b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),
7.41 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.47 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) 及び 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
MS: 348.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 22 %。

【0503】

エチル 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1
H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (18.3c) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),
7.30 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.39 (q, $J=6.8$ Hz, 2H) 及び 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
MS: 347.88 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 23 %。

【0504】

化合物 18.4 (a ~ c) の調製のための一般的手順 : EtOH 中の化合物 18.3 (a ~ c) (1.0 当量) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (3.0 当量) の水溶液を滴下
添加した。得られた溶液を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了
後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、EtOAc ($2 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。
有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加することにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた
沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 18.4 (a ~ c)
を得た。

【0505】

5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピ
ラゾール - 3 - カルボン酸 (18.4a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.40 (br s, 1H), 8.62 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.0$
Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 1H) 及び 7.22 (s, 1H). LCMS: 320.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 96.12%

収率 : 65 %。

【0506】

5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピ
ラゾール - 3 - カルボン酸 (18.4b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.12 (br s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$
Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H) 及び 7.24 (s, 1H). LCMS: 320.14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 94.25 %

収率 : 61 %。

【0507】

5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - ピ
ラゾール - 3 - カルボン酸 (18.4c) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.72 (d,
 $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (m, 3H) 及び 7.25 (s, 1H). LCMS: 320.12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 98.46 %

収率 : 55 %。

【0508】

最終化合物 5 (18.a ~ h) の調製のための一般的手順 : DMF (2.0 mL) 中の
カルボン酸 18.4 (a ~ c) (1.0 当量) の氷冷溶液に、DIPEA (3.0 当量)
及び HATU (1.50 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分

10

20

30

40

50

間攪拌し、続いてそれぞれのアミン（１．２０当量）を加えた。次いで、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応（ＴＬＣモニタリング）終了後、溶液を氷冷水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。

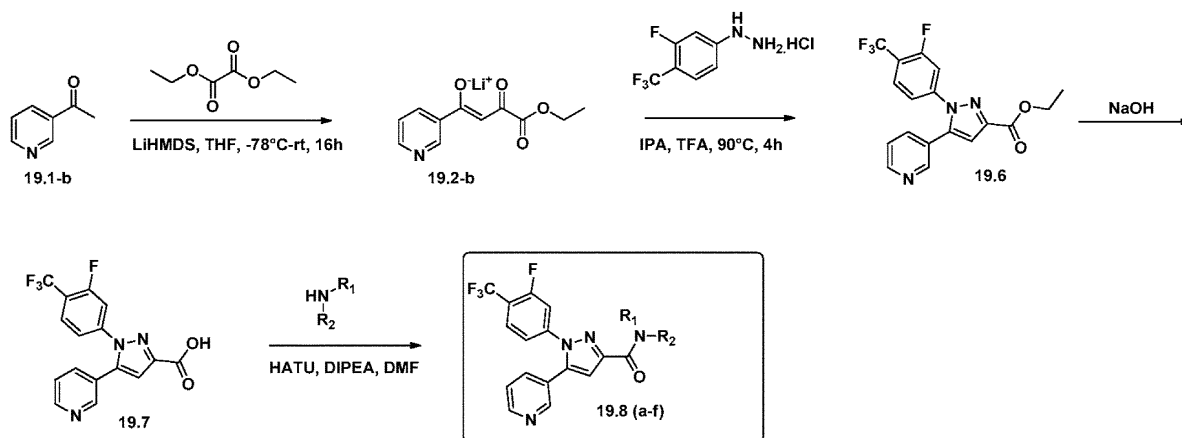
【０５０９】

スキーム１８によって合成された最終化合物の個々の収率及び分析データが表６．６に記載されている。

（表６．６）スキーム１８によって得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ 10

化合物 No.	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
251		23	555.11 (M+H) ⁺ , 99.32%	δ 11.19 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.54 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H) 及び 1.84-1.87 (m, 2H)
252		15	555.09 (M+H) ⁺ , 99.89%	δ 11.25 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04-7.09 (m 1H), 6.79 (s, 1H), 4.81-4.83 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 2.14-2.16 (m, 2H) 及び 1.83-1.87 (m, 2H)
253		20	551.13 (M+H) ⁺ , 99.86%	δ 8.80 (s, 1H), 8.59-8.60 (m, 2H), 7.66 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.08-7.15 (m, 3H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H) 及び 1.74-1.83 (m, 2H)
254		19	567.12 (M+H) ⁺ , 98.45%	δ 8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.47-4.49 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 2H) 及び 1.72-1.76 (m, 2H)
255		23	565.34 (M+H) ⁺ , 97.49%	δ 8.78 (s, 1H), 8.59-8.60 (m, 2H), 7.66 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.40-4.43 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H) 及び 1.72-1.76 (m, 2H)
256		9.8	520.10 (M+H) ⁺ , 99.67%	δ 11.55 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.89 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 4.70-4.79 (m, 2H), 4.49-4.55 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 3H) 及び 1.80-1.84 (m, 2H)
257		15	569.31 (M+H) ⁺ , 99.50%	δ 8.65 (s, 1H), 8.59-8.60 (m, 2H), 7.62 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.53-4.57 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 2H) 及び 1.37-1.42 (m, 2H)

スキーム 19:



10

【 0 5 1 1 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (1 9 . 2 - b) の調製 : ジエチルエーテル (3 0 0 m L) 中の 3 - アセチルピリジン 1 9 . 1 - b の溶液 (2 5 g , 2 0 6 . 3 7 m m o l) を - 7 8 ° C に冷却し、続いて L i H M D S (T H F 中 1 . 0 M , 2 5 0 m L , 2 2 7 . 0 1 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を - 7 8 ° C で 4 5 分間攪拌し、続いてシュウ酸ジエチル (3 3 . 8 m L , 2 4 7 . 6 4 m m o l) を約 3 0 分で滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応 (T L C 及び M S モニタリング) 終了後、溶液を 0 ° C に冷却し、得られた沈殿物を濾過して、行ったオフホワイトの固体 2 (3 4 g , 7 6 %) として所望の生成物を得て、これを精製することなく次のステップに進めた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (d, J=

4.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.13 (q, J= 7.20 Hz, 2H) 及び 1.23 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS: 221.92 (M+H) $^+$

【 0 5 1 2 】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1 9 . 6) の調製 : I P A (6 0 m L) 中の 4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 1 9 . 2 - b (1 0 g , 4 5 . 2 3 m m o l) の氷冷溶液に、(3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジン塩酸塩 (1 0 . 5 g , 5 4 . 2 8 m m o l) 及び T F A (7 . 2 5 m L , 9 0 . 4 6 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 9 0 ° C で 4 ~ 5 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M , 1 0 ~ 1 5 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 1 9 . 6 (7 . 5 g , 4 1 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3): δ 8.70 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.47 (q, J= 6.8 Hz, 2H) 及び 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS: 379.88 (M+H) $^+$

40

【 0 5 1 3 】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 1 9 . 7 の調製 : E t O H (5 0 m L) 中のエチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン -

50

3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 19 . 6 (7 . 5 g、19 . 77 mmol) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (H₂O 5 mL 中 1 . 6 g) の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H₂O を加え、続いて E t O A c (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加することにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 19 . 7 (4 . 0 g、58 %) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ.8.58 (m, 2H), 7.86 (t, J= 8.0 Hz, 1H),

7.70 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (d, J= 8.4 Hz, 1H) 及び 7.24 (s, 1H).

10

LCMS: 351.96 (M+H)⁺, 90.40%

【 0 5 1 4 】

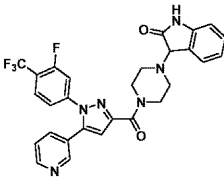
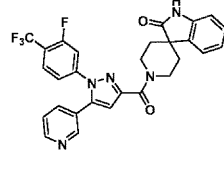
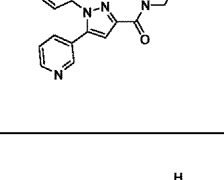
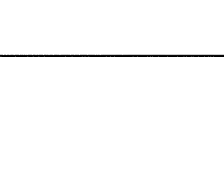
最終化合物 19 . 8 (a ~ f) の調製のための一般的手順: D M F (2 . 0 mL) 中の 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 19 . 7 (1 . 0 当量) の氷冷溶液に、D I P E A (3 . 0 当量) 及び H A T U (1 . 5 0 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間撹拌し、続いてそれぞれのアミン (1 . 2 0 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈し、E t O A c (3 × 50 mL) で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 H P L C によって精製した。

20

【 0 5 1 5 】

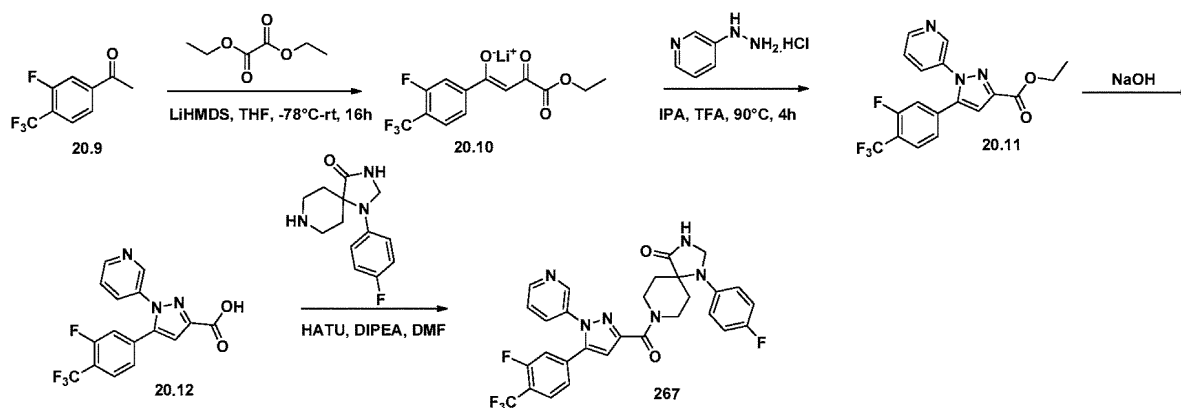
スキーム 19 によって合成された最終化合物の個々の収率及び分析データが表 6 . 7 に記載されている。

(表 6 . 7) スキーム 19 によって得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

化合物 No.	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
258		20	551.15 (M+H) ⁺ , 98.86%	δ 10.39 (br s, 1H), 8.58-8.61 (m, 2H), 7.83 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.96-3.98 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H) 及び 2.67-2.68 (m, 2H)
259		21	536.12 (M+H) ⁺ , 96.33%	δ 10.48 (br s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.85 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.50 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.95 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.22-4.23 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H) 及び 1.81-1.83 (m, 4H)
260		12	552.11 (M+H) ⁺ , 95.74%	δ 10.57 (br s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.73 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.58 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 4.70-4.74 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 2H) 及び 1.81-1.86 (m, 2H)
261		19	565.21 (M+H) ⁺ , 99.87%	δ 10.87 (br s, 1H), 8.61-8.62 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.73 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 3H), 4.37-4.42 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.11-2.15 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H) 及び 1.31-1.33 (d, J= 6.0 Hz, 3H)

【 0 5 1 6 】

スキーム 20:



【 0 5 1 7 】

4 - エトキシ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 - ジオキソプタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (2 0 . 1 0) の調製 : ジエチルエーテル (6 0 m L) 中の 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)

10

20

30

40

50

エタン - 1 - オン 20.9 (5 g, 24.25 mmol) を -78 に冷却し、続いて LiHMDS (THF 中 1.0 M, 27 mL, 26.68 mmol) を加えた。得られた反応混合物を -78 で 45 分間攪拌し、続いて約 30 分でシュウ酸ジエチル (4.0 mL, 29.10 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC 及び MS モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過して、オフホワイトの固体 20.10 (7.4 g, 99%) として所望の生成物を得て、これを精製せずに次のステップへ進めた。

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.76 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.14 (q, J= 7.20 Hz, 2H) 及び 1.23 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS: 306.98 (M+H)⁺

10

【0518】

エチル 5 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (20.11) の調製: IPA (20 mL) 中 4 - エトキシ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3, 4 - ジオキソプタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 20.10 (2.5 g, 8.01 mmol) の氷冷溶液に、3 - ヒドラジニルピリジン塩酸塩 (1.5 g, 8.01 mmol) 及び TFA (1.2 mL, 16.03 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 90 で 4 ~ 5 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M, 10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 20.11 (1.0 g, 34%) を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.65 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.74 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.39 (q, J= 7.6 Hz, 2H) 及び 1.42 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS: 380.17 (M+H)⁺

30

【0519】

5 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (20.12) の調製: EtOH (30 mL) 中のエチル 5 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 20.11 (1.0 g, 2.63 mmol) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (3 mL の H₂O 中の 0.22 g) の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H₂O を加え、続いて EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加することにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 20.12 (0.8 g, 86%) を得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.23 (br s, 1H), 8.66 (t, J= 4.0 Hz, 1H),

8.60 (m, 1H), 7.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (s, 1H) 及び 7.23 (d, J= 8.0 Hz, 1H). LCMS: 352.00 (M+H)⁺, 95.49%

【0520】

8 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 4 - オン (化合物 267) の調製: DMF (2.0 mL) 中の 5 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1

50

- (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 20.12 (0.15 g、0.43 mmol) の氷冷溶液に、DIPEA (0.22 mL、1.29 mmol) 及び HATU (0.25 g、0.65 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間攪拌し、続いて 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.11 g、0.43 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (30 mL) で希釈し、続いて EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 HPLC (0.045 g、18%) によって精製した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (s, 1H), 8.60-8.63 (m, 2H), 7.78-

10

7.83 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.24 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H),

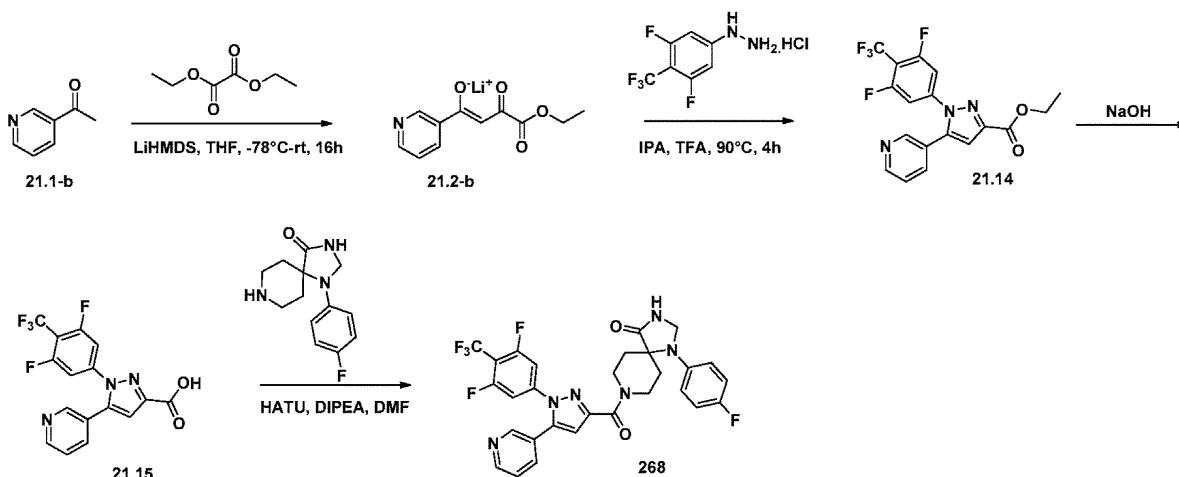
7.07 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.58-4.59 (m, 2H), 4.42-4.48 (m, 2H), 3.84-.387

(m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 2H) 及び 1.74-1.79 (m, 2H). LCMS: 583.14

(M+H)⁺, 96.73 %

【0521】

スキーム 21:



20

30

【0522】

4 - メトキシ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (21.2-b) の調製: 中間体 21.2-b は、スキーム 19 に記載された手順に従って調製された。

【0523】

エチル 1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (21.14) の調製: IPA (20 mL) 中の 4 - エトキシ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 21.2-b (1.5 g、6.78 mmol) の氷冷溶液に、(3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジン塩酸塩 (1.68 g、6.78 mmol) 及び TFA (1.0 mL、13.56 mL) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 90 で 4 ~ 5 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M、10 ~ 15 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 21.14 (0.66 g、25%) を得た。

40

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.44 (q, J= 6.8 Hz, 2H) 及び 1.41 (t, J= 6.8 Hz, 3H). MS: 398.16 (M+H)⁺

【 0 5 2 4 】

1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 . 1 5) の調製 : E t O H (2 0 m L) 中の氷冷溶液を、エチル 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 2 . 1 4 (0 . 6 0 g 、 1 . 6 5 m m o l) に、水酸化ナトリウム (3 m L の H₂O 中 0 . 1 3 g) の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残座に H₂O を加え、続いて E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を加えることにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 2 . 1 5 (0 . 3 g 、 5 1 %) を得た。

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.31 (br s, 1H), 8.59 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (m, 1H) 及び 7.04 (m, 1H). MS: 368.14 (M-H)⁺

【 0 5 2 5 】

20

8 - (1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (化合物 2 6 8) の調製 : D M F (2 . 0 m L) 中の 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 2 . 1 5 (0 . 1 0 g 、 0 . 2 7 m m o l) の氷冷溶液に、D I P E A (0 . 1 4 m L 、 0 . 8 1 m m o l) 及び H A T U (0 . 1 5 4 g 、 0 . 4 1 m m o l) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 1 5 分間攪拌し、続いて 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 6 7 g 、 0 . 2 7 m m o l) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶液を氷冷水 (3 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 H P L C (0 . 0 3 5 g 、 2 1 %) によって精製した。

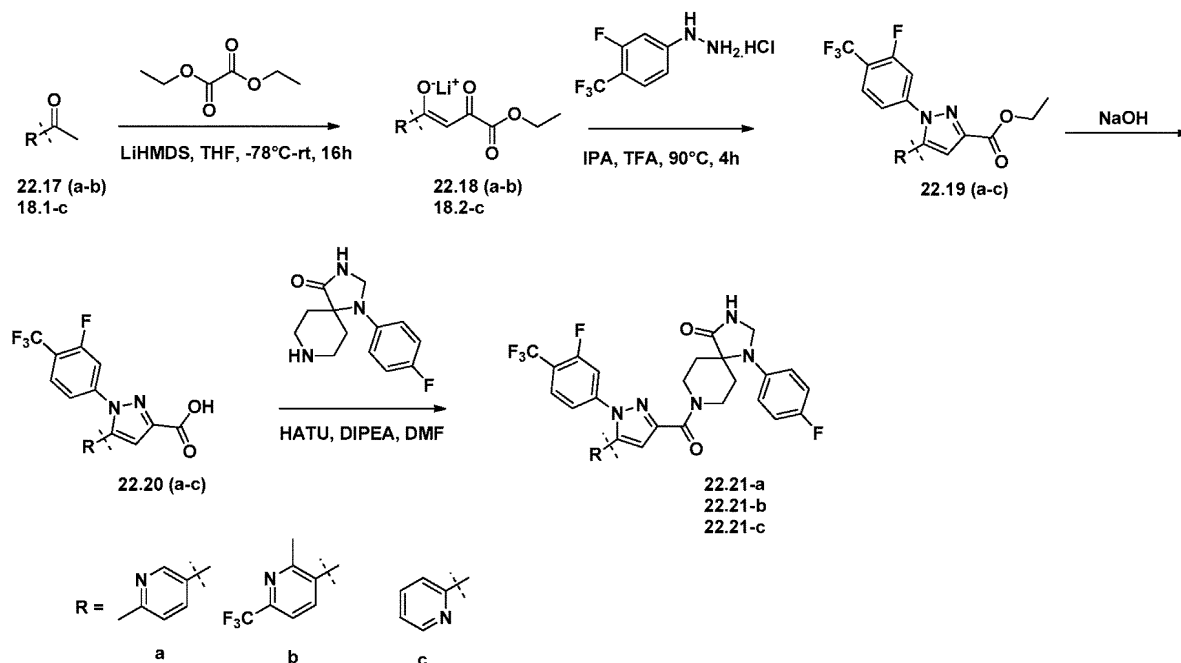
30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 8.59-8.60 (m, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 7.75 (d, J= 8.0 Hz, 1H) 7.46-7.47 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 3H), 6.84-6.88 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 2H) 及び 1.71-1.75 (m, 2H). LCMS: 601.10 (M+H)⁺, 99.21 %

【 0 5 2 6 】

40

スキーム22:



10

【 0 5 2 7 】

20

22.18 (a ~ b) 及び 18.1 - c の調製：これらの中間体は、スキーム 18 に記載された一般的手順に従って調製された。

【 0 5 2 8 】

4 - エトキシ - 1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジオキソブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (22 . 18 - a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H) 及び 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
MS: 236.14 (M+H) $^+$

30

収率： 80 %。

【 0 5 2 9 】

4 - エトキシ - 1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジオキソブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (22 . 18 - b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H) 及び 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 304.12 (M+H) $^+$

収率： 93 %。

40

【 0 5 3 0 】

4 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (18 . 2 - c) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.20 Hz, 2H) 及び 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS: 221.97 (M+H) $^+$

収率： 96 %。

【 0 5 3 1 】

50

22.19 (a ~ c) の調製：これらの中間体は、スキーム 18 に記載された一般の手順に従って調製された。

【0532】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (22.19 - a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H) 及び 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 394.17 (M+H)⁺

10

収率： 57 %。

【0533】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 H ピラゾール - 3 - カルボキシレート (22.19 - b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.46 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H) 及び 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS: 462.25 (M+H)⁺

20

収率： 26 %。

【0534】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (22.19 - c) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 及び 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 380.20 (M+H)⁺

30

収率： 40 %。

【0535】

22.20 (a ~ c) の調製：これらの中間体は、スキーム 18 に記載された一般の手順に従って調製された。

【0536】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (22.20 - a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 1H) 及び 2.50 (s, 3H). MS: 366.15 (M+H)⁺

40

収率： 59 %。

【0537】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (22.20 - b) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.93 (d,

J= 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (m, 1H)及び2.63 (s, 3H). MS: 432.09 (M-H)⁺

収率 : 83%。

【0538】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (22.20 - c) :

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.90

(t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.54 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (d, J= 8.0 Hz, 1H)及び7.20 (s, 1H): LC-MS: 351.97 (M+H)⁺, 99.57%

収率 : 47%。

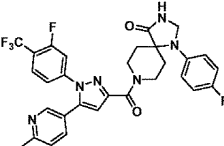
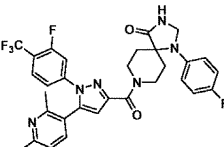
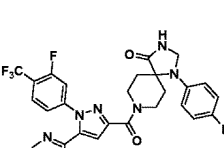
【0539】

22.21 (a ~ c) の調製 : これらの中間体は、スキーム 18 に記載された一般の手順に従って調製された。

【0540】

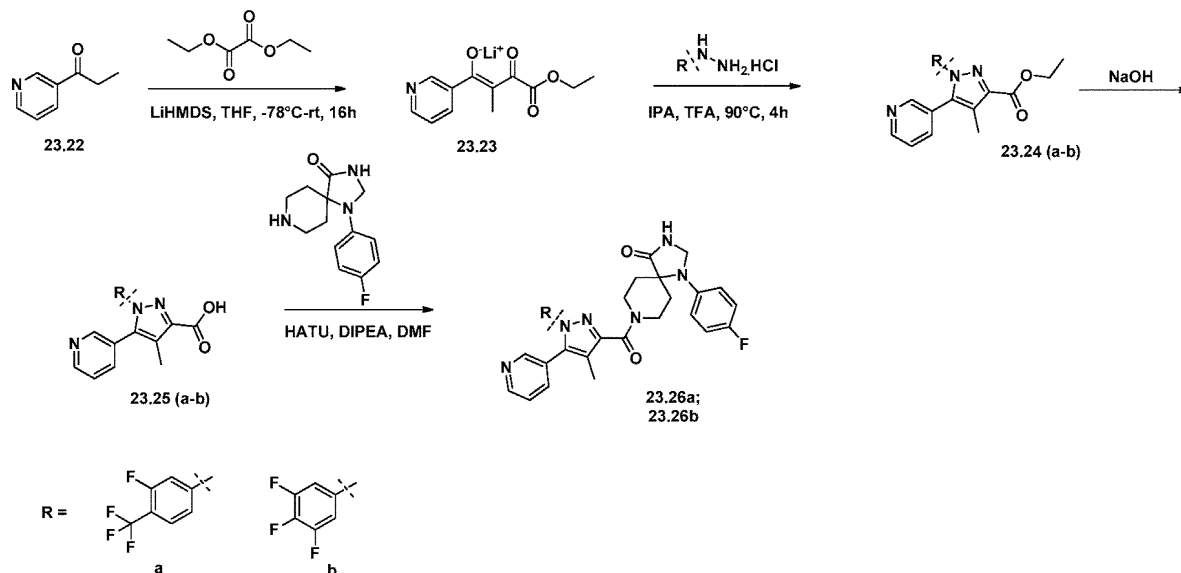
最終化合物の収率及び分析データが表 6.8 に記載されている。

(表 6.8) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

化合物 No.	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
262		22	597.18 (M+H) ⁺ , 97.44%	δ 8.81 (s, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 3H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.58-4.59 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.23 (m, 2H) 及び 1.74-1.79 (m, 2H)
263		26	663.10 (M-H) ⁺ , 98.09%	δ 8.82 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.44-4.45 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22-2.25 (m, 2H) 及び 1.75-1.81 (m, 2H)
264		25	583.14 (M+H) ⁺ , 96.24%	δ 8.81 (s, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.58-4.59 (m, 2H), 4.44-4.45 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 2H) 及び 1.74-1.77 (m, 2H)

【0541】

スキーム23:



10

【0542】

4 - エトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 (23 . 23) の調製。ジエチルエーテル (20 mL) 中の 3 - プロピオニルピリジン 23 . 22 (2 g , 14 . 8 mmol) の溶液を - 78 に冷却し、続いて LiHMDS (THF 中 1 . 0 M , 17 mL , 17 . 0 mmol) を加えた。得られた反応混合物を - 78 で 45 分間撹拌し、続いて約 30 分でシュウ酸ジエチル (2 . 32 mL , 17 . 0 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応 (TLC 及び MS モニタリング) 終了後、次いで溶液を 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾過し、オフホワイトの固体 23 . 23 (3 . 4 g , 98%) として所望の生成物を得て、これを精製することなく次のステップへ進めた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (m, 2H), 7.56 (d,

$J = 7.60$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H) 及び 1.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS: 236.10 (M+H) $^+$

30

【0543】

化合物 23 . 24 (a ~ b) の調製のための一般的手順: IPA 中の 4 - エトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エン - 1 - オラート リチウム塩 23 . 23 (1 当量) の氷冷溶液に、それぞれのヒドラジン塩酸塩 (1 当量) 及び TFA (2 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温まで温め、次いで 90 で 4 ~ 5 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (100 ~ 200 M , 10 ~ 15% EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 23 . 24 (a ~ b) を得た。

40

【0544】

エチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (23 . 24 - a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H) 及び 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). MS: 394.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

収率 : 25 %。

【0545】

エチル 4 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (23.24 - b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 4.36 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H) 及び 1.17 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). MS: 362.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10

収率 : 22 %。

【0546】

化合物 23.25 (a ~ b) の調製のための一般的手順 : EtOH 中の化合物 23.24 (a ~ b) (1.0 当量) の氷冷溶液に、水酸化ナトリウム (3.0 当量) の水溶液を滴下添加した。得られた溶液を室温で 4 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に H_2O を加え、続いて EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を廃棄し、1 N 塩酸を添加することにより水層の pH を約 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の生成物 23.25 (a ~ b) を得た。

20

【0547】

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (23.25 - a) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.12 (br s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 及び 2.21 (s, 3H). MS: 366.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

30

収率 : 65 %。

【0548】

4 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (23.25 - b) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.07 (br s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H) 及び 2.20 (s, 3H). LCMS: 334.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 99.66%

40

収率 : 55 %。

【0549】

最終化合物 23.26 (a ~ b) の調製のための一般的手順 : DMF (2.0 mL) 中のカルボン酸 23.25 (a ~ b) (1.0 当量) の氷冷溶液に、DIPEA (3.0 当量) 及び HATU (1.50 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 0 で 15 分間撹拌し、続いてそれぞれのアミン (1.20 当量) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、氷冷水 (30 mL) で希釈し、続いて溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取 HPLC によって精製した。

50

【 0 5 5 0 】

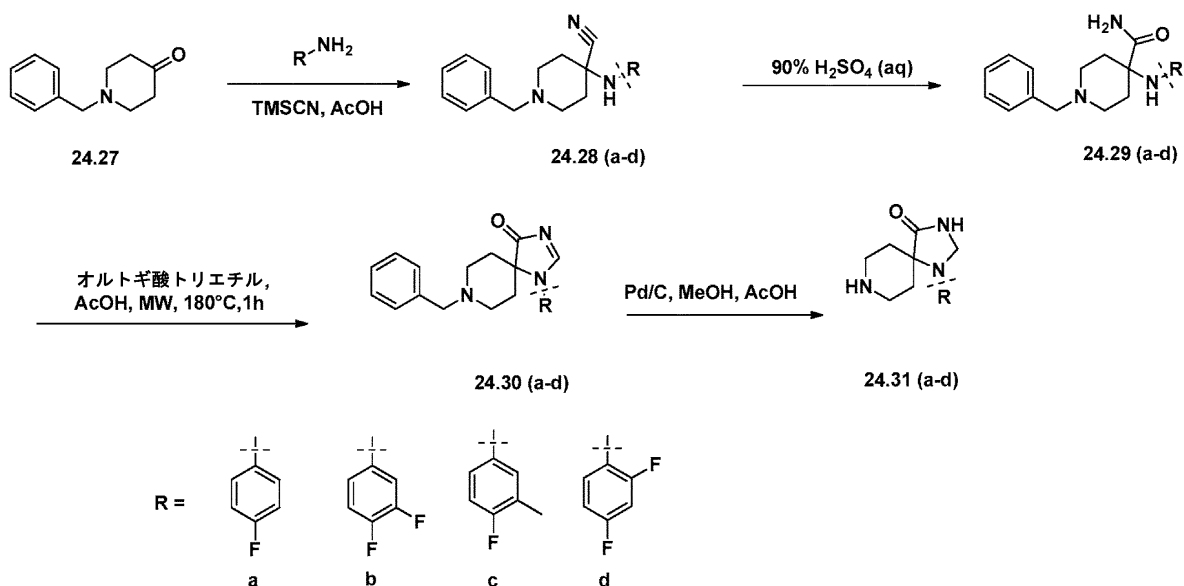
最終化合物の収率及び分析データが表 6 . 9 に記載されている。

(表 6 . 9) 得られた個々の収率を含む最終化合物の表形式データ

化合物 No.	構造	収率 (%)	LCMS	NMRデータ(DMSO-d ₆ , 400 MHz), 特に指定しない限り
265		13	597.18 (M+H) ⁺ , 99.21%	δ 8.82 (s, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 8.53-8.54 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 3H), 6.85-6.88 (m, 2H), 4.59-4.60 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.80-1.84 (m, 1H) 及び 1.72-1.75 (m, 1H)
266		12	565.14 (M+H) ⁺ , 99.90%	δ 8.81 (s, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 7.70 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 2H), 2.08 (s, 3H) 及び 1.71-1.83 (m, 2H)

【 0 5 5 1 】

スキーム 24:



【 0 5 5 2 】

24 . 28 (a ~ d) の製造のための一般的手順：酢酸中の 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン 24 . 27 (1 当量) の氷冷溶液に、それぞれのアリールアミン (1 . 1 当量) 及びトリメチルシリルシアニド (1 . 5 当量) を加えた。得られた反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し、pH を 5 . 0 N 水酸化ナトリウム溶液を使用して約 10 に調整した。水性部分を DCM (3 × 250 mL) で抽出した。合せた有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉砕して、オフホワイトの固体として所望の生成物 24 . 28 (a ~ d) を得た。

【 0 5 5 3 】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニト

リル (2 4 . 2 8 - a) :

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (m, 5H), 6.91-6.94 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (br s, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H) 及び 1.87-1.94 (m, 2H). LC-MS: 310.13 (M+H)⁺, 96.16%

収率 : 8 4 %。

【 0 5 5 4 】

1 - ベンジル - 4 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (2 4 . 2 8 - b) : 10

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.26 (m, 2H) 及び 1.87 (m, 2H). LC-MS: 328.42 (M+H)⁺, 94.27%

収率 : 5 0 %。

【 0 5 5 5 】

1 - ベンジル - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (2 4 . 2 8 - c) : 20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (m, 5H), 6.87 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (m, 2H) 及び 1.87 (m, 2H). LC-MS: 324.40 (M+H)⁺, 92.13%

収率 : 7 7 %。

【 0 5 5 6 】

1 - ベンジル - 4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (2 4 . 2 8 - d) : 30

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 5H), 7.12 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.19 (m, 2H) 及び 1.91 (m, 2H). LC-MS: 328.26 (M+H)⁺, 95.96%

収率 : 3 6 %。

【 0 5 5 7 】

2 4 . 2 9 (a ~ d) の調製のための一般的手順 : 2 4 . 2 8 (a ~ d) (1 . 0 当量) の氷冷溶液に、9 0 % の硫酸水溶液を加え、得られた反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物を 0 に冷却し、p H を 5 . 0 N 水酸化ナトリウム溶液を使用して約 1 0 に調整した。水性部分を D C M で抽出した。合せた有機物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで粉碎して、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 4 . 2 9 (a ~ d) を得た。 40

【 0 5 5 8 】

1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 4 . 2 9 - a) :

¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (m, 5H), 6.87 (m, 3H), 6.55 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 2H) 及び 1.86 (m, 2H). LCMS: 328.12 (M+H)⁺, 99.60%

収率 : 84 %。

【 0 5 5 9 】

1 - ベンジル - 4 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 4 . 2 9 - b) :

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5H), 6.88 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 2H) 及び 1.85 (m, 2H). LCMS: 346.14 (M+H)⁺, 92.24%

収率 : 66 %。

【 0 5 6 0 】

1 - ベンジル - 4 - ((3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 4 . 2 9 - c) :

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.24 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.34 (br s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (m, 2H) 及び 1.81 (m, 2H). LCMS: 342.33 (M+H)⁺, 97.83%

収率 : 59 %。

【 0 5 6 1 】

1 - ベンジル - 4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 4 . 2 9 - d) :

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.20 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H) 及び 1.83 (m, 2H). LCMS: 346.25 (M+H)⁺, 96.72%

収率 : 46.9 %。

【 0 5 6 2 】

2 4 . 3 0 (a ~ d) の調製のための一般的な手順 : オルトギ酸トリエチルと AcOH (3 : 1) 中の化合物 2 4 . 2 9 (a ~ d) の溶液を 2 時間 1 9 0 ° に密閉管中でマイクロ波照射した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M、2 ~ 4 % の MeOH - DCM) で精製して、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 4 . 3 0 (a ~ d) を得た。

40

【 0 5 6 3 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 0 - a) :

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 3.41 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.41 (m, 2H) 及び 1.75 (m, 4H). MS: 338.22 (M+H)⁺

収率 : 48 %。

50

【 0 5 6 4 】

8 - ベンジル - 1 - (3 , 4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 0 - b) : LCMS : 3 5 6 . 2 9 (M + H) ⁺ , 8 2 . 2 2 % 。 収率 : 2 2 % 。

【 0 5 6 5 】

8 - ベンジル - 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 0 - c) : MS : 3 5 2 . 1 3 (M + H) ⁺ 。 収率 : 3 1 % 。

【 0 5 6 6 】

8 - ベンジル - 1 - (2 , 4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 0 - d) : MS : 3 5 6 . 1 9 (M + H) ⁺ 。 収率 : 1 8 % 。

【 0 5 6 7 】

2 4 . 3 1 (a ~ d) の調製のための一般的手順 : MeOHとAcOH (4 0 : 1 、 2 0 m L) 中の化合物 2 4 . 3 0 (a ~ d) (1 . 0 当量) の溶液に、Pd - C (w / w 、 1 0 m o l %) を加え、得られた溶液を水素雰囲気 (1 気圧) 下で周囲温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (塩基性アルミナ、2 ~ 4 % MeOH - DCM) で精製して、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 4 . 3 1 (a ~ d) を得た。

【 0 5 6 8 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 1 - a) :

¹H-NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.79 (br s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.37 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.33 (m, 2H) 及び 1.62 (m, 2H). LCMS: 250.13 (M+H)⁺, 81.19%

収率 : 7 0 % 。

【 0 5 6 9 】

1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 1 - b) : MS : 2 6 8 . 2 0 (M + H) ⁺ 。 収率 : 2 5 % 。

【 0 5 7 0 】

1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 1 - c) :

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.58 (br s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.09 (m, 2H) 及び 1.49 (m, 2H). MS: 264.14 (M+H)⁺

収率 : 5 0 % 。

【 0 5 7 1 】

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン (2 4 . 3 1 - d) :

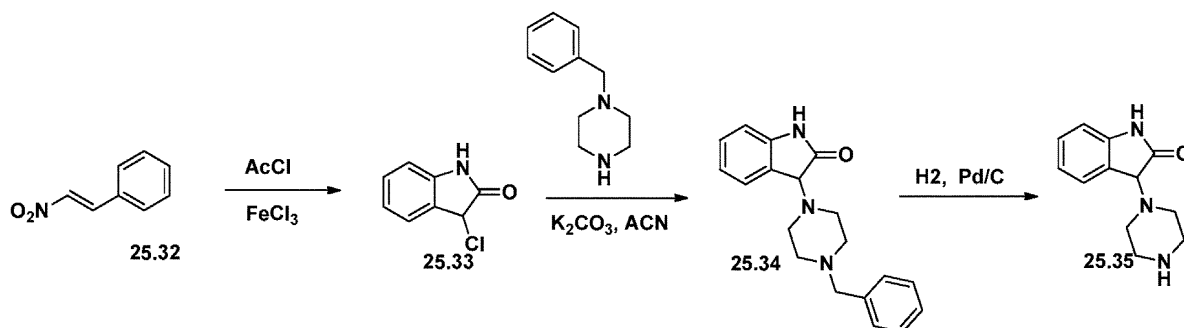
¹H-NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (br s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.83 (m, 4H) 及び 1.40 (m, 2H). LCMS: 268.12 (M+H)⁺, 92.83%

収率 : 90%。

【0572】

スキーム25:



【0573】

3-クロロインドリン-2-オン(25.33)の調製: DCM中のニトrostyレン25.32(5.0g、33.55mmol)の氷冷溶液に、塩化アセチル(5.0mL、67.11mmol)及びFeCl₃(13.0g、67.11mmol)を加えた。得られた反応物を0で5時間撹拌した。反応(TLCでモニタリング)終了後、0.1M塩酸(100mL)を加え、室温で16時間撹拌した。得られた反応混合物をDCM(3×100mL)で抽出した。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル(100~200M、25%のEtOAc/ヘキサン)で精製して、オフホワイトの固体として所望の生成物25.33(2.4g、43%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-

d₆): δ 10.76 (br s, 1H), 7.35 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 7.6 Hz, 1H) 及び 5.57 (s, 1H). LCMS: 166.07 (M-H)⁺, 99.70%

【0574】

3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)インドリン-2-オン(25.34)の調製: ACN(10mL)中の3-クロロインドリン-2-オン25.33(1.0g、5.97mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.23g、8.96mmol)及び1-ベンジルピペラジン(1.16g、6.57mmol)を加えた。得られた反応混合物を80で16時間加熱した。反応(TLCモニタリング)終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3回)。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(100~200M、40% EtOAc-ヘキサン)で精製して、所望の生成物25.34(0.62g、31%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 7.84 (br s, 1H), 7.36 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.01 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.65 (m, 2H) 及び 2.49 (m, 4H). MS: 308.21 (M+H)⁺

【 0 5 7 5 】

3 - (ピペラジン - 1 - イル) インドリン - 2 - オン (2 5 . 3 5) の調製 : M e O H と A c O H (4 0 : 1 、 1 0 m L) 中の 3 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) インドリン - 2 - オン 2 5 . 3 4 (0 . 3 0 g 、 0 . 9 8 m m o l) の溶液に、P d - C (w / w 、 1 0 m o l %) を加え、得られた溶液を水素雰囲気 (1 気圧) 下で周囲温度で 1 6 時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 5 . 3 5 (0 . 1 6 g 、 7 6 %) を得た。

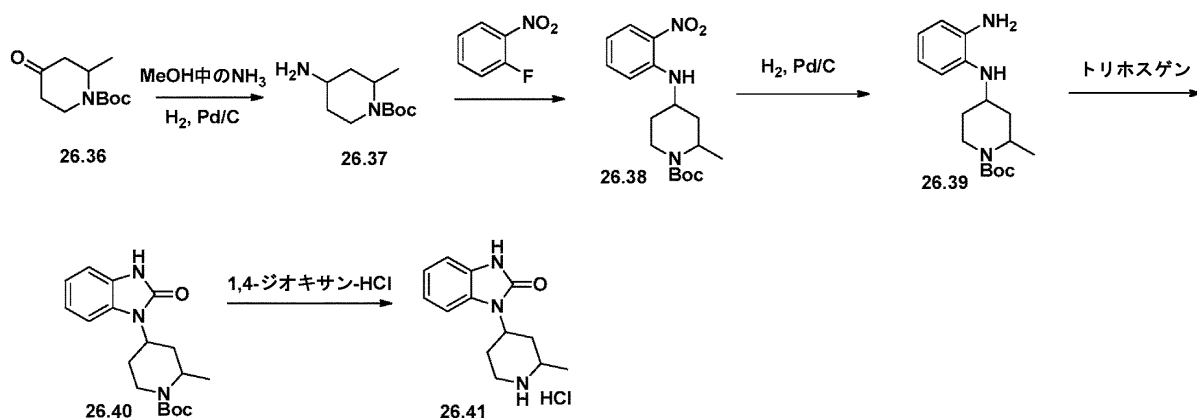
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.32 (br

s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 2.38 (m, 2H) 及び 1.87 (m, 2H). MS: 218.16

($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 5 7 6 】

スキーム26:



【 0 5 7 7 】

tert - ブチル 4 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 (2 6 . 3 7) : メタノール性アンモニア (約 4 N 、 2 0 0 m L) 中の tert - ブチル 2 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート 2 6 . 3 6 (2 . 0 g 、 9 . 3 8 m m o l) の溶液に、P d / C (1 0 m o l % 、 0 . 2 g) を加えた。得られた反応混合物を水素雰囲気下で 5 0 P S I で 6 0 時間撹拌した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、反応物をセライト床を通して濾過した。濾液を減圧下で乾燥し、半固体として所望の生成物 2 6 . 3 7 (2 . 0 g 、 定量的収率) を得た。MS : 215.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【 0 5 7 8 】

tert - ブチル 2 - メチル 4 - ((2 - ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 6 . 3 8) の調製 : D M F (1 0 m L) 中の tert - ブチル 4 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート 2 6 . 3 7 (1 . 7 g 、 7 . 9 3 m m o l) の氷冷溶液に、D I P E A (2 . 0 m L 、 1 1 . 8 9 m m o l) 及び 1 - フルオロ 2 - ニトロベンゼン (1 . 2 g 、 7 . 9 3 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を 8 0 で 1 6 時間加熱した。反応 (T L C モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M 、 1 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 2 6 . 3 8 (1 . 3 g 、 5 0 %) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (m, 1H), 8.18

(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.40 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)及び1.30 (d, J= 6.8 Hz, 3H). LCMS: 334.21 (M-H)⁺, 89.85%

【 0 5 7 9 】

tert - ブチル 4 - ((2 - アミノフェニル) アミノ) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 6 . 3 9) の調製 : MeOH (1 0 mL) 中の tert - ブチル 2 - メチル 4 - ((2 - ニトロフェニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 2 6 . 3 8 (1 . 3 0 g 、 3 . 8 7 mmol) の溶液に、Pd - C (w / w 、 1 0 mol %) を加え、得られた溶液を水素雰囲気 (1 気圧) 下で周囲温度で 1 6 時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 6 . 3 9 (定量 1 . 1 5 g) を得た。MS : 3 0 6 . 2 0 (M + H)⁺。

10

【 0 5 8 0 】

tert - ブチル 2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 6 . 4 0) の調製 : THF (2 0 mL) 中の tert - ブチル 4 - ((2 - アミノフェニル) アミノ) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート 2 6 . 3 9 (0 . 5 0 g 、 1 . 6 4 mmol) の氷冷溶液に、Et₃N (0 . 3 4 mL 、 2 . 4 6 mmol) 及びトリホスゲン (0 . 5 9 g 、 1 . 9 6 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 4 時間加熱した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回) 。合せた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 M 、 4 0 % EtOAc - ヘキサン) で精製して、所望の生成物 2 6 . 4 0 (0 . 5 g 、 9 0 %) を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 10.86 (br s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) 及び 1.35 (m, 3H). MS: 330.22 (M-H)⁺

30

【 0 5 8 1 】

1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (2 6 . 4 1) の調製 : 1 , 4 - ジオキサン - HCl (約 4 N 、 1 0 mL) 中の tert - ブチル 2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 2 6 . 4 0 (0 . 2 5 g 、 0 . 7 5 mmol) の氷冷溶液を、室温で 2 時間撹拌した。反応 (TLC モニタリング) 終了後、反応物を減圧下で乾燥させ、オフホワイトの固体として所望の生成物 2 6 . 4 1 (0 . 2 g 、 定量的) を得た。MS : 2 3 2 . 1 2 (M + H)⁺。

【 0 5 8 2 】

40

実施例 2 . 本発明の化合物の生物活性

TRPA1 は、カルシウムが透過性である比較的非選択的陽イオンチャネルであるリガンド依存性イオンチャネルとして機能するので、アゴニストリガンドによる活性化の際に、細胞内カルシウム ([Ca²⁺]_i) の増加が測定される細胞ベースの機能アッセイが、未知の化合物を試験するのに使用された。誘導可能な方法でヒト TRPA1 を発現する安定な HEK293 細胞株をこのアッセイで使用した。これらの HEK293 細胞を、10 % 熱不活性化ウシ胎児血清、50 ユニット / mL のペニシリン、50 µg / mL のストレプトマイシンを補充した 4 . 5 mg / mL のグルコースを含有するダルベッコの最小必須培地中で、95 % 空気、5 % CO₂ 中 37 °C で、5 µg / mL のブラストサイジン及び 50 µg / mL のハイグロマイシン B を補充して、増殖させた。TRPA1 の発現は、培

50

養培地中に $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ のドキシサイクリンを含ませることによって誘導した。誘導された細胞に対しては、ルテニウムレッド ($5 \mu\text{M}$) も構成 TRPA1 チャネル活性を最小限にするために添加し、誘導後 14 ~ 18 時間細胞を使用した。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化を測定するために、細胞を、約 100,000 細胞/ウェルで 96 ウェルプレートのウェルに播種し、コンフルエントに到達させるために 14 ~ 18 時間増殖させた。その後の洗浄からの細胞の損失を防止するために、ウェルを、 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ のポリオルニチン (MW > 30,000, Sigma, St. Louis, MO) で > 15 分処理し、 Mg^{2+} 及び Ca^{2+} なしでハンクの平衡塩溶液で 1 回洗浄した。 Ca^{2+} 指示薬染料をロードするために、細胞を、140 mM の NaCl、5 mM の KCl、1 mM の MgCl_2 、1.8 mM の CaCl_2 、10 mM のグルコース、15 mM の HEPES、pH が 7.4 を含有する細胞外溶液 (ECS) で 1 回洗浄し、次いで、 $2 \mu\text{M}$ Fluo4-AM 及び 0.05 % Pluronic F-127 を 37 °C で 60 分間補充した $50 \mu\text{L}$ ECS でインキュベートした。いくつかの実験では、カルシウム感受性蛍光プローブとして、Fluo4-AM の代りに Fluo-8-AM を使用した。細胞からの Fluo-4 または Fluo-8 の漏れを防止するために、すべての溶液中にプロベネシド (2 mM) を含めた。インキュベーションの終わりに、細胞は、ECS で 3 回洗浄し、 $80 \mu\text{L}$ の同じ溶液に入れた。蛍光の変化を、流体ハンドリング集積蛍光プレートリーダー、FlexStation (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を使用して測定した。試験化合物のストック溶液を最初に 100 % DMSO に溶解させ、次いで所望の最終濃度を達成するように連続的に希釈した。アッセイにおける DMSO の最終濃度は 0.3 % (v/v) を超えなかった。薬物は所望の最終濃度の 2 × または 3 × で ECS に希釈し、予めプログラムされた時点で統合されたロボット 8 チャンネルピペッターによってサンプルプレートに送達された。Fluo-4 または Fluo-8 蛍光は、0.67 Hz でプレートの底から 494 nm の励起波長及び 525 nm の発光波長を使用して読取った。実験は、20 ~ 25 °C で行った。特定の実験については、細胞と試験化合物に 0.1 % BSA を含めた。

【0583】

薬物の各試験濃度で得られた動的データは、時間の関数としての一連の蛍光強度を表わす。データは、Softmax Pro ソフトウェアから転送して各活性化化合物に対する濃度 - 応答曲線を構築し、ロジスティック方程式 (Prism, Graphpad, San Diego, CA) を用いた曲線フィッティングを使用して、アンタゴニスト (IC_{50}) に対する阻害定数またはアゴニストリガンド (EC_{50}) に対する活性化定数を得た。

【0584】

逐次添加プロトコルを使用して、試験化合物を最初に、Fluo-4 または Fluo-8 をロードした各細胞に適用し、各ウェル内の蛍光の変化を 2.5 分間モニターした。プレートは、参照 TRPA1 アゴニストによるチャレンジ後に、試験化合物により 15 ~ 30 分間インキュベートした後、再度読取った。各化合物の試験における参照 TRPA1 アゴニストは、少なくとも 1 つのフルフェナム酸 (FFA)、アリルイソチオシアネート (AITC) 及び 4 - ヒドロキシノネナール (4-HNE) を含んだ。アンタゴニスト活性を示す化合物は、濃度依存的な、参照アゴニストによって刺激される活性の初期速度の減少及び/または大きさの減少を示した。

【0585】

アンタゴニスト活性は、TRPA1 に対して IC_{50} で表わすことができ、アゴニスト活性は TRPA1 に対して EC_{50} で表わすことができる。本開示の化合物の TRPA1 モジュレーター活性は以下の表 7 に見出される；表 7 に示した IC_{50} 値は、TRPA1 及び試験化合物を含む混合物への参照 TRPA1 アゴニストの添加によって開始された時間期間に収集されたデータから決定した。各化合物について、活性は A、B または C に分類され、ここで A は $0.05 \sim 5 \mu\text{M}$ の IC_{50} であり；B は $5 \sim 25 \mu\text{M}$ の IC_{50} であり；及び C は、 $> 25 \mu\text{M}$ の IC_{50} である。当業者は、他の分析技術（例えば、後述

のパッチクランプ実験)が化合物の活性を特徴づけるのに使用することができ、特定の化合物について観察される IC_{50} または EC_{50} 値は採用される技術に応じて変化し得ることを理解するであろう。

(表7) 本開示の化合物の TRPA1 モジュレーター活性

化合物番号	ヒトTRPA1—HEK活性
6	C
31	C
4	C
12	C
16	B
25	C
28	C
13	C
18	C
29	C
30	C
8	B
143	B
144	B
145	B
146	B
147	C
148	C
152	C
153	C
154	C
155	C
156	C
157	C
158	B
159	B

10

20

30

化合物番号	ヒトTRPA1－HEK活性
160	C
161	B
162	B
163	B
164	B
165	C
166	C
170	C
171	C
172	C
174	C
149	B
150	B
151	C
167	B
168	B
169	C
173	C
54	C
55	A
56	C
57	C
58	C
61	C
62	C
63	C
66	C
67	C
68	C
71	C
74	C
75	C
76	C
79	C
80	C
83	C
84	C
85	C
60	B
65	C
70	B
72	B
73	C
77	A
78	C
82	C

10

20

30

40

化合物番号	ヒトTRPA1－HEK活性
87	C
88	B
89	C
90	C
92	C
93	C
94	C
95	C
96	C
98	B
100	C
101	C
105	C
106	C
107	C
97	C
99	A
102	C
103	C
104	C
108	C
109	C
110	C
111	C
114	C
119	C
120	B
121	C
122	C
123	C
124	C
125	C
126	C
127	C
128	C
129	C
130	B
131	C
132	C
135	C
136	B
137	C
138	C
139	C
140	B
141	B

10

20

30

40

化合物番号	ヒトTRPA1－HEK活性
142	C
69	C
91	C
112	C
113	C
115	C
116	C
117	C
118	C
133	C
134	C
177	A
178	B
175	A
176	B
49	A
45	C
52	C
32	C
33	C
34	C
35	C
37	C
38	B
39	C
40	C
179	C
180	A
264	B
259	B
260	A
262	B
198	A
252	B
253	A
256	C
267	B
268	A
266	A
263	C
181	A
254	A
255	A
258	C
261	A
257	C

10

20

30

40

化合物番号	ヒトTRPA1－HEK活性
265	A
182	A
199	A
212	A
213	A
218	A
219	A
220	A
189	A
185	B
202	A
217	A
184	C
201	A
214	A
215	A
183	C
186	A
187	A
200	A
190	A
188	A
191	A
192	A
193	A
205	A
216	A
196	A
206	B
210	A
211	A
194	B
195	A
204	A
221	A
197	B
209	C
203	C
208	A
222	A
223	A
224	A
207	C
75-b	A
75-a	A
225	A

10

20

30

40

化合物番号	ヒトTRPA1-HEK活性
226	A
227	A
228	A
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	C
244	B
245	C
246	A
247	C
248	A
249	A
250	C

10

20

【0586】

実施例3．本発明の化合物の電気生理学的試験

30

全細胞パッチクランプ実験は、上記の細胞株におけるTRPA1チャネルを介して電流の検出を可能にする。ガラス電極を単一細胞と接触させ、次いで、膜を破壊して、電極に取付けた増幅器を使用して細胞膜の電圧の制御及び膜を横切って流れる電流の測定を可能にする。灌流システムは、それぞれ、電流を誘導または阻害のいずれかをするTRPA1アゴニスト及びアンタゴニストの急速な添加を含む細胞外溶液の制御を可能にする。TRPA1特定の電流は、溶液に適切な濃度でフルフェナム酸、アリルイソチオシアネート(AITC)、または15-デオキシ-PGJ2プロスタグランジンからなる群から選択される、公知のアゴニストの適用によって活性化される。本発明の化合物の活性を決定するために、TRPA1活性に及ぼすプレインキュベーションの効果を決定するために、アゴニストの添加の前に化合物を添加するか、またはあるいはTRPA1活性に及ぼす同時添加の効果を決定するために、アゴニストと同時に化合物を添加する。

40

【0587】

ヒトTRPA1を発現するHEK293細胞は、パッチを適用する1日前にオルニチン処理したガラスカバースリップ上に播種される。以下(mM)：117CsCl、9EGTA、1.8MgCl₂、14Tris-クレアチンリン酸、4Mg-ATP、0.3Tris-GTP、9HEPES、pHが7.4、を含むピペット溶液で満たされたときに、マイクロピペットガラス(World Precision Instruments Inc, Sarasota, FL)から記録ピペットを2~4Mに引出し、以下(mM)：150NaCl、4KCl、2CaCl₂、2MgCl₂、10グルコース、10HEPES、pHが7.4、を含む浴溶液中に入れる。単離された細胞は、PatchM

50

aster (HEKA Instruments) の制御下で、アナログ - デジタル変換器を用いて 5 kHz のサンプリング速度で収集されたデータとともに、EPC10 増幅器を使用して、全細胞モードで電圧クランプされる。- 60 mV の保持電位から - 100 mV ~ + 100 mV の 100 ms の電圧ランプが 0.5 秒ごとに適用される。パッチが適用された細胞を、8 チャンネル Smart Squirrt 灌流システム (AutoMate Scientific, Inc., Berkeley, CA, USA) を介して、浴溶液によって連続的に表面灌流する。化合物は、最終濃度で希釈し、所望に応じて 10 ~ 40 秒間適用する。動態応答または濃度応答のいずれかの研究については、参照アゴニストの適用は 10 秒であり、計算のために - 100 及び + 100 mV における最大電流密度が使用される。すべての記録は室温 (約 23) で実施される。

10

【0588】

実施例 4 . フロイントの完全アジュバント痛覚過敏モデルにおける化合物の活性

炎症性疼痛の低減または軽減における本開示の化合物の有効性は、痛覚過敏のフロイントの完全アジュバント (CFA) モデルとして広く知られている化合物の潜在的な鎮痛活性を試験するために確立された動物モデルを用いて、試験される。CFA モデルは、TRPA1 アンタゴニストを含む化合物の鎮痛活性を評価するために、製薬業界によって広く使用される十分に確立された急性炎症性疼痛モデルである (Eid, SR, et al. (2008) "HC-030031, a TRPA1 selective antagonist attenuates inflammatory- and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity." Mol Pain 4:48-58)。

20

【0589】

試験は、動物における疼痛応答の測定のための技法である Randall - Selitto 試験または足圧力試験を採用している。この炎症性疼痛モデルでは、ラットは、足底内にそれらの左足に生理食塩水中 1 : 1 の 200 µl の完全フロイントアジュバント (CFA) を注射される (Colpaert, 1987)。動物は、足圧力 (Randall - Selitto 試験) に引っ込め閾値を使用して、3 日間 CFA 投与後痛覚過敏について試験される。試験化合物の抗痛覚過敏効果が反復投与時に観察されるかどうかを調べるために、化合物は、経口または i.p. (腹腔内) 投与のいずれかで毎日、0.3、1、3、10 及び 30 mg / kg を含む用量の範囲で 3 日間投与される。機械的痛覚過敏の軽減は、1、2 及び 3 日目の投与後 (1 ~ 7 時間) の試験化合物の経口または i.p. 投与後の、(別の薬物動態学的実験で決定された) 各薬剤のピーク血漿レベルに対応する時間で評価される。ナプロキセン、インドメタシン、ジクロフェナク (3 ~ 30 mg / kg PO) のいずれも陽性対照試験剤として含まれ得る。このモデルで効力を有する本開示の化合物は、化合物の非存在下での反応に比較して疼痛応答を減少させる。

30

【0590】

実施例 5 . 脊髄神経結紮神経因性疼痛モデルにおける化合物の活性

この実施例は、神経障害性疼痛を低減する能力について、本開示の化合物を試験するための動物モデルの使用を記載する。Chung モデルとしても知られる神経因性疼痛モデル (脊髄神経結紮、SNL) については、ラットをイソフルランで麻酔し、加熱パッド上に置いた。無菌技法を使用して、L5 及び L6 脊髄神経を、露出し、連結し、離断した (Kim, S.H. and Chung, J.M. (1992), Pain, 50 (3): 355-363)。筋肉と皮膚はそれぞれ、4 - 0 ポリジオキサン及び創傷クリップで閉じられている。アロディニアは、SNL 手術後 2 ~ 4 週間に評価される、von Frey フィラメントを使用した機械的閾値の有意な減少によって定義されるアロディニアを発症するラットのみが使用される。接触性アロディニアは、アップダウンパラダイム (Chaplan, S.R., et al. (1994) J. Neurosci. Methods, 53 (1): 55-63) を使用して、校正された von Frey フィラメント (Stoelting Co, Wood Dale, IL) により評価される。プレガバリン (3 ~ 30 mg / kg PO) またはガバペンチン (50 ~ 100 mg / kg P

40

50

O または 100 ~ 150 mg i.p.) が陽性対照として含まれる。

【0591】

試験化合物は、外科的に処置されたラットに経口でまたは腹腔内に投与され、疼痛の測定は、試験化合物及び投与の特定のモードに対して最大に近いピーク血漿濃度に対応する投与後の間隔で評価される。

【0592】

試験化合物 175、180、及び 198 の作用は、神経障害を誘導するための手術後の Chung モデルで評価された。試験化合物は、外科処置ラットに、L5 - L6 脊髄神経損傷の 18 日後に 30 mg / kg i.p. (10 mL / kg) で投与された。150 mg / kg i.p. (10 mL / kg) のガバペンチンを陽性対照グループとして投与した。ビヒクル及び試験化合物を 10 % DMSO、20 % の Tween - 80 及び 40 % PEG - 400 に溶解した。治療前の日に、神経因性疼痛基礎応答を、von Frey 試験によって測定し、ラットを PWT 応答に基づいて無作為化した。治療のための動物の選択の前に、< 4.0 g のカットオフを考慮した。治療の日に、試験化合物を、10 % DMSO、20 % の Tween - 80、40 % PEG - 400 に溶解した 30 mg / kg i.p. (10 mL / kg) で投与した。追加の試験グループは、ビヒクル対照及び 150 mg / kg i.p. (10 mL / kg) のガバペンチンを含んだ。機械的アロディニアを、投与後 2 時間で測定した。化合物 175 の結果は図 1 及び 2 に示されており、ここでデータは、足引っ込み閾値 (PWT (g)) (図 1)、及び最大可能効果 (% MPE) (図 2) のパーセンテージとして示されている。各バーは、8 匹のラットの平均 ± SEM を表す。試験化合物は、足引っ込み閾値及び % MPE ($p < 0.001$) に対して有意な抗アロディニア効果を示した。統計分析は、一元配置 ANOVA を使用し、続いてダネットのポストテストによって完了した。試験化合物によって示される % MPE 値を表 8 に記載する。

(表 8) 神経因性疼痛の脊髄神経結紮モデルにおける Algomex 化合物の有効性

化合物 No.	用量	% MPE
175	30 mg/kg, i.p.	59±10 (3)
180	30 mg/kg, i.p.	65 (1)
198	30 mg/kg, i.p.	41 (1)

% MPE = % 最大可能効果

() 実験数

【0593】

試験化合物はアロディニア及び痛覚過敏を阻害したが、ビヒクル投与グループは何ら改善を示さなかった。統計分析は、ビヒクルと試験化合物グループの間の差が非常に有意であることを示した。これらの結果から、試験化合物は、神経障害性疼痛を低減するための高いレベルの有効性 (41 ~ 65 % の最大可能効果) を示した。

【0594】

実施例 6 . 切開疼痛モデルにおける化合物の活性

外科手術後の疼痛に及ぼす本開示の化合物の効果は、Brennan et al. (1996) によって以前に記載されているように、切開疼痛モデルを使用して評価される。切開疼痛モデルでは、Sprague - Dawley ラット (重量 200 ~ 300 g) は、足の足底側面の皮膚及び筋膜を介して 1 cm 縦切開を行うことにより手術を受ける。未手術ラットを対照として用いる。有害な機械的刺激に対する後足引っ込み閾値 (PWT) は、無痛覚計を使用して決定される。機械的刺激を中断させるための引っ込み応答を、校正された von Frey フィラメントを使用して決定する。カットオフを 250 g に設定し、終点を完全な足の引っ込みとする。足底切開の 24 時間後に、薬物前 PWT を測定し、ラット (9 ~ 20 / グループ) は、試験化合物の 3、10 または 30 mg / kg p.o. (経口的) または i.p.、ポジティブコントロール、またはビヒクルとして 30

mg/kg p.o. のセレコキシブ、の単回投与を受ける。PWTは、薬物投与後複数の間隔（例えば、1、3、5 及び 24 時間）で再度決定される。各動物の痛覚過敏のパーセント軽減は（投与後閾値 - 投与前閾値）/（ベースライン閾値 - 投与前閾値）× 100 により算出される。

【0595】

実施例 7 . ヨードアセテート変形性関節症疼痛モデルにおける化合物の活性

変形性関節症に関連する疼痛の確立された動物モデルは、それは、ラットの膝の関節空間へのヨードアセテートの注射の後に発生する進行性の関節破壊に基づいているので（Marker and Pomonis, 2012）、ヨードアセテートモデルと呼ばれる。測定することができる疼痛関連挙動には、後肢の体重負荷と一次機械的痛覚過敏の両方が含まれる。変形性関節症のラットモデルでは、ヨードアセテート（IOA、pH 7.4 の生理食塩水中ラットあたり 2 mg / 25 µL）が、短いイソフルラン麻酔下でラットの左膝関節に投与され、von Frey フィラメントに対する過敏症及び体重負荷の変化が IOA 投与後 6 週間評価される。ラットは、個々の試験薬剤のピーク血漿レベルに達するのに必要な時間によって決定される間隔で、試験前に投与される試験化合物の、1、3、10 または 30 mg/kg の p.o. または i.p. の単回投与を受ける。過敏症のパーセント軽減は以下のように計算される：（薬物後 - IOA 注射後）/（IOA 注射前 - IOA 注射後）× 100、ここで 100 % は完全軽減と等価である。

【0596】

実施例 8 . ホルマリン侵害受容性疼痛モデルにおける化合物の活性

ホルマリンモデルは、実験動物における鎮痛化合物の効果を評価するために広く使用される。それは、侵害受容性疼痛のための有用なモデルである。この試験においては、希釈（0.5 ~ 5 %）ホルマリン溶液（ホルムアルデヒドが活性成分である）がげっ歯類の足に注入され、疼痛関連の挙動は、2 つの時間的に明確な相に対して評価される。これらの相には、最初の 10 分間に足の持ち上げ、舐め、及び後ずさり が採点され、続いてこれらの挙動が過度的に減少する最初の強健な相と、その後の 30 ~ 60 分間持続する挙動の第 2 の相とが含まれる。

【0597】

ホルマリン誘導モデルでは、マウスまたはラットは、ホルマリン及び / または本開示の化合物の 1 つを投与される。試験化合物は、ホルマリン注射の 30 ~ 120 分前に、皮内に注入されるか、または経口もしくは i.p. 投与により送達される。次いで、ホルマリン（生理食塩水で希釈した 2.5 % ホルマリン、50 µl）を、ラットの右後肢の背側表面に注入し、ホルマリン注射された足の動きが記録される装置のチャンバ内に動物を置く。足の後ずさりまたは足の舐め及びかみつき回数を、次の 60 分にわたって分ごとに集計する。収集されたデータのいくつかの分析では、60 分の観察期間は、様々なフェーズに分割される。

【0598】

実施例 9 . 慢性狭窄傷害神経因性疼痛モデルにおける化合物の活性

Bennett 及び Xie（1988）によって開発された神経因性疼痛のラットの慢性狭窄損傷（CCI）モデルは、試験化合物の鎮痛活性を評価するために広く使用される神経因性疼痛モデルである。坐骨神経の結紮に続いて、末梢神経の最終的な損傷は、神経障害性疼痛の生成及び維持に寄与するいくつかの炎症性メディエーター（例えば、炎症性サイトカイン及びケモカイン）の産生に部分的に起因して発生する。

【0599】

CCI ラットを生成するために使用される手術プロトコルは、Bennett 及び Xie（Bennett, GJ, Xie, YK（1988）Pain 33（1）：87 - 107.）によって記載されている。簡潔には、雄の Sprague - Dawley ラット（175 ~ 250 g）に麻酔をかけ、右坐骨神経の中部 3 分の 1 を 1.5 cm 縦切開を介して露出し、3 つの結紮系（5 - 0 クロム腸線）を坐骨三叉に近い坐骨神経の周りにゆるく結ぶ。次いで、切開を縫合して閉じ、ラットに抗生物質を投与し、一般的な健康状態を

回復中毎日評価する。神経結紮後2週間、研究に含めるのに適格であるとラットを認定するために、足引っ込み閾値(PWT) < 4 gを使用して、ラットChungモデル及びCCIラットについて記載されているように(Kim, SH, Chung, JM (1992). Pain 50(3): 355-363; Chaplin, SR, et al. (1994) J Neurosci Methods 53(1): 55-63)、基礎機械的アロディニアを測定する。

【0600】

次の日に、本発明の化合物を、予め検証されたビヒクル中に溶解して、1、3、10及び30 mg/kgの用量で投与し(経口またはi.p.)、化合物のピーク血漿レベルに相当する期間中にPWTを測定する。各実験グループは8匹のラットからなる。ガバペンチンは、ポジティブコントロールグループとして使用され、実験者の記録動作は、処置グループに対して盲検である。50% PWT及び%最大可能効果のデータは、一元配置ANOVAを使用し、Prism(Graphpad)を使用したDunnett事後検定によって分析する。

【0601】

実施例10. ストレプトゾトシン糖尿病性神経因性疼痛モデルにおける化合物の活性

感覚神経の糖尿病関連の損傷(糖尿病性神経障害)は、1型及び2型糖尿病の一般的な合併症であり、この神経障害を持つ人々は、慢性疼痛を罹患する。ラットへのストレプトゾトシン(STZ)の注射は、糖尿病性神経因性疼痛につながる糖尿病の症状を誘導する一般的に使用される化学的な方法である。STZの神経因性疼痛モデルは一般的にTRPA1アンタゴニストを含む鎮痛性化合物の有効性を評価するために使用される(Courteix, C, et al. (1994) Pain 57(2): 153-160; Wei, H, et al. (2009) Anesthesiology 111: 147-154.)。STZ投与後、高血糖及び低インスリン血症が現われ、不可逆毒性のために持続する。

【0602】

糖尿病性神経障害性疼痛を阻害または低減し、及び疼痛過敏性を低減することに対する、本発明の化合物の有効性は、以下の確立された手順を使用してこのモデルで決定される。簡潔には、雄Sprague-Dawleyラット(175~200)グラムが、背側尾静脈にSTZ(0.1 Mクエン酸緩衝液中の45 mg/kg i.v.)を投与され、STZ投与後3、10及び17日にグルコースレベルを測定することによって、高血糖が確認される。機械的アロディニアは、一般的にSTZの注射後3週間で現われ、約7週間持続する。ラットSNLモデル及び調査に適格である< 5 gの50% PWT値を示すラットについて記載されているように、STZ投与後17日目に、基礎機械的アロディニアを測定する。翌日、本発明の化合物を、予め検証されたビヒクルに溶解し、適格なラットに1、3、10及び30 mg/kgの用量で(経口またはi.p.)投与する。Chungモデルについて記載したように、機械的アロディニアは、試験化合物のピーク血漿レベルが観察されている期間に相当する時間で測定される。各実験グループは、8匹のラットを含み、トラマドール(30 mg/kg、i.p.)がポジティブコントロールとして使用される。50% PWT及び% MPEデータは、一元配置ANOVA及びコンピュータプログラム、Prism(Graphpad)を使用した事後ダネット検定を使用して分析する。

【0603】

実施例11. 化学療法誘発性神経障害性疼痛モデルにおける化合物の活性

化学療法誘発末梢神経障害は、抗癌薬物療法の最も重篤な合併症の1つである。例えば、最も効果的かつ頻繁に使用されている化学療法剤であるパクリタキセル(タキソール)またはオキサリプラチンを含む薬剤は、化学療法中に及び化学療法後にも持続することが多い神経障害性疼痛を報告する患者に末梢神経毒性をもたらす。TRPA1アンタゴニスト、AD_09は、オキサリプラチンモデルで神経障害性疼痛を低減すると報告されている(Nativi, C, et al. (2013) Scientific Report

10

20

30

40

50

s 3, 2005, 1-10.)。

【0604】

以下に記載される研究は、パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛の確立されたラットモデルにおいて本発明の化合物を試験するための方法を提供する (Flatters, S J and Bennett, G, Pain (2004) 109: 150-161)。この手順では、雄の Sprague-Dawley ラットは、1 mg / kg のパクリタキセルまたはビヒクル溶液の i . p . 注射を、合計 4 回注射で 1 日おきに (0、2、4 及び 6 日目) 受ける。偶数実験日に注射を受けた後、ラットは奇数実験日に機械的及び冷感アロディニアについて試験される。最後のパクリタキセル注射 (約 10 日) 後のアロディニアの完全な進行の後、ラット (処置グループあたり 12 匹のラット) の 1 サブグループは、本発明の化合物 (1、3、10 または 30 mg / kg) またはそのビヒクル溶液の経口投与または i . p . 注射を受ける。機械的アロディニアは、疼痛を軽減する化合物の効果を評価するために、von Frey アッセイを使用して測定される。ラットは、投与の 1 時間後に機械的及び冷感アロディニアについて最初に試験され、その後、TRPA1 アンタゴニストの効果が持続する限り、2 時間間隔 (効果に依存する時間間隔) で試験され得る。いくつかのケースでは、本発明の化合物 (TRPA1 アンタゴニスト) の複数の処置は、前の用量の効果が、反復投与レジメンを提供するよう低くなる前または後に与えられる。

10

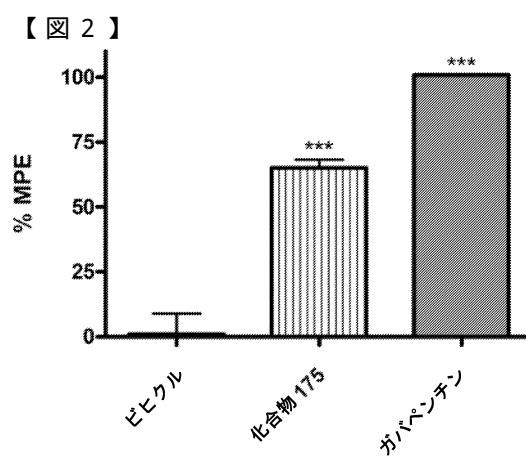
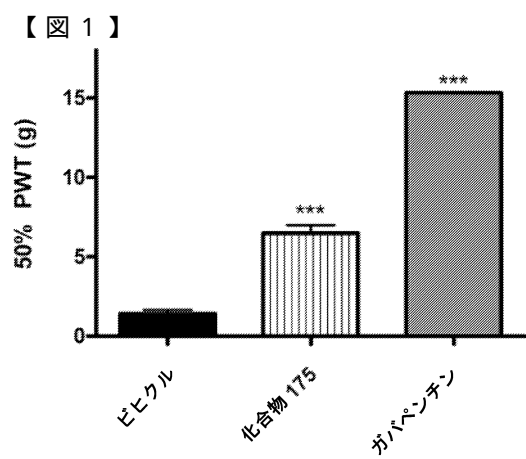
【0605】

本明細書で引用した全ての刊行物及び特許出願は、各個々の刊行物または特許出願が具体的かつ個別に参照により組込まれることが示されたかのように参照により本明細書に組込まれる。

20

【0606】

上記は、理解を明確にする目的のために例示及び実施例によって幾分詳細に説明してきたが、特定の変更及び修飾が、本開示の精神または範囲から逸脱することなく、そこになされ得ることが、開示されている教示に照らして当業者に容易に明らかであろう。



【配列表】

0006626454000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 471/20 (2006.01)	C 0 7 D 471/20	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 A
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/537	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 5
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 495/10 (2006.01)	C 0 7 D 495/10	
C 0 7 D 513/10 (2006.01)	C 0 7 D 513/10	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/616 (2006.01)	A 6 1 K 31/616	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/603 (2006.01)	A 6 1 K 31/603	
A 6 1 K 31/121 (2006.01)	A 6 1 K 31/121	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/4515 (2006.01)	A 6 1 K 31/4515	
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/63 (2006.01)	A 6 1 K 31/63	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/536 (2006.01)	A 6 1 K 31/536	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	

C O 7 K 14/705 (2006.01)

C O 7 K 14/705 Z N A

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 エルツ ジェフリー エム .
アメリカ合衆国 9 8 0 1 2 ワシントン州 ミルクリーク ボセル エバレット ハイウェー
1 6 2 1 2 スイート エフ 2 8 0
- (72)発明者 ケシツキ エドワード エイ .
アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州 ボセル トゥーハンドレッド アンド エイス プ
レイス サウスイースト 2 5 0 4

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 4 6 4 0 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 2 4 2 5 4 (J P , A)
米国特許第 0 6 5 0 3 9 3 0 (U S , B 1)
特表 2 0 0 8 - 5 0 9 1 8 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 3 7 3 7 (W O , A 1)
特開昭 6 0 - 2 4 6 3 7 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 5 4 6 9 (W O , A 1)
豪国特許出願公開第 2 0 0 4 2 0 0 4 2 0 (A U , A 1)
PubChem CID:23558944,51351161,17757795 , DATABASE PUBCHEM [online] , 2 0 1 8 年 8 月
8 日 , CID:23558944 (Create Date:2007-12-06) , CID:51351161 (Create Date:2011-05-09) , CI
D:17757795 (Create Date:2007-12-03)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C O 7 D 4 0 1 / 1 4
C O 7 D 4 0 5 / 1 4
C O 7 D 4 7 1 / 0 4
C O 7 D 4 7 1 / 1 0
C O 7 D 4 7 1 / 2 0
C O 7 D 4 9 8 / 0 4
C O 7 D 4 9 8 / 1 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)