

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7627008号

(P7627008)

(45)発行日 令和7年2月5日(2025.2.5)

(24)登録日 令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C S P

A 6 1 K 31/4025(2006.01)

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 38/21

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 25 (全118頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-559054(P2021-559054)

(86)(22)出願日 令和2年4月1日(2020.4.1)

(65)公表番号 特表2022-522312(P2022-522312
A)

(43)公表日 令和4年4月15日(2022.4.15)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/026116

(87)国際公開番号 WO2020/205934

(87)国際公開日 令和2年10月8日(2020.10.8)

審査請求日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(31)優先権主張番号 62/828,919

(32)優先日 平成31年4月3日(2019.4.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/932,686

(32)優先日 令和1年11月8日(2019.11.8)

最終頁に続く

(73)特許権者 521195607

アリゴス セラビューティクス インコー
ポレイテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4

0 8 0 サウス サンフランシスコ コー

ポレート ドライヴ 1 セカンド フロア

(73)特許権者 504391260

エモリー ユニバーシティ

アメリカ合衆国 3 0 3 2 2 ジョージア州

アトランタ、クリフトン・ロード・ノー

スイースト 1 5 9 9、フォース・フロア

、オフィス・オブ・テクノロジー・トラ

ンスファー

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

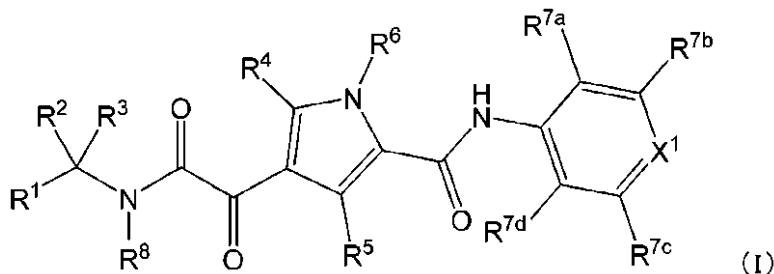
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピロール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造を有する式(I)の化合物であって、



式中、

R¹は、非置換C₂アルキニルであり、R²は、非置換C₁₋₄アルキルであり、

R³は、置換C₁₋₄アルキル及び非置換C₁₋₄ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、前記置換C₁₋₄アルキルは、ホスフェート、O-結合型α-アミノ酸、及びO-カルボキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されているか、又は、

R¹は、非置換C₂アルケニル又は非置換C₂アルキニルであり、R²及びR³は、R²及びR³が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単

環式 C_{3-4} シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式 3～4 員ヘテロシクリルを形成しており、前記 C_{3-4} シクロアルキル及び 3～4 員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 C_{3-4} シクロアルキル及び前記 3～4 員ヘテロシクリルは、独立してハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基で独立して置換されており、

R^4 及び R^5 は、それぞれ非置換 C_{1-4} アルキルであり、

R^6 は、非置換 C_{1-4} アルキルであり、

X^1 は、 CR^A であり、

R^A は、ハロゲンであり、

R^{7a} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、それぞれ水素であり、

R^{7b} は、非置換 C_{1-4} ハロアルキル又はシアノであり、

R^8 は、 $-CH_2OC(=O)-$ (非置換 C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2OC(=O)-O-$ (非置換 C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2-$ (α -アミノ酸) 又は $-CH_2-$ リン酸である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^2 は、非置換 C_{1-4} アルキルであり、 R^3 は、置換 C_{1-4} アルキル及び非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、前記置換 C_{1-4} アルキルは、ホスフェート、 $O-$ 結合型 α -アミノ酸、及び $O-$ カルボキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 は、非置換 C_{1-4} アルキルであり、及び、 R^3 は、非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は、非置換 C_2 アルケニルであり、及び、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 C_{3-4} シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式 3～4 員ヘテロシクリルを形成しており、前記 C_{3-4} シクロアルキル及び 3～4 員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 C_{3-4} シクロアルキル及び前記 3～4 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は、非置換 C_2 アルキニルであり、及び、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 C_{3-4} シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式 3～4 員ヘテロシクリルを形成しており、前記 C_{3-4} シクロアルキル及び 3～4 員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 C_{3-4} シクロアルキル及び前記 3～4 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 C_{3-4} シクロアルキルを形成しており、前記 C_{3-4} シクロアルキルが置換されているとき、前記 C_{3-4} シクロアルキルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている、請求項 4～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 3～4 員ヘテロシクリルを形成しており、前記 3～4 員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 3～4 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている、請求項 4～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記単環式 3～4 員ヘテロシクリルは、非置換若しくは置換オキセタン、非置換若しくは置換チエタン、非置換若しくは置換

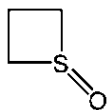
10

20

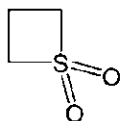
30

40

50



、及び、非置換若しくは置換



10

からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 はメチルであり、 R^5 はメチルであり、及び、 R^6 はメチルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^A はフッ素である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{7b} は、非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{7b} は、シアノである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 13】

R^8 は $-CH_2OC(=O)-$ (非置換 C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2OC(=O)-O$ (非置換 C_{1-4} アルキル)、又は $-CH_2-$ (α -アミノ酸) である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^8 は $-CH_2-$ ホスフェートである、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 は、非置換 C_2 アルキニルであり、

R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒に、非置換若しくは置換単環式 3 ～ 4 員ヘテロシクリルを形成しており、前記 3 ～ 4 員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 3 ～ 4 員ヘテロシクリルは、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 16】

R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒に、非置換若しくは置換のオキセタンを形成する、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^8 は、 $-CH_2-$ リン酸である、請求項 15 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{7b} は、シアノであり、及び R^A は、F である、請求項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

40

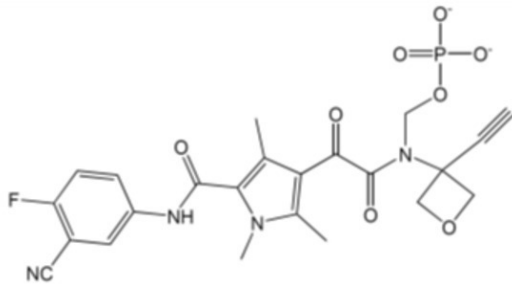
【請求項 19】

R^{7b} は、 $-CF_3$ であり、及び R^A は、F である、請求項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

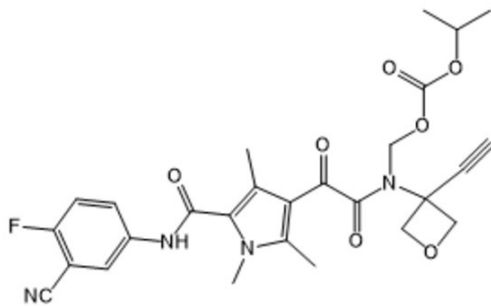
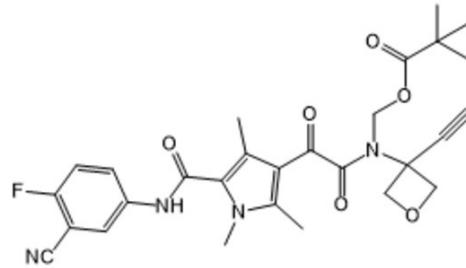
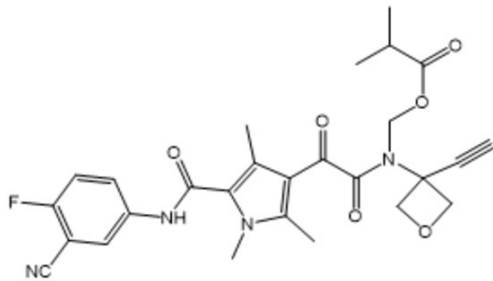
以下の構造、

50

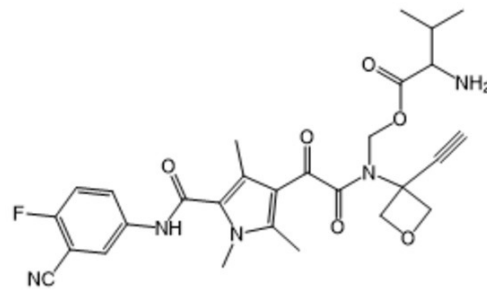


を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】



、及び



からなる群から選択される化合物、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

有効量の請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、B 型肝炎の治療のための医薬組成物。

【請求項 2 3】

有効量の請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、D 型肝炎の治療のための医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記医薬組成物が、インターフェロン、ヌクレオシド類似体、ヌクレオチド類似体、配列特異的オリゴヌクレオチド、核酸ポリマー、エンتری阻害剤、及び小分子免疫調節剤からなる群から選択される、追加の薬剤と組み合わせて使用し得る、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記追加の薬剤が、組み換えインターフェロン $\alpha 2 b$ 、IFN- α 、PEG-IFN- $\alpha - 2 a$ 、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジプロキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルからなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

(任意の優先権出願を参照することによる組み込み)

例えば、本出願と共に提出される出願データシート又は請求において、2019年4月3日出願された米国特許仮出願第62/828919号、及び2019年11月8日出願された同第62/932686号を含む、外国又は国内の優先権の主張が確認される任意の、そして、全ての出願が、37 CFR 1.57並びに規則4.18及び20.6に基づき、参照により本明細書に組み込まれる。

背景

【0002】

(発明の分野)

本出願は、化学、生化学、及び医学の分野に関する。式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、本明細書に記載の化合物を含む(本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を含む)医薬組成物、及びその合成方法が本明細書に開示される。また、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩で疾患及び/又は状態を治療する方法も本明細書に開示される。

【背景技術】

【0003】

B型肝炎ウイルス(HBV)はDNAウイルスであり、Hepadnaviridaeファミリーのメンバーである。HBVは、世界中で3億を超える人に感染し、慢性肝炎、硬変、及び肝細胞癌などの肝臓及び肝疾患の原因病原体である。免疫系を増強するか、又はHBVウイルスの複製を遅らせるかのいずれかによってHBVを治療するための承認された薬物が存在するが、HBVは、承認された薬物のそれぞれに関連する欠点により問題となっている。

【発明の概要】

【0004】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0005】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有し得る医薬組成物に関する。

【0006】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、HBV及び/又はHDV感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、HBV及び/又はHDV感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、HBV及び/若しくはHDV感染の治療に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0007】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、HBV及び/又はHDVに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、HBV及び/又はHDVの複製を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、HBV及び/若しくはHDVの複製の阻害に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0008】

これら及び他の実施形態は、以下により詳細に記載される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

HBVは、約3.2キロベース(kb)対の部分二本鎖の円形DNAであり、A～Hの8つの遺伝子型に分類される。HBV複製経路は、非常に詳細に研究されている。T. J. Liang, Hepatology (2009) 49 (5 Suppl) : S13-S21。複製の部分は、共有結合性閉環状(cccDNA)形態の形成を含む。cccDNAの存在は、宿主生物の寿命にわたってウイルスの再出現のリスクを引き起こす。HBV保有者は、数年にわたって疾患を伝播させることができる。推定3億人の人々がB型肝炎ウイルス感染と共に生きており、世界的に750,000人を超える人々が毎年肝炎B型で死亡すると推定される。加えて、免疫抑制個体又は化学療法を受けている個体は、特にHBV感染の再活性化のリスクがある。HBVは、急性及び／又は慢性であり得る。急性HBV感染は、無症候性であるか、又は症候性急性肝炎を示すかのいずれかであり得る。

10

【0010】

HBVは、血液、精液、及び／又は別の体液によって伝播され得る。これは、血液と血液との直接接触、無防備な性交渉、針の共有により、及び出産過程中に感染した母親から乳児に生じ得る。HBV表面抗原(HBsAg)は、この感染の存在をスクリーニングするために最も頻繁に使用される。現在利用可能な薬剤は、HBV及び／又はHDV感染を治癒しない。むしろ、薬剤は、ウイルスの複製を抑制する。

【0011】

D型肝炎ウイルス(hepatitis D virus、HDV)は、HepadnaviridaeファミリーのウイルスにおいてもDNAウイルスである。HDVは、HBVの存在下でのみ伝播することができる。HDVの伝播経路は、HBVの経路と同様である。HDVの伝播は、HBVによる同時感染(共感染)を介して、又は慢性肝炎B若しくはB型肝炎保有状態に加えて(重感染)のいずれかで生じ得る。HDVによる重感染及び共感染の両方は、HBV単独による感染と比較して、より深刻な合併症をもたらす。これらの合併症としては、急性感染症における肝臓障害を経験する可能性が高く、肝硬変への急速な進行が挙げられ、慢性感染においては肝癌を発症するリスクが増加する。B型肝炎との組み合わせにおいて、D型肝炎は、全ての肝炎感染の中で20%の最も高い致死率を有する。現在、D型肝炎のための治癒又はワクチンは存在しない。

20

定義

【0012】

別段の定めがない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開出願、及び他の出版物は、特に明記しない限り、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書のある用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、この節にある定義が優先される。

30

【0013】

ある基が「任意に置換」されていると記載されるときはいつでも、その基は、非置換であってもよく、又は示された置換基のうちの1つ以上で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換又は置換」であると記載されるとき、置換の場合は、置換基は、示された置換基のうちの1つ以上から選択されてもよい。置換基が指示されていない場合、指示された「任意に置換された」又は「置換された」基が、重水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、(ヘテロシクリル)アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、ニトロ、アジド、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、アミノ、一置換アミノ基、及び二置換アミノ基から個々にかつ独立して選択される1つ以上の基で置換されてもよいことを意味する。

40

【0014】

50

本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_a～C_b」は、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基中の炭素原子の数、又はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール若しくはヘテロシクリル基の環中の炭素原子の数を指す。つまり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルの環、シクロアルケニルの環、アリールの環、ヘテロアリールの環、又はヘテロシクリルの環は、「a」～「b」個（両端の値を含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁～C₄アルキル」基は、1～4個の炭素を有する全てのアルキル基、つまり、CH₃－、CH₃CH₂－、CH₃CH₂CH₂－、(CH₃)₂CH－、CH₃CH₂CH₂CH₂－、CH₃CH₂CH(CH₃)－、及び(CH₃)₃C－を指す。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル基に関して、「a」及び「b」が指定されていない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定される。

10

【0015】

本明細書で使用する時、「アルキル」は、完全飽和（二重結合又は三重結合のない）炭化水素基を含む直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1～20個の炭素原子を有してもよい（本明細書中に現れる場合は常に、「1～20」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大20個以下の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の場合も網羅する）。アルキル基はまた、1～10個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。化合物のアルキル基は、「C₁～C₄アルキル」又は類似の表記で表示されてもよい。一例にすぎないが、「C₁～C₄アルキル」は、アルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在する、すなわち、アルキル鎖がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換又は非置換であってもよい。

20

【0016】

本明細書で使用する時、「アルケニル」は、直鎖又は分枝状の炭化水素鎖中に1つ以上の二重結合を含有するアルキル基を指す。アルケニルの長さは異なり得る。例えば、アルケニルは、C₂～4アルケニル、C₂～6アルケニル、又はC₂～8アルケニルであり得る。アルケニル基の例としては、アレニル、ビニルメチル及びエテニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

30

【0017】

本明細書で使用する時、「アルキニル」は、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖中に1つ以上の三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニルの長さは異なり得る。例えば、アルキニルは、C₂～4アルキニル、C₂～6アルキニル、又はC₂～8アルキニルであり得る。アルキニル基の例としては、エチニル及びプロピニルが挙げられる。アルキニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

40

【0018】

本明細書で 사용되는場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合なし）単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合により接合されてもよい。シクロアルキル基は、環中に3～10個の原子を含有することができる。環中に3～8個の原子又は環中に3～6個の原子。シクロアルキル基は、非置換であっても置換であってもよい。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。

【0019】

本明細書で 사용되는場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環中に1つ以

50

上の二重結合を含有する、単環式又は多環式炭化水素環系を指すが、2つ以上が存在する場合、二重結合は、全ての環全体にわたって完全に非局在化した π 電子系を形成することができない（そうでなければ、その基は、本明細書に定義される「アリール」である）。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合により結合されてもよい。シクロアルケニル基は、環中に3～10個の原子又は環中に3～8個の原子を含有することができる。シクロアルケニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

【0020】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、全ての環全体にわたって完全に非局在化した π 電子系を有する、炭素環式（全てが炭素の）単環式又は多環式芳香環系（2つの炭素環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基中の炭素原子の数は異なり得る。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は C_6 アリール基であってもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0021】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1個以上のヘテロ原子（例えば、1～5個のヘテロ原子）、つまり、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素を含有する、単環式、二環式、及び三環式芳香環系（完全に非局在化した π 電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環中に4～14個の原子、環中に5～10個の原子、又は環中に5～6個の原子を含有することができる。更に、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つのアリール環及び少なくとも1つのヘテロアリール環、又は少なくとも2つのヘテロアリール環など、2つの環が少なくとも1つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例としては、フラン、フラザン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0022】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、1～5個のヘテロ原子と共に炭素原子が当該環系を構成する単環式、二環式、及び三環式環系を指す。複素環は、そのように位置している1つ以上の不飽和結合を任意に含有し得るが、完全に非局在化した π 電子系は、全ての環全体にわたって発生しない。ヘテロシクリル基の環中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロシクリル基は、環中に4～14個の原子、環中に5～10個の原子、又は環中に5～6個の原子を含有することができる。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素である。複素環は、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキシ系及びチオ系を含むように定義するために、1つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含有してもよい。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合により接合されてもよい。加えて、ヘテロシクリル中の任意の窒素は、四級化されていてもよい。ヘテロシクリル基は、置換されていても非置換であってもよい。そのような「ヘテロシクリル」基の例としては、1, 3-ジオキシシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジオキソラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、

マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロルジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、及びそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び3, 4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0023】

本明細書で使用される場合、「アリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として結合されるアリール基を指す。アリール（アルキル）の低級アルキレン及びアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、ベンジル、2-フェニル（アルキル）、3-フェニル（アルキル）、及びナフチル（アルキル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として結合されるヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール（アルキル）の低級アルキレン及びヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、2-チエニル（アルキル）、3-チエニル（アルキル）、フリル（アルキル）、チエニル（アルキル）、ピロリル（アルキル）、ピリジル（アルキル）、イソオキサゾリル（アルキル）、イミダゾリル（アルキル）、及びそれらのベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0025】

「（ヘテロシクリル）アルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基として結合される複素環式基を指す。ヘテロアリシクリル（アルキル）の低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換されていても非置換であってもよい。例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ピペリジン-4-イル（エチル）、ピペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）、及び1, 3-チアジナン-4-イル（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0026】

「低級アルキレン基」は、直鎖-CH₂-連結基であり、それらの末端炭素原子を介して分子断片を接続するように結合を形成する。例としては、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、及びブチレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂-）が挙げられるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、低級アルキレン基の1つ以上の水素を、「置換」の定義で列挙される置換基で置き換えることによって置換され得る。

【0027】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、式-ORを指し、式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり、本明細書に定義される。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フェノキシ、及びベンゾキシである。アルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

40

【0028】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として結合される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（ア

50

ルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。アシルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0029】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」は、水素原子のうちの1つ以上がヒドロキシ基によって置換されたアルキル基を指す。代表的なヒドロキシアルキル基として、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、及び2,2-ジヒドロキシエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシアルキルは、置換又は非置換であってもよい。

【0030】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルキル基を指す(例えば、モノ-ハロアルキル、ジ-ハロアルキル、及びトリ-ハロアルキル)。そのような基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-クロロ-2-フルオロメチル、及び2-フルオロイソブチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0031】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、O-アルキル基を指し、式中、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられる(例えば、モノ-ハロアルコキシ、ジ-ハロアルコキシ、及びトリ-ハロアルコキシ)。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-クロロ-2-フルオロメトキシ、及び2-フルオロイソブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0032】

「スルフェニル」基は、「-SR」基を指し、式中、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。スルフェニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0033】

「スルフィニル」基は、「-S(=O)-R」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルフィニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0034】

「スルホニル」基は、「SO₂R」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルホニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0035】

「O-カルボキシ」基は、「RC(=O)O-」基を指し、式中、Rは、本明細書に定義される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。O-カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0036】

「エステル」及び「C-カルボキシ」という用語は、「-C(=O)OR」基を指し、式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。エステル及びC-カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0037】

「チオカルボニル」基は、「-C(=S)R」基を指し、式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。チオカルボニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0038】

10

20

30

40

50

「トリハロメタンスルホニル」基は、「 X_3CSO_2- 」基を指し、式中、各Xはハロゲンである。

【0039】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基を指し、式中、各Xは、ハロゲンであり、 R_A は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）である。

【0040】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0041】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を指す。

【0042】

「シアノ」基は、「 $-CN$ 」基を指す。

【0043】

本明細書で使用される場合、「アジド」という用語は、 $-N_3$ 基を指す。

【0044】

「イソシアナト」基は、「 $-NCO$ 」基を指す。

【0045】

「チオシアナト」基は、「 $-CNS$ 」基を指す。

【0046】

「イソチオシアナト」基は、「 $-NCS$ 」基を指す。

【0047】

「メルカプト」基は、「 $-SH$ 」基を指す。

【0048】

「カルボニル」基は、 $C=O$ 基を指す。

【0049】

「S-スルホンアミド」基は、「 $-SO_2N(R_AR_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。S-スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0050】

「N-スルホンアミド」基は、「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0051】

「O-カルバミル」基は、「 $-OC(=O)N(R_AR_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0052】

「N-カルバミル」基は、「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0053】

10

20

30

40

50

「O-チオカルバミル」基は、「 $\text{—OC(=S)—N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0054】

「N-チオカルバミル」基は、「 $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)—}$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0055】

「C-アミド」基は、「 $\text{—C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。C-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0056】

「N-アミド」基は、「 $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)—}$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

20

【0057】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などの元素周期律表の第7列の放射安定性原子のうちのいずれか1つを意味する。

【0058】

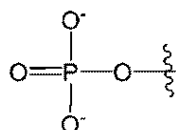
本明細書で使用するとき、用語「 α -アミノ酸」は、任意のアミノ酸（標準アミノ酸及び非標準アミノ酸の両方）を指す。好適な α -アミノ酸の例としては、アラニン、アスパラギン、アスパルテート、システイン、グルタメート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、及びバリンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0059】

本明細書で使用するとき、用語「ホスフェート」は、当業者が理解している通常の意味で使用され、

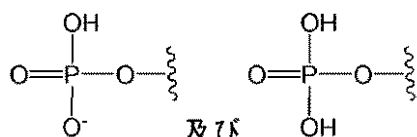
【化1】



40

を、そのプロトン化形態（例えば、

【化2】



50

）と共に含む。

【0060】

置換基の数が指定されない場合（例えば、ハロアルキル）、1つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じ又は異なるハロゲンのうちの1つ以上を含んでもよい。別の例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個、又は3個の原子を含有する同じ又は異なるアルコキシ基のうちの1つ以上を含んでもよい。

【0061】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸、及び他の化合物の略語は、別途記載のない限り、その一般的な使用、認識されている略語、又はIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11: 942~944 (1972) 参照) と一致する。

【0062】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激をもたらさず、かつ化合物の生物活性及び特性を無効にしない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族若しくは芳香族カルボン酸若しくはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、有機塩基の塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリシンなどのアミノ酸を有する塩を形成することによって得ることができる。

【0063】

本願で使用される用語及び語句並びにこれらの変化形、特に添付の特許請求の範囲にあるものは、特に明記しない限り、限定的ではなく非限定的であると解釈されるべきである。上記の例として、「含むこと」という用語は、「限定することなく含むこと」、「含むが、これらに限定されないこと」などを意味するよう解釈されるべきである。本明細書で使用される場合、「備えること」という用語は、「含むこと」、「含有すること」、又は「特徴とする」と同義語であり、包括的又は非限定的であり、追加の列挙されていない要素又は方法の工程を除外しない。「有すること」という用語は、「少なくとも有すること」と解釈されるべきである。「含む」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、説明中の項目の例示的な例を提供するために使用され、その網羅的又は限定的なリストではない。加えて、「備えること」という用語は、「少なくとも有すること」又は「少なくとも含むこと」という語句の同意語として解釈されるものとする。化合物又は組成物の文脈で使用される場合、「備えること」という用語は、化合物又は組成物が少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含んでもよいことを意味する。

【0064】

本明細書の実質的にいかなる複数形及び／又は単数形の使用に関しても、当業者は、文脈及び／又は用途に応じて適切に、複数形から単数形、及び／又は単数形から複数形に変換することができる。様々な単数形／複数形の入れ替えは、明確にするために本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「a」又は「an」は、複数を除外しない。

【0065】

1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、R配置若しくはS配置、又はこれらの混

10

20

30

40

50

化合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な、鏡像異性的に豊富な、ラセミ混合物、ジアステレオマー的に純粋な化合物、ジアステレオマー的に豊富な化合物、又は立体異性混合物であってもよい。加えて、E又はZと定義され得る幾何異性体を生成する1つ以上の二重結合を有する、本明細書に記載の任意の化合物において、各二重結合が独立して、E又はZ、これらの混合物であってもよいことが理解される。同様に、記載の任意の化合物において、全ての互変異性型もまた含まれるよう意図されることが理解される。

【0066】

本明細書に開示される化合物が充填されていない原子価を有する場合、その原子価が、水素又はその同位体、例えば、水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）で充填されることを理解されたい。

【0067】

本明細書に記載の化合物が同位体で標識され得ることが理解される。重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボ半減期の増加又は必要投与量の低減など、より大きい代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらす得る。化合物構造中に表される各化学元素は、前述の元素の任意の同位体を含んでもよい。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明確に開示され得るか、又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）が挙げられるが、これらに限定されない、水素の任意の同位体であってもよい。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈が明確にそうでないと示さない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

【0068】

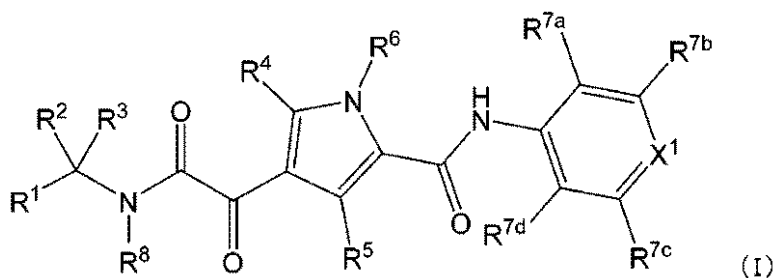
値の範囲が提供される場合、上限及び下限、並びにその範囲の上限と下限との間に介在する各値が、実施形態内に包含されることが理解される。

化合物

【0069】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、

【化3】



式中、R¹は、非置換若しくは置換C₂アルケニル、非置換若しくは置換C₂アルキニル、非置換C₁~₄ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式ヘテロアリール、非置換若しくは置換二環式ヘテロアリール、又は、非置換若しくは置換単環式ヘテロシクリルであってもよく、C₂アルケニル、C₂アルキニル、及び単環式ヘテロアリールが置換されているとき、C₂アルケニル、C₂アルキニル、及び単環式ヘテロアリールは、独立して、ハロゲン、非置換C₁~₄アルキル、非置換C₁~₄ハロアルキル、非置換C₁~₄ヒドロキシアルキル、非置換単環式C₃~₆シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式C₃~₆シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、R²及びR³は、独立して、水素、非置換若しくは置換C₁~₄アルキル、非置換C₁~₄ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式C₃~₆シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式3~6員ヘテロシクリル、非置換C₁~₄ヒドロキシアルキル、及び非置換C₁~₅アルコキシアルキルから選択されてよく、単環式C₃~₆シクロアルキル及び単環式3~6ヘテロシクリルが置換されているとき、単環式C₃~₆シクロアルキル及び単環式3~6ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン

又はヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、 $C_1\sim 4$ アルキルが置換されているとき、 $C_1\sim 4$ アルキルは、ホスフェート、 O -結合型 α -アミノ酸、及び O -カルボキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、又は、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒に、非置換若しくは置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成してもよく、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクリルが置換されているとき、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1\sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_2\sim 4$ アルケニルであってもよく、 R^6 は、水素、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1\sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_3\sim 4$ アルケニルであってもよく、ただし、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは水素ではなく、又は、 R^5 は、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_2\sim 4$ アルケニルであってもよく、 R^4 及び R^6 と一緒に、非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよく、 X^1 は、 CR^A 又は N （窒素）であってもよく、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、シアノ、又は非置換 $C_1\sim 4$ アルコキシであってもよく、 R^8 は、水素、 $-CH_2OC(=O)-(非置換C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-CH_2OC(=O)-O(非置換C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-CH_2-(\alpha-アミノ酸)$ 、又は $-CH_2-$ ホスフェートであってもよく、 R^A は、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、又はシアノであってもよい。

【0070】

様々な基を、式(I)のピロール環に結合することができる。本明細書で提供されるように、ピロール環は、結合した、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1\sim 4$ アルキル、及び／又は非置換 $C_2\sim 4$ アルケニルを有してよく、ただし、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは水素ではない。 $C_1\sim 4$ アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル及びtert-ブチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 のうちの1つは、ハロゲン若しくは非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、かつ／又は、 R^6 は、非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^4 及び／又は R^5 は、それぞれ独立して、ハロゲン若しくは非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、かつ／又は、 R^6 は、非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、ハロゲン若しくは非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、かつ、 R^6 は、非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうちの1つは、非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、かつ、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうちの1つは、非置換 $C_3\sim 4$ アルケニルであってもよい。 R^4 、 R^5 及び R^6 のうち1つが、重水素化 $C_1\sim 4$ アルキルであるとき、 $C_1\sim 4$ アルキルのうち1つ以上の水素は重水素で置換され得る。例えば、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうち1つは、 CH_2D 、 CHD_2 、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 $CH_2CH_2CD_3$ 、 $CH(CD_3)_2$ であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうちの1つは、重水素化 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、かつ、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうちの別の2つは、非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 は水素であってもよく、 R^6 は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^4 はハロゲンであってもよく、 R^5 は水素であってもよく、 R^6 は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^6 は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、 R^6 は非置換 $C_3\sim 4$ アルケニルであってもよい。

【0072】

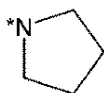
いくつかの実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^6 は水素であってもよい。他の実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^6 は水素であってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 はハロゲンであっても

よく、 R^5 はハロゲンあってもよく、 R^6 は水素であってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^4 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよく、 R^5 は水素であってもよく、 R^6 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよく、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^6 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^4 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよく、 R^5 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよく、 R^6 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 、 R^5 及び／又は R^6 が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであるとき、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルはメチルであってもよい。例えば、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれメチルであってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 及び R^6 は、それぞれ非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンであってもよく、 R^5 及び R^6 は、それぞれ非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^4 及び R^6 は、それぞれ非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。更に他の実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それぞれ水素であってもよく、 R^6 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^4 は水素であってもよく、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^6 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それぞれハロゲンであってもよく、 R^6 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。他の実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それぞれ非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよく、 R^6 は、重水素化 $C_{1\sim4}$ アルキル、例えば CD_3 であってもよい。

【0073】

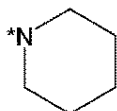
本明細書で提供されるように、いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、又は非置換 $C_{2\sim4}$ アルケニルであってもよく、 R^4 及び R^6 は一緒になって、非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよい。例えば、 R^4 及び R^6 は一緒になって、非置換若しくは置換

【化4】



、又は非置換若しくは置換

【化5】



を形成することができ、式中、 N^* は、式(I)のピロリルの窒素を示す。いくつかの実施形態では、 R^5 は水素であってもよく、 R^4 及び R^6 は一緒になって、本明細書に記載されるものなどの非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよい。他の実施形態では、 R^5 はハロゲンであってもよく、 R^4 及び R^6 は一緒になって、本明細書に記載されるものなどの非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよい。更に他の実施形態では、 R^5 は非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよく、 R^4 及び R^6 は一緒になって、本明細書に記載されるものなどの非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよい。なお更に他の実施形態では、 R^5 は非置換 $C_{2\sim4}$ アルケニルであってもよく、 R^4 及び R^6 は一緒になって、本明細書に記載されるものなどの非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよい。

【0074】

X^1 を含む6員芳香環は、任意に置換されたフェニル又は任意に置換されたピリジンであってもよい。 X^1 が CR^A であるとき、6員環は、任意に置換されたフェニルであってもよい。 X^1 が N （窒素）であるとき、6員芳香環は、任意に置換されたピリジンであってもよい。本明細書で提供されるように、 X^1 を含む6員芳香環を置換することができる。

れるとき、フェニル及び／又はピリジンは、1、2又は3回以上置換されてよい。置換フェニル環は、パラ位で置換されてよい。追加的に又は代替的に、フェニル環は、メタ位で置換されてよい。いくつかの実施形態では、フェニル環は、オルト位で置換されてよい。

【0075】

いくつかの実施形態では、 X^1 はCHであってもよい。他の実施形態では、 X^1 は CR^A であってもよい。 X^1 が CR^A であるとき、 R^A は非水素基であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^A はハロゲン（例えば、F、Cl又はBr）であってもよい。他の実施形態では、 R^A は、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルであってもよい。好適な $C_{1\sim4}$ ハロアルキルとしては、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 及び $-CCl_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。更に他の実施形態では、 R^A はシアノであってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^A は非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであってもよい。例示的な $C_{1\sim4}$ アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。

【0076】

本明細書に記載されるように、 R^{7b} 及び／ R^{7c} は水素であってもよい。 R^A と同様に、 R^{7b} 及び／ R^{7c} は、非水素基、例えば、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、シアノ、及び非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7b} は水素であってもよい。他の実施形態では、 R^{7b} はハロゲン（例えば、F、Cl又はBr）であってもよい。更に他の実施形態では、 R^{7b} は、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、例えば、本明細書に記載される、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2F$ を含むものであってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^{7b} はシアノであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されているものなどの、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7c} は水素であってもよい。他の実施形態では、 R^{7c} は、F、Cl、又はBrなどのハロゲンであってもよい。更に他の実施形態では、 R^{7c} は、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 、及び $-CCl_3$ であってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^{7c} はシアノであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7c} は、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシであってもよい。

【0077】

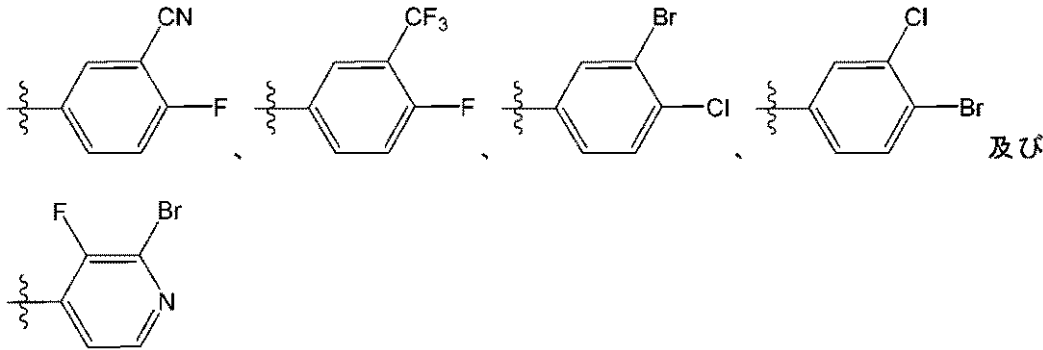
X^1 を含む6員芳香環上の他の位置と同様に、 R^{7a} 及び／又は R^{7d} は、水素又は非水素基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7a} は水素であってもよい。他の実施形態では、 R^{7a} は、F、Cl、又はBrなどのハロゲンであってもよい。更に他の実施形態では、 R^{7a} は、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、例えば、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 、及び $-CCl_3$ であってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^{7a} はシアノであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7d} は水素であってもよい。他の実施形態では、 R^{7d} はハロゲン（例えば、F、Cl又はBr）であってもよい。更に他の実施形態では、 R^{7d} は、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル（ $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 、及び $-CCl_3$ を非限定的に含む）であってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^{7d} はシアノであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{7d} は、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであってもよい。例えば、 R^{7d} は、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、又はtert-ブトキシであってもよい。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^A は、本明細書に記載されるような非水素基であってもよく、 R^{7b} 又は R^{7c} は、本明細書に記載されるような非水素基であってもよい。他の実施形態では、 R^A は、本明細書に記載されるような非水素基であってもよい。 R^{7b} 又は R^{7c} は、本明細書に記載されるような非水素基であってもよく、 R^{7a} 及び R^{7d} はそれぞれ水素である。更に他の実施形態では、 R^A は、本明細書に記載されるような非水素基であってもよい

。 R^{7b} 及び R^{7c} のうちの 1 つは、本明細書に記載されるような非水素基であってもよく、 R^{7b} 及び R^{7c} の他方は水素であってもよく、 R^{7a} 及び R^{7d} はそれぞれ水素である。以下は、 X^1 を含む 6 員芳香環である、

【化 6】



の例である。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、非置換若しくは置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式 3～6 員ヘテロシクリル、非置換 $C_{1\sim4}$ ヒドロキシアルキル、及び非置換 $C_{1\sim5}$ アルコキシアルキルから選択されてよく、単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル及び単環式 3～6 ヘテロシクリルが置換されているとき、単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル及び単環式 3～6 ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン又はヒドロキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、 $C_{1\sim4}$ アルキルが置換されているとき、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸、及び O-カルボキシからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式 3～6 員ヘテロシクリルを形成しており、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル及び 3～6 員ヘテロシクリルが置換されているとき、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル及び 3～6 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されている。

【0080】

R^2 及び R^3 の置換基は、同一であっても異なってもよく、又は、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、又は、非置換若しくは置換単環式 3～6 員ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それぞれ水素であってもよい。別の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それぞれ、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。好適な非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルの例は、本明細書に記載される。例えば、 R^2 及び R^3 は、それぞれメチルであってもよい。

【0081】

本明細書に記載されるように、 R^2 及び R^3 は異なってもよい。例として、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 の他方は、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式 3～6 員ヘテロシクリル、非置換 $C_{1\sim4}$ ヒドロキシアルキル、及び非置換 $C_{1\sim5}$ アルコキシアルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル及び $tert$ -ブチルなどの非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルであってもよい。例示的な $C_{1\sim4}$ ハロアルキルは本明細書に記載されており、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 CH_2F 、 $CHClF$ 及び CCl_3 が挙げられるが、これらに限定されない。更に他の実施形態では、 R^2 及び

R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は非置換若しくは置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルであってもよい。例えば、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換シクロプロイル、非置換シクロブチル、非置換シクロペンチル、及び非置換シクロヘキシルであってもよく、又は、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は、置換シクロプロイル、置換シクロブチル、置換シクロペンチル、及び置換シクロヘキシルであってもよい。置換されているとき、置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲン（F、Cl又はBr）及びヒドロキシから独立して選択される置換基で、1、2又は3回置換されてもよい。いくつかの実施形態では、置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは、1つ又は2つのハロゲンで置換されていてもよい。例えば、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は

【化7】



であってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は非置換若しくは置換単環式3～6員ヘテロシクリルであってもよい。様々な単環式3～6員ヘテロシクリルは、 R^2/R^3 に好適である。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は非置換 $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキルであってもよい。例として、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は $-CH_2OH$ であってもよい。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は非置換 $C_1\sim 5$ アルコキシアルキルであってもよい。非置換 $C_1\sim 5$ アルコキシアルキルの例として、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、及び $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ が挙げられる。

【0082】

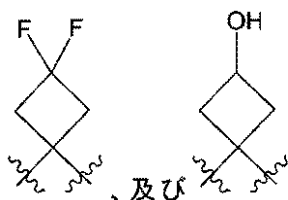
プロドラッグ部分は、 R^2 及び R^3 のうちの1つに存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの1つは、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は、置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよく、このとき $C_1\sim 4$ アルキルは、ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸及びO-カルボキシから選択される1つ以上の置換基で置換されている。好適な α -アミノ酸は本明細書に記載されており、アラニン、アスパラギン、アスパルテート、システイン、グルタメート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、及びバリンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用するとき、「O-結合型 α -アミノ酸」は、その主鎖カルボン酸基由来のヒドロキシを介して、示される部位に結合している α -アミノ酸を指す。 α -アミノ酸がO-結合型 α -アミノ酸に結合している場合、その主鎖カルボン酸基からのヒドロキシの一部である水素は存在せず、 α -アミノ酸は酸素を介して結合する。いくつかの実施形態では、 R^2 又は R^3 の $C_1\sim 4$ アルキル上で置換されたO-結合型 α -アミノ酸は、O-結合型-L- α -アミノ酸であってもよい。他の実施形態では、 R^2 又は R^3 の $C_1\sim 4$ アルキル上で置換されたO-結合型 α -アミノ酸は、O-結合型-D- α -アミノ酸であってもよい。O-結合型 α -アミノ酸の例は、ここでは R^8 に関して示される。 R^2 又は R^3 の置換 $C_1\sim 4$ アルキル上に存在し得るプロドラッグ部分の別の例は、O-カルボキシである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 のうちの1つは、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）であってもよく、 R^2 及び R^3 のうちの他方は、O-カルボキシ置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってもよい。例えば、O-カルボキシ置換 $C_1\sim 4$ アルキルは、構造 $-(CH_2)_4-OC(=O)$ （非置換 $C_1\sim 4$ アルキル）を有し得る。本明細書に記載されるように、 R^2 又は R^3 の $C_1\sim 4$ アルキルは、ホスフェ

ートで置換され得る。例えば、 R^2 又は R^3 がホスフェートを有する置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであるとき、 R^2 又は R^3 は、 $-CH_2-O-P(=O)(O^-)_2$ 又は $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ であってもよい。

【0083】

本明細書で提供されるように、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成してもよく、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを形成することができる。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを形成することができる。 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは、非置換若しくは置換シクロプロピル、非置換若しくは置換シクロブチル、非置換若しくは置換シクロペンチル、又は、非置換若しくは置換シクロヘキシルであってもよい。 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルが置換されるとき、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは、1、2又は3回以上置換されてもよい。2つ以上の置換基が存在するとき、置換基は全て同一であってもよく、又は少なくとも異なる置換基が存在してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは、1つ又は2つのハロゲン（例えば、1つ又は2つのフルオロ置換基）で置換され得る。他の実施形態では、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは、ヒドロキシで置換され得る。例示的な $C_{3\sim6}$ シクロアルキルとしては、非置換シクロプロピル、非置換シクロブチル、非置換シクロペンチル、非置換シクロヘキシル、フルオロ置換シクロプロピル、フルオロ置換シクロブチル、フルオロ置換シクロペンチル、フルオロ置換シクロヘキシル、ヒドロキシ置換シクロプロピル、ヒドロキシ置換シクロブチル、ヒドロキシ置換シクロペンチル、ヒドロキシ置換シクロヘキシル、

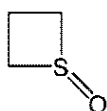
【化8】



が挙げられる。

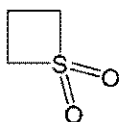
【0084】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成することができる。例えば、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式3員ヘテロシクリル、非置換若しくは置換単環式4員ヘテロシクリル、非置換若しくは置換単環式5員ヘテロシクリル、又は、非置換若しくは置換単環式6員ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換単環式酸素含有3～6員ヘテロシクリルを形成することができる。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換単環式窒素含有3～6員ヘテロシクリルを形成することができる。好適な単環式3～6員ヘテロシクリルとしては、非置換若しくは置換オキセタン、非置換若しくは置換チエタン、非置換若しくは置換



、非置換若しくは置換

【化 1 0】



、非置換若しくは置換

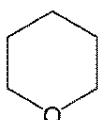
【化 1 1】



10

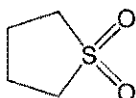
、非置換若しくは置換

【化 1 2】



、非置換若しくは置換

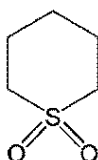
【化 1 3】



20

、及び非置換若しくは置換

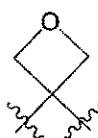
【化 1 4】



30

が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、

【化 1 5】



を形成することができる。

40

【0085】

様々な不飽和置換基が、 R^1 に存在し得る。本明細書に記載されるように、 R^1 は置換又は非置換であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換 C_2 アルケニルであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキル、非置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換され得る、置換 C_2 アルケニルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換 C_2 アルキニルであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、置換 C_2 アルキニルであってもよい。 C_2 アルキニルは、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキル、非置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルから独

50

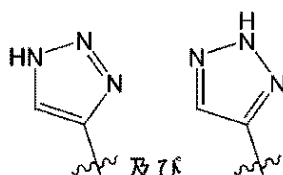
立して選択される置換基で、1回以上置換され得る。例えば、 C_2 アルキニルは、非置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルで1回置換されてもよく、又は C_2 アルキニルは、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキルで1回置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、例えば CF_3 であってもよい。

【0086】

本明細書に記載されるように、いくつかの環状部分は、 R^1 に存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換単環式ヘテロアリールであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、置換単環式ヘテロアリールであってもよい。いくつかの好適な単環式ヘテロアリールが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換若しくは置換窒素含有単環式ヘテロアリールであってもよく、例えば、 R^1 は、非置換若しくは置換1, 2, 3-トリアゾール（例えば、

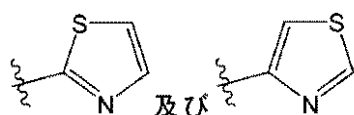
10

【化16】



）、非置換若しくは置換チアゾール（例えば、

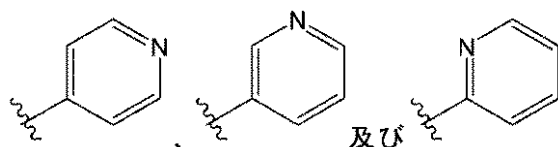
【化17】



20

）、非置換若しくは置換ピリジニル（例えば、

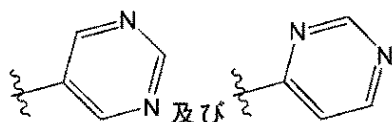
【化18】



30

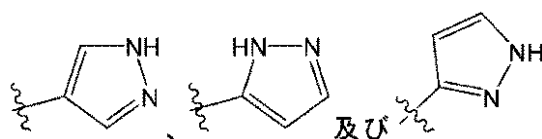
）、非置換若しくは置換ピリミジン（例えば、

【化19】



）、非置換若しくは置換ピラゾール（例えば、

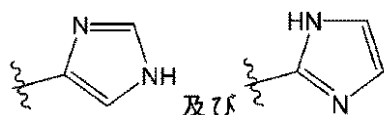
【化20】



40

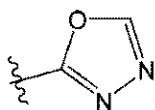
）、非置換若しくは置換イミダゾール（例えば、

【化21】



50

）、又は、非置換若しくは置換オキサジアゾール（例えば、
【化 2 2】



）であってもよく、このとき、示される構造のそれぞれは非置換又は置換されていてよい（窒素上の水素が非水素置換基で置換され得ることを含む）。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換二環式ヘテロアリールであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、置換二環式ヘテロアリールであってもよい。例示的な二環式ヘテロアリールは本明細書に提供されており、ベンゾイミダゾールを含む。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換単環式ヘテロシクリルであってもよい。他の実施形態では、 R^1 は、置換単環式ヘテロシクリルであってもよい。好適な単環式ヘテロシクリルいくつかの例が、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換又は置換 2-オキソ-1H-ピリジニルであってもよい。 R^1 の環状部分が置換されるとき、様々な置換基が存在し得る。 R^1 の単環式ヘテロアリール上に存在し得る置換基の例としては、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、非置換シクロプロピル、及び非置換シクロブチルが挙げられる。

【0087】

様々な置換基が、 R^8 に存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^8 は水素であってもよい。他の実施形態では、 R^8 は、 $-CH_2OC(=O)-$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル）であってもよい。例えば、 R^8 は、ピバロイルオキシメチル（POM）であってもよい。更に他の実施形態では、 R^8 は、 $-CH_2OC(=O)-O$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル）、例えば、イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル（POC）であってもよい。なお更に他の実施形態では、 R^8 は、 $-CH_2-$ （ α -アミノ酸）であってもよい。好適な α -アミノ酸としては、アラニン、アスパラギン、アスパルテート、システイン、グルタメート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、及びバリンが挙げられるが、これらに限定されない。 R^8 が α -アミノ酸を含むとき、カルボン酸部分は、 $-CH_2-$ （ α -アミノ酸）の $-CH_2$ に連結した部分であり、カルボン酸の水素は存在しない。いくつかの例として、 R^8 は、

10

20

30

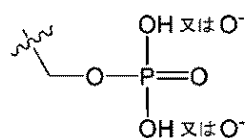
40

50

Chemical structures of various amino acid derivatives are shown, including:

- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHCONH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-Phenyl})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-Pyridine})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$
- $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-Phenol})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

及び



シアルキル、非置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されており、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、非置換若しくは置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式 3～6 員ヘテロシクリル、非置換 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、及び非置換 $C_1 \sim 5$ アルコキシアルキルから選択されてよく、単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び単環式 3～6 ヘテロシクリルが置換されているとき、単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び単環式 3～6 ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン又はヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で置換されており、 $C_1 \sim 4$ アルキルが置換されているとき、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸、及びO-カルボキシから選択される1つ以上の置換基で置換されており、ただし、 R^2 及び R^3 のうち少なくとも1つは水素ではなく、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_2 \sim 4$ アルケニルであってもよく、 R^6 は、水素、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_3 \sim 4$ アルケニルであってもよく、ただし、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは水素ではなく、 X^1 は、 CR^A 又はNであってもよく、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシであってもよく、 R^8 は、水素、 $-CH_2OC(=O)-$ (非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CH_2OC(=O)-O$ (非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CH_2-$ (α -アミノ酸) 又は $-CH_2-$ リン酸であってもよく、 R^A は、水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、又はシアノであってもよい。この段落では、 R^2 及び R^3 のうち少なくとも1つが水素ではないとき、 R^2 及び R^3 については、(1) R^2 及び R^3 は、それぞれ非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、例えばメチル、(2) ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸、又はO-カルボキシで置換された $C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、 $-O(C=O)$ (非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル))、(3) 非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル (例えば、 CF_3)、(4) 非置換シクロプロピル、及び(5) 非置換 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル (例えば、 $-CH_2OH$)、であり得ることが条件である。

【0089】

他の実施形態では、 R^1 は、非置換若しくは置換 C_2 アルケニル、非置換若しくは置換 C_2 アルキニル、非置換若しくは置換単環式ヘテロアリール、非置換若しくは置換二環式ヘテロアリール、又は、非置換若しくは置換単環式ヘテロシクリルであってもよく、 C_2 アルケニル、 C_2 アルキニル、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び単環式ヘテロアリールが置換されているとき、 C_2 アルケニル、 C_2 アルキニル、及び単環式ヘテロアリールは、独立して、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、非置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されており、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒に、非置換若しくは置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式 3～6 員ヘテロシクリルを形成してもよく、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び3～6 員ヘテロシクリルが置換されているとき、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び3～6 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換されており、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_2 \sim 4$ アルケニルであってもよく、 R^6 は、水素、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、重水素化 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_3 \sim 4$ アルケニルであってもよく、ただし、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは水素ではなく、 X^1 は、 CR^A 又はNであってもよく、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシであってもよく、 R^8 は、水素、 $-CH_2OC(=O)-$ (非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CH_2OC(=O)-O$ (非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CH_2-$ (α -アミノ酸) 又は $-CH_2-$ リン酸であってもよく、 R^A は、水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、又はシアノであってもよい。本明細書で提供されるように、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒に、非置換シクロブチル、フッ素置換シクロブチル、ヒドロキシ置換シクロブチル、又は非置換オキセタンを形成することができる。

【0090】

更に他の実施形態では、 R^1 は、非置換若しくは置換 C_2 アルケニル、非置換若しくは置換 C_2 アルキニル、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式ヘテロアリール、非置換若しくは置換二環式ヘテロアリール、又は、非置換若しくは置換単環式ヘテロシクリルであってもよく、 C_2 アルケニル、 C_2 アルキニル、及び単環式ヘテロアリールが置換されているとき、 C_2 アルケニル、 C_2 アルキニル、及び単環式ヘテロアリールは、独立して、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、非置換 $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキル、非置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、非置換若しくは置換 $C_1\sim 4$ アルキル、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式3～6員ヘテロシクリル、非置換 $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキル、及び非置換 $C_1\sim 5$ アルコキシアルキルから選択されてよく、単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び単環式3～6員ヘテロシクリルが置換されているとき、単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び単環式3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン又はヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、 $C_1\sim 4$ アルキルが置換されているとき、 $C_1\sim 4$ アルキルは、ホスフェート、 O -結合型 α -アミノ酸、及び O -カルボキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、又は、 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成してもよく、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクリルが置換されているとき、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、 R^5 は、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、又は非置換 $C_2\sim 4$ アルケニルであってもよく、 R^4 及び R^6 は一緒にあって、非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成してもよく、 X^1 は、 CR^A 又は N （窒素）であってもよく、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、シアノ、又は非置換 $C_1\sim 4$ アルコキシであってもよく、 R^8 は、水素、 $-CH_2OC(=O)-$ （非置換 $C_1\sim 4$ アルキル）、 $-CH_2OC(=O)-O$ （非置換 $C_1\sim 4$ アルキル）、 $-CH_2-$ （ α -アミノ酸）又は $-CH_2-$ リン酸であってもよく、 R^A は、水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、又はシアノであってもよい。

【0091】

式（I）の化合物の例、又はそれらの薬学的に許容される塩としては、以下が挙げられる。

10

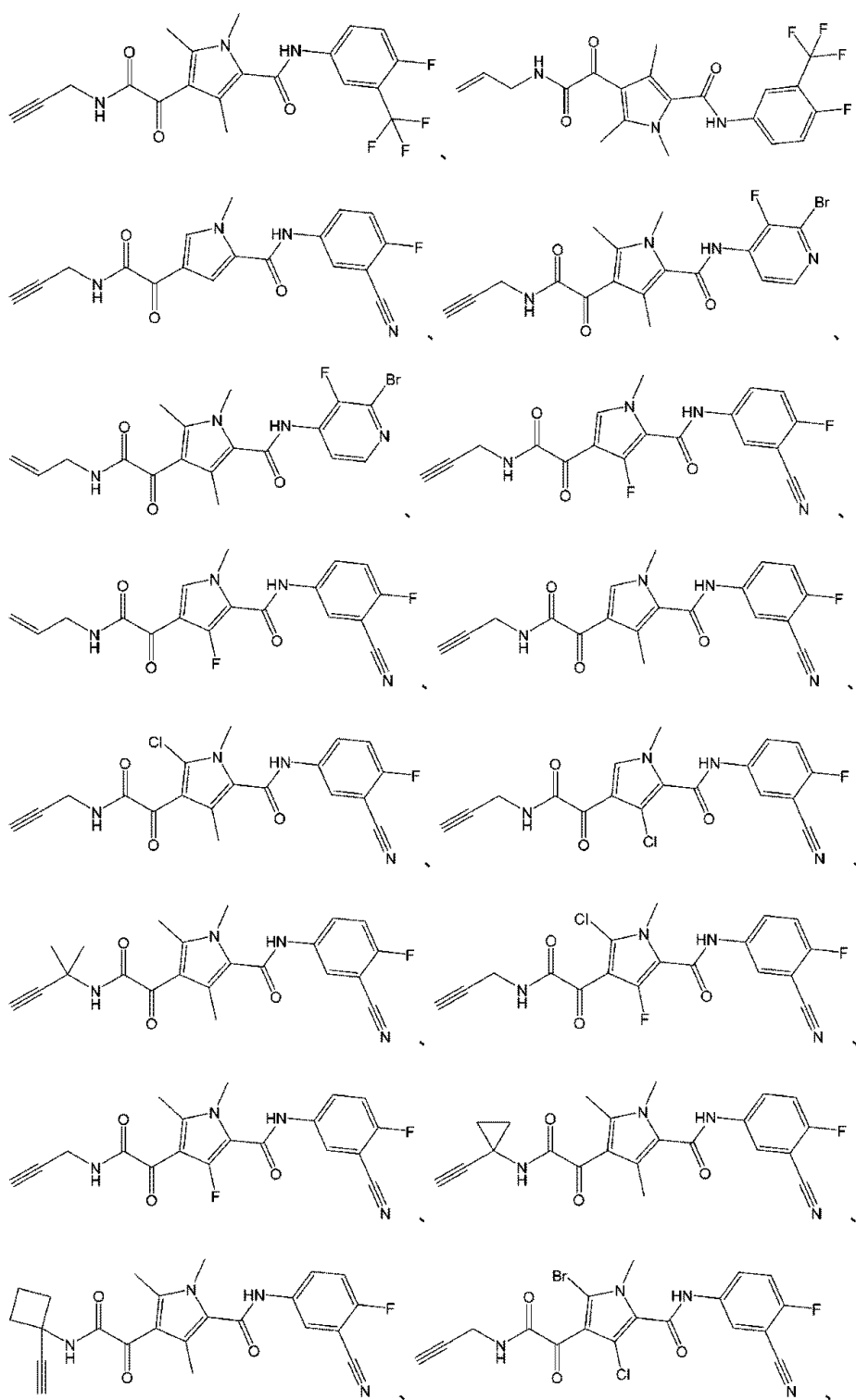
20

30

40

50

【化 25】



10

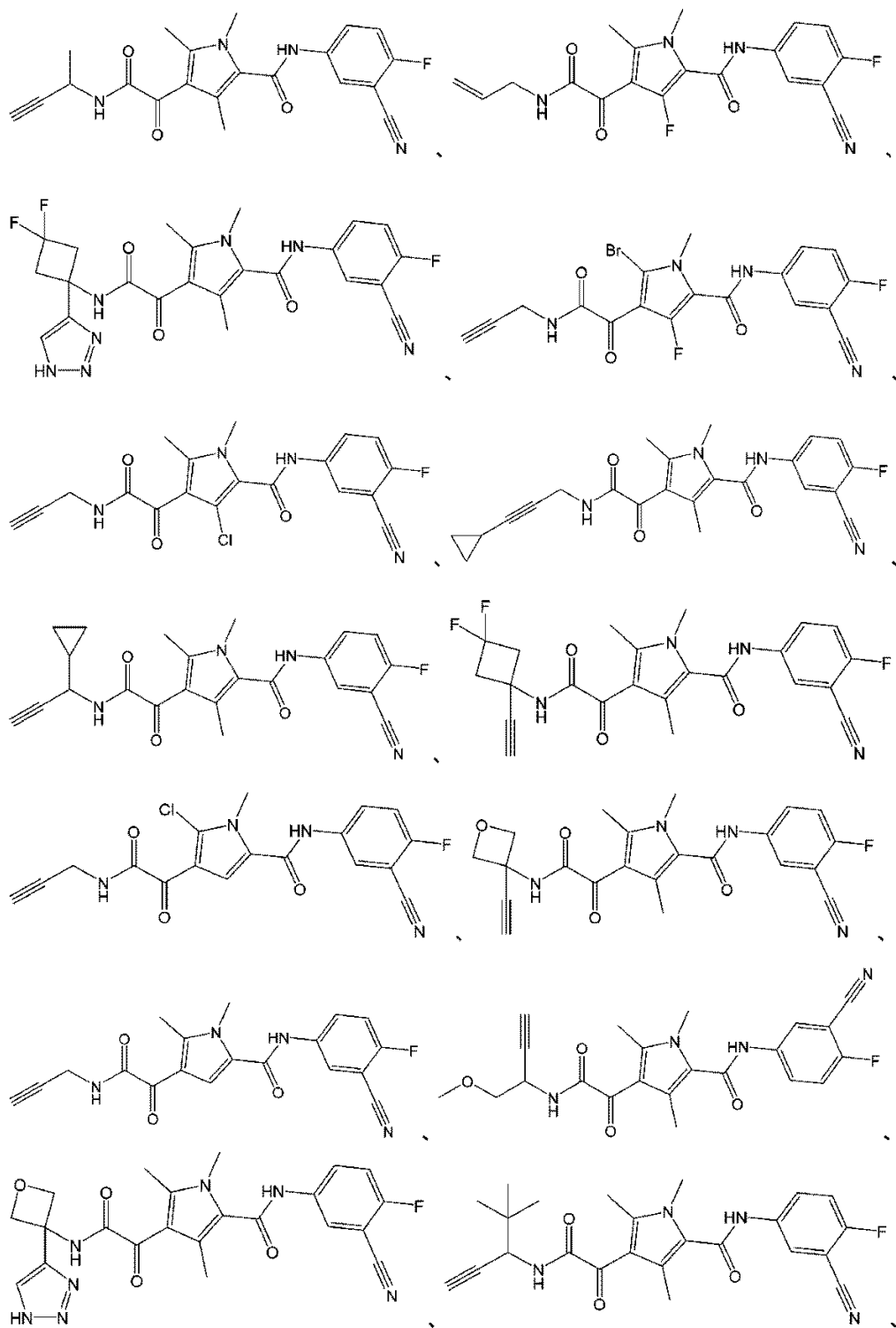
20

30

40

50

【化 26】



10

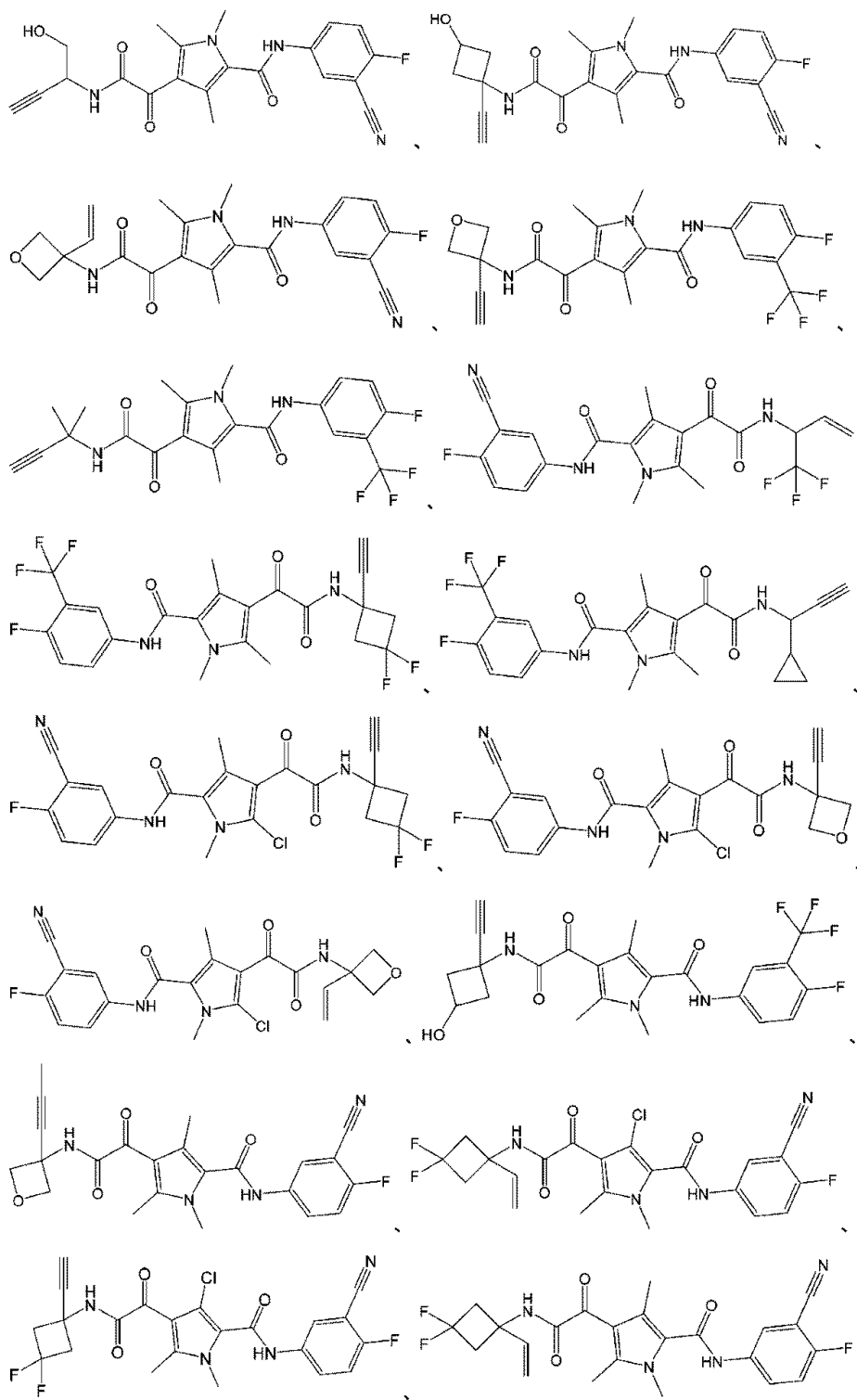
20

30

40

50

【化 27】



10

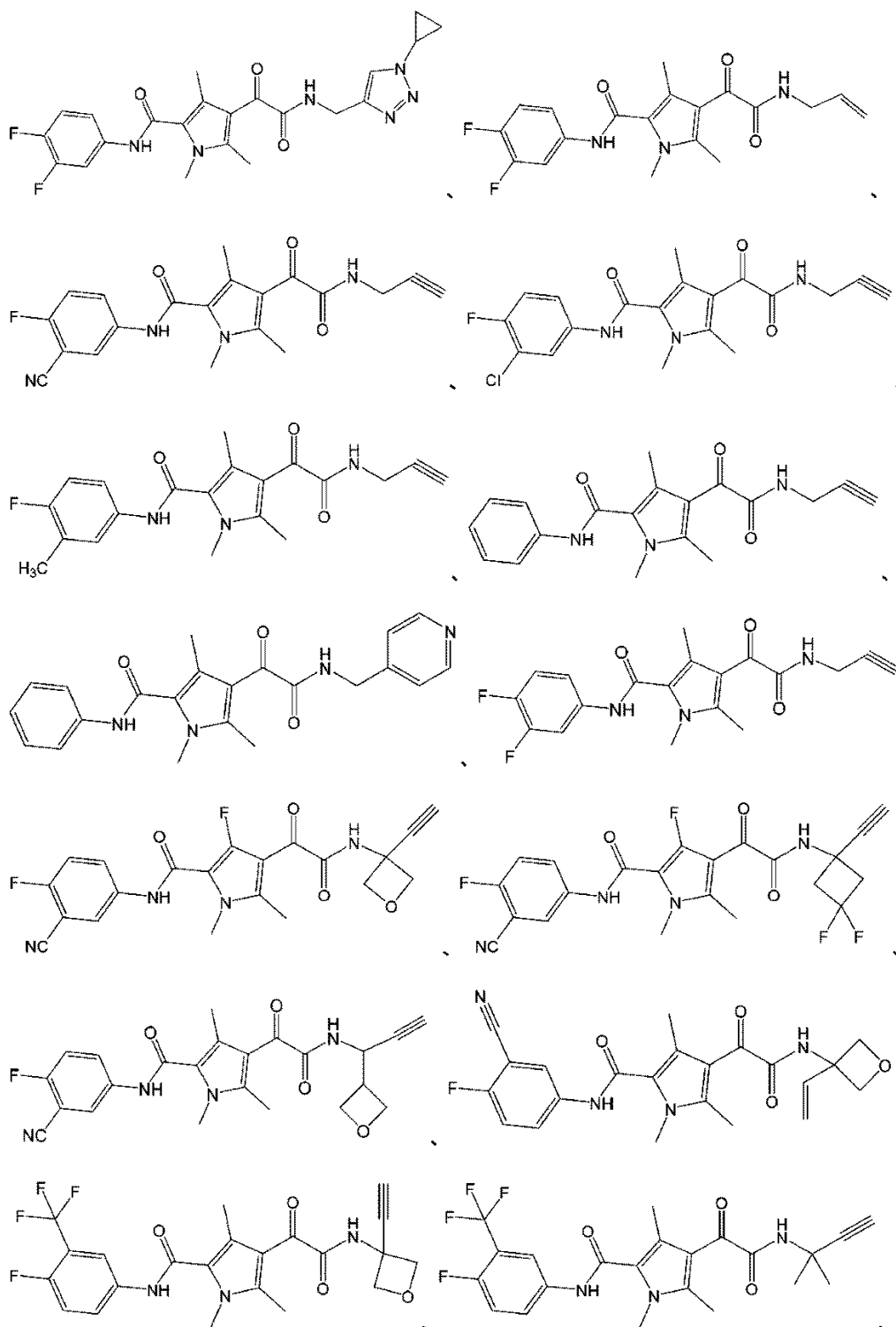
20

30

40

50

【化 28】



10

20

30

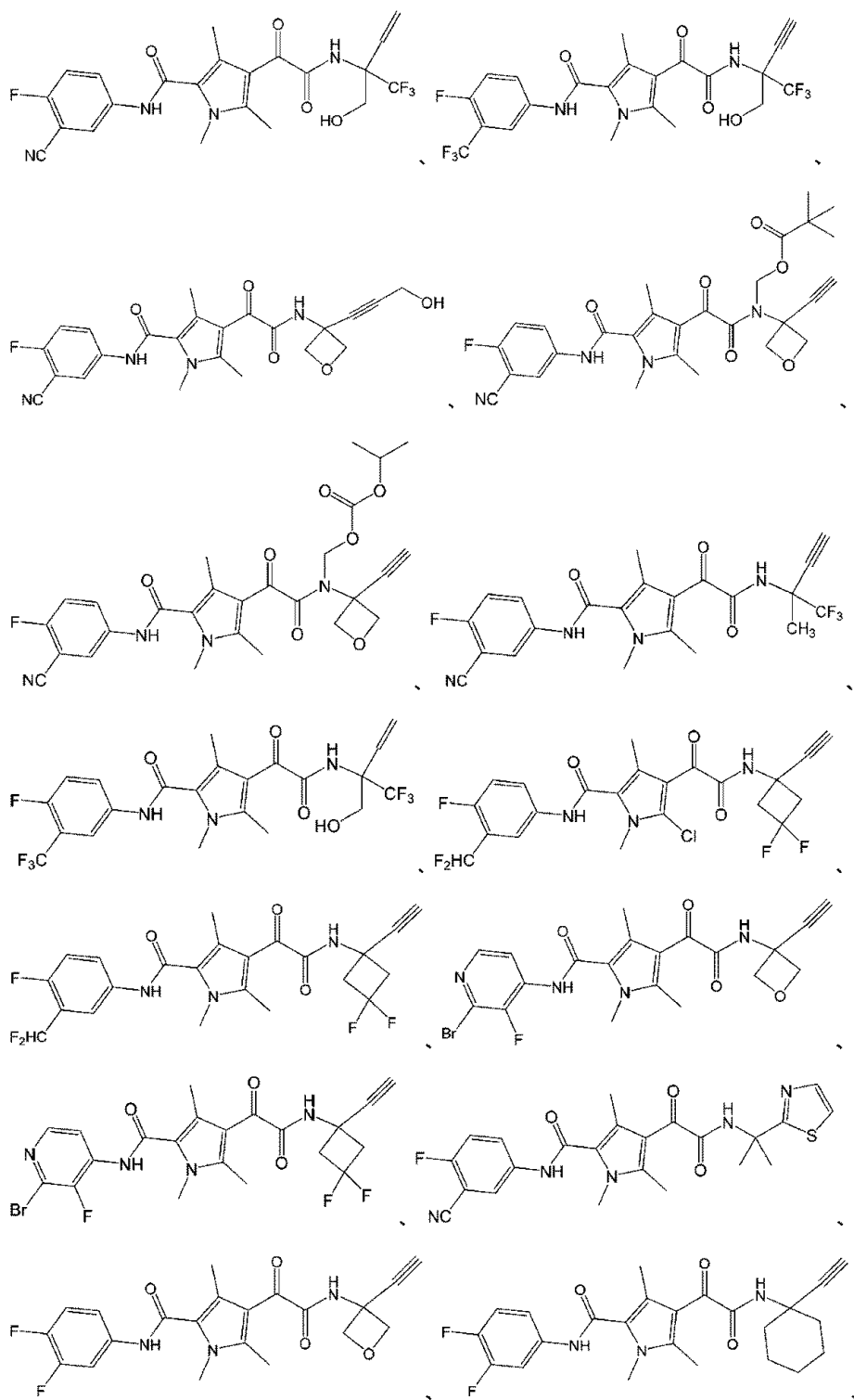
40

50

[illegible]

40

【化 3 0】



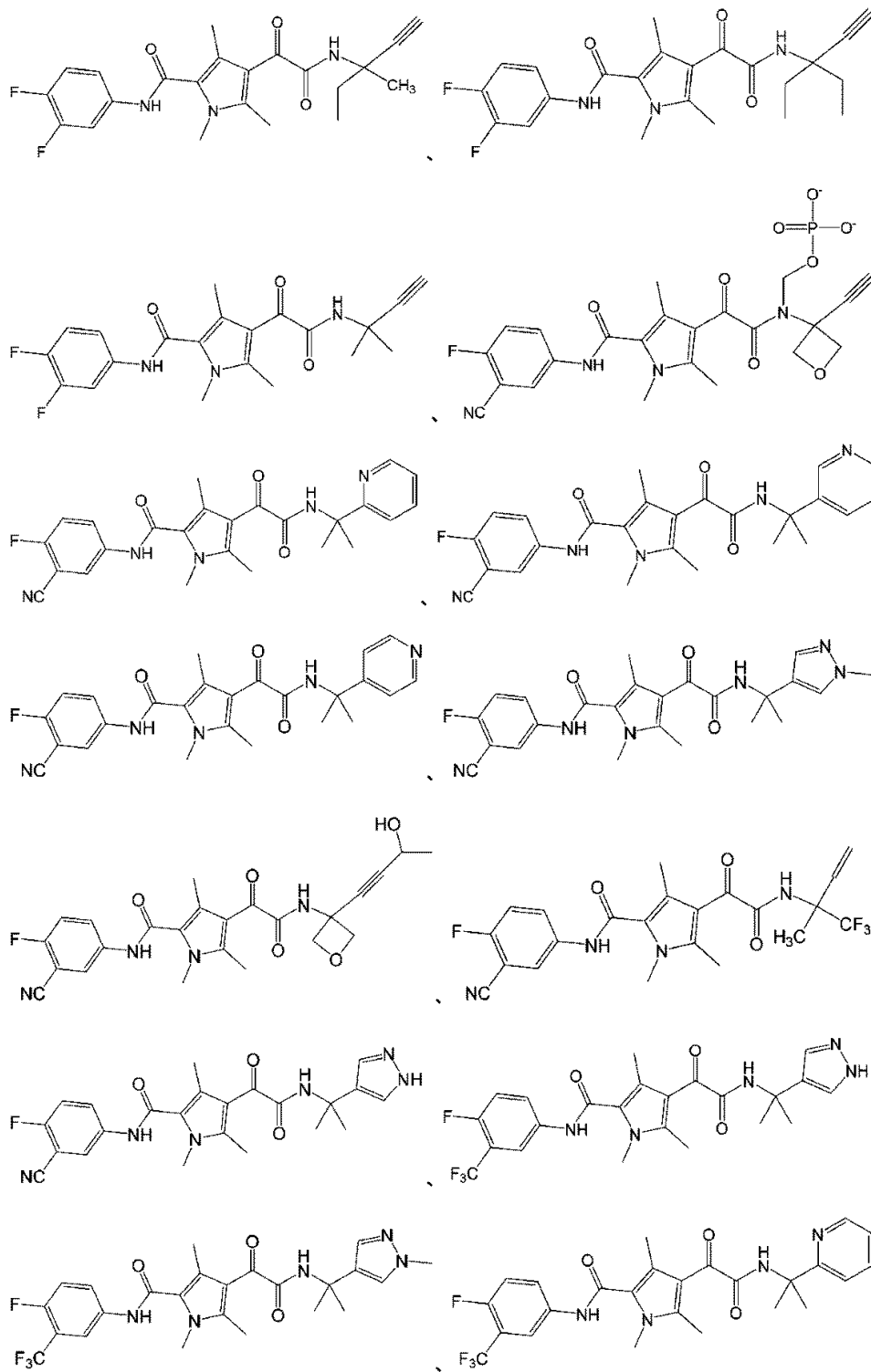
10

20

30

40

【化 3 1】



10

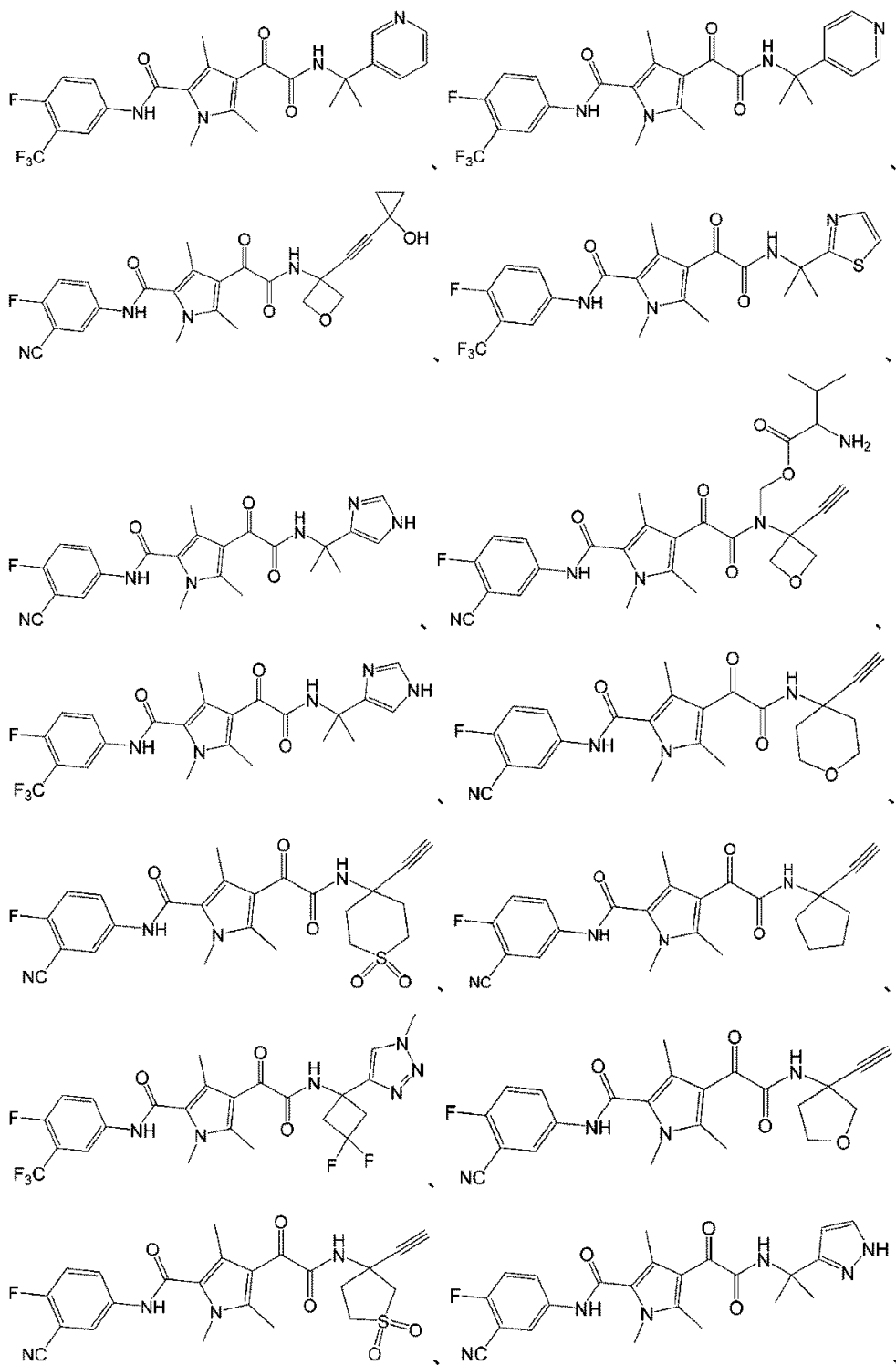
20

30

40

50

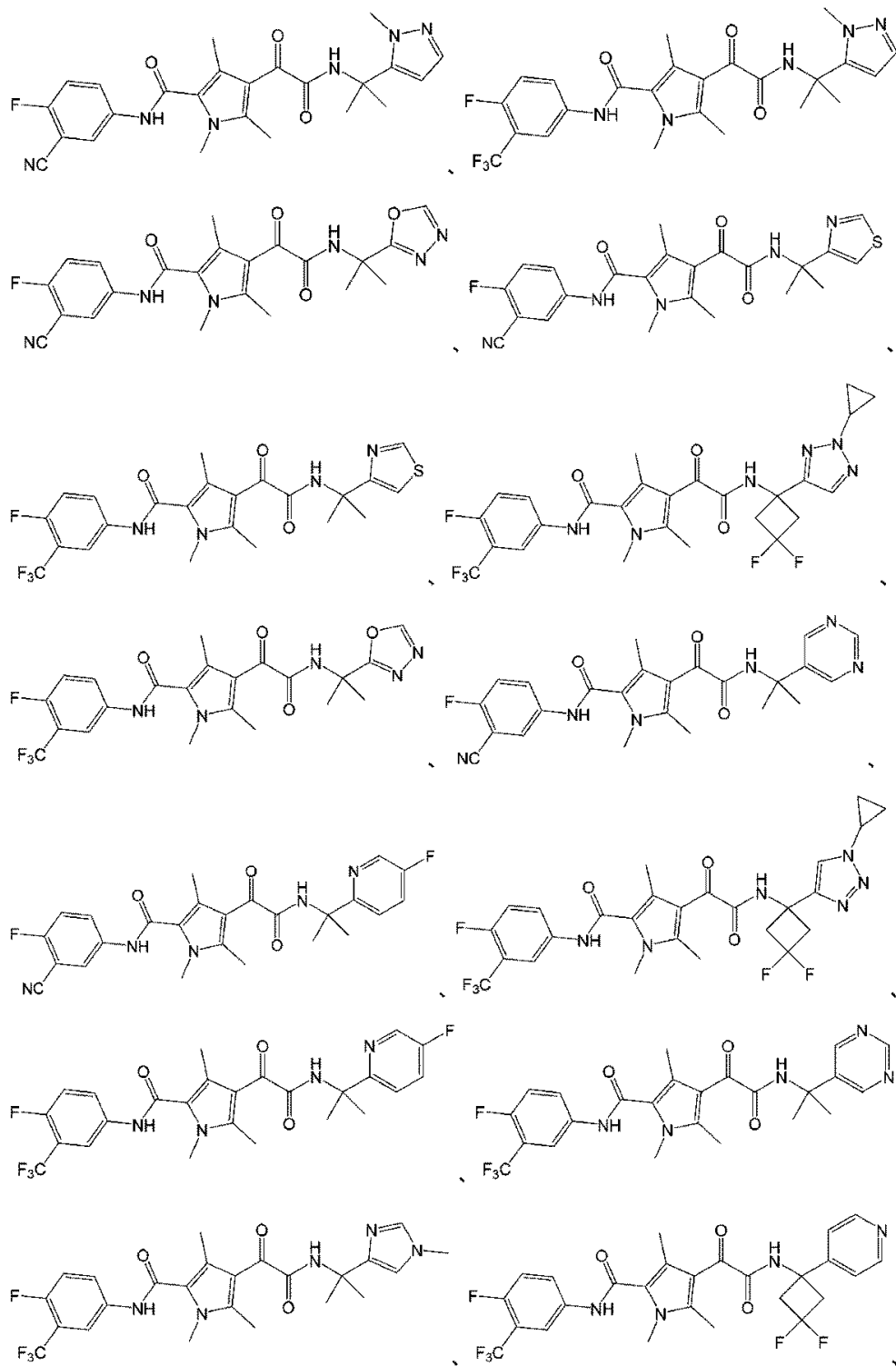
【化 3 2】



Chemical structures of 12 compounds (1-12) are shown, illustrating various substituents on the benzamide and pyrrole rings. The structures are arranged in a grid:

- 1: 4-(trifluoromethyl)phenyl, 1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 2: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 3: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-ethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 4: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 5: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 6: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 7: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 8: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 9: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 10: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 11: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.
- 12: 4-cyano-3-fluorophenyl, 1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide.

【化 3 4】



10

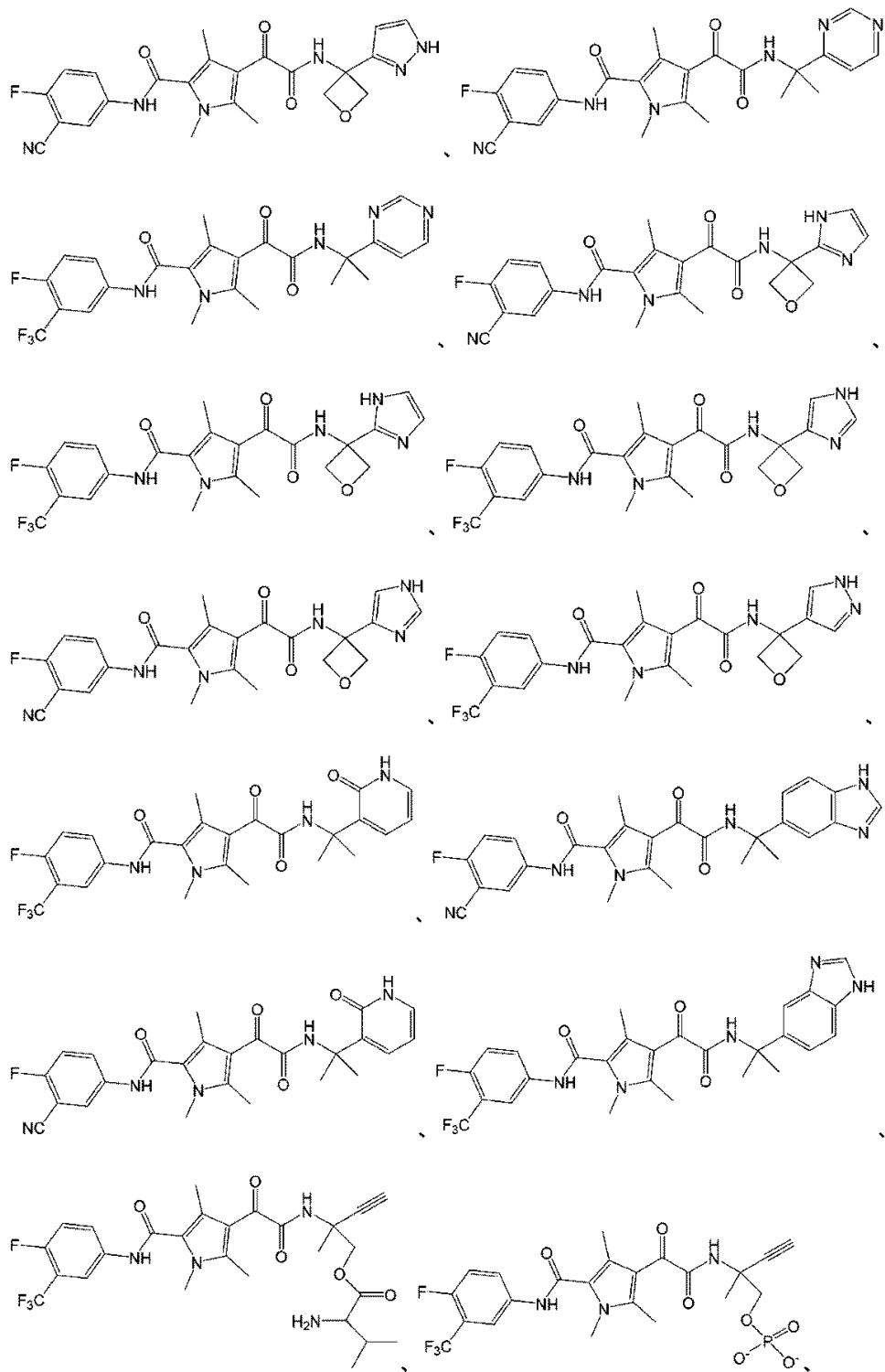
20

30

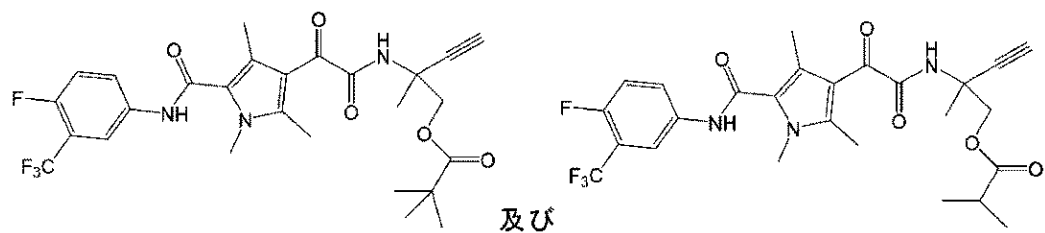
40

50

【化 3 5】



【化 3 6】



、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

10

20

30

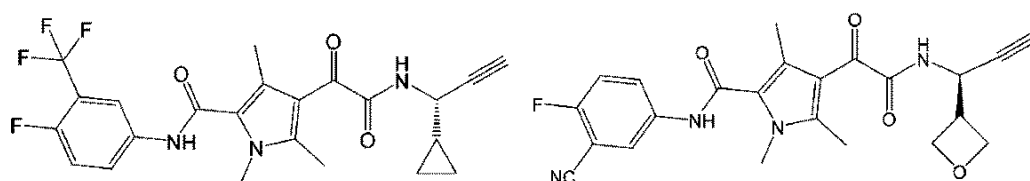
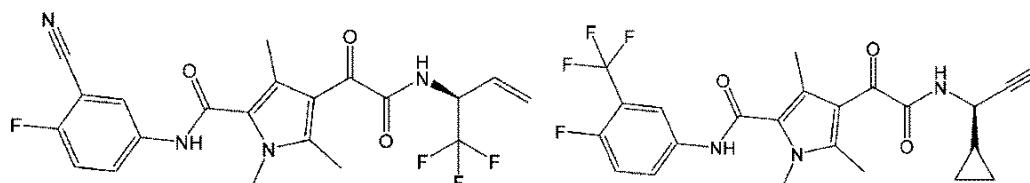
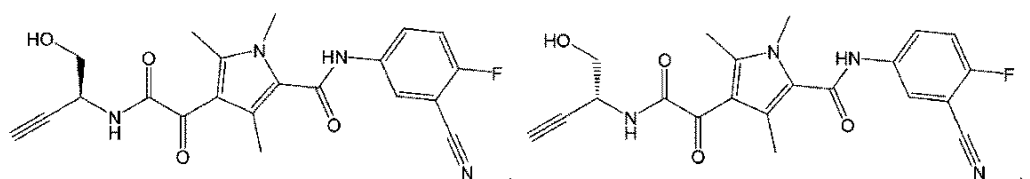
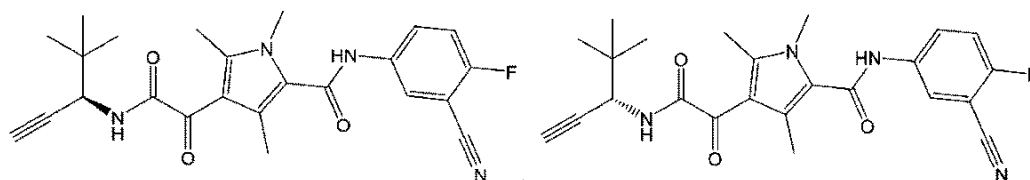
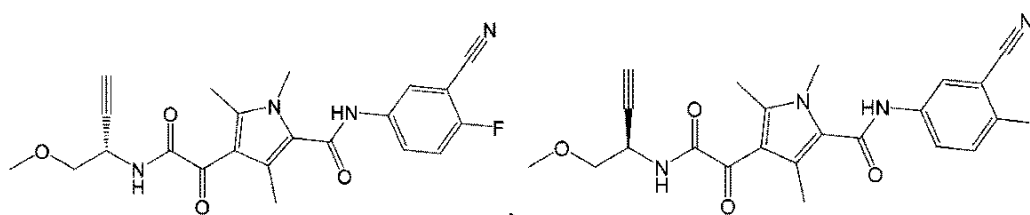
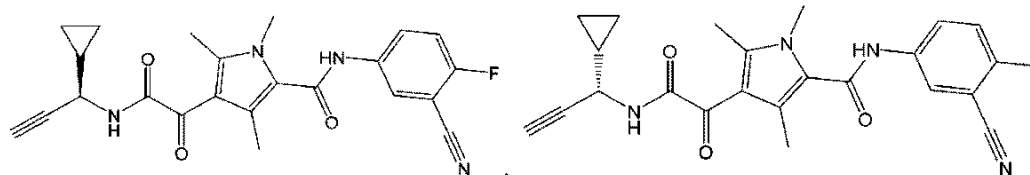
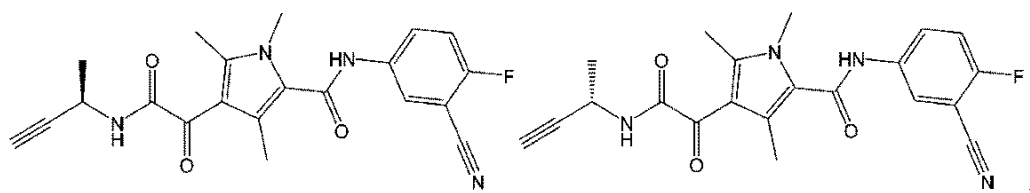
40

50

【0092】

式（I）の化合物の更なる例、又はそれらの薬学的に許容される塩としては、以下が挙げられる。

【化37】



10

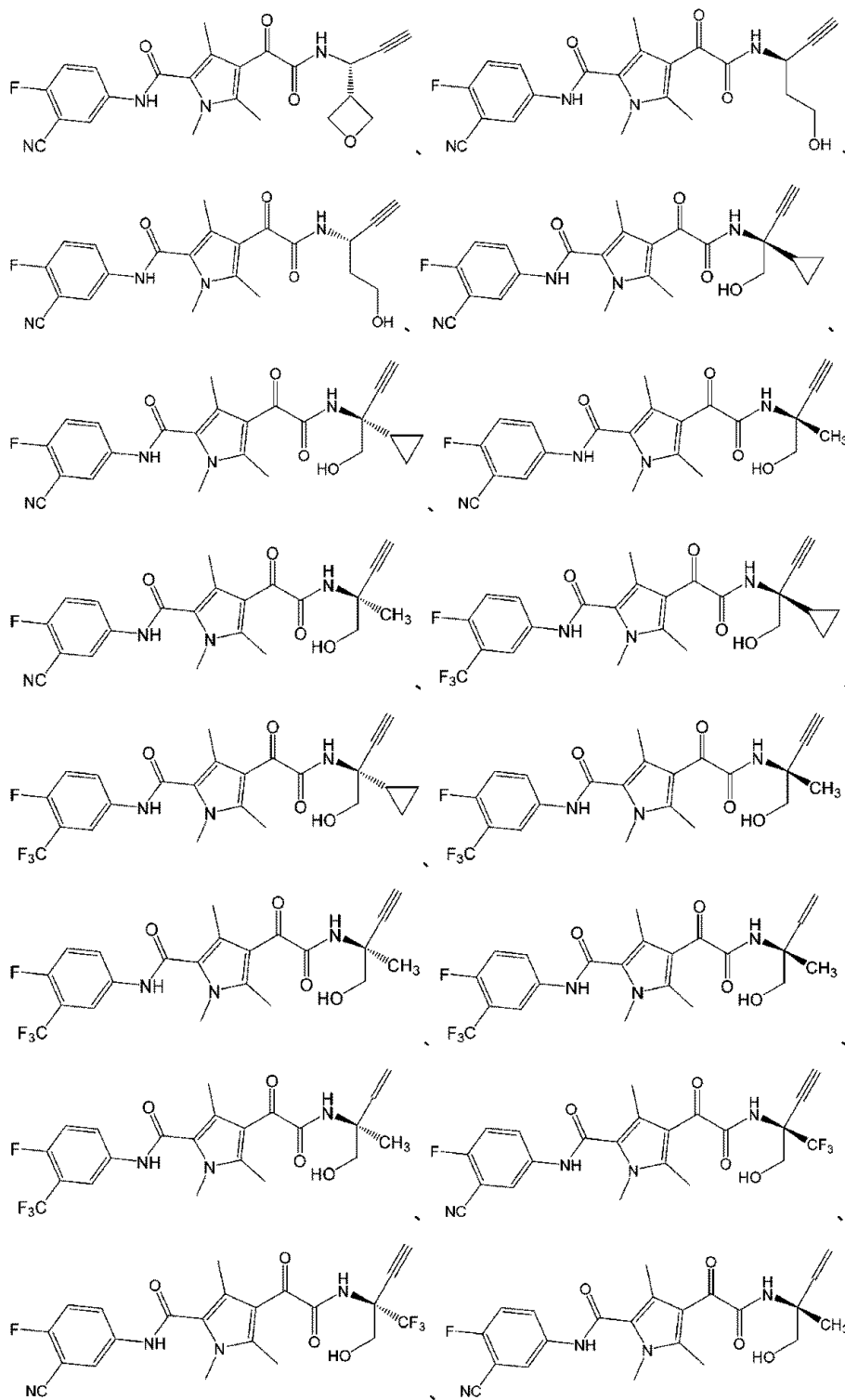
20

30

40

50

【化 3 8】



10

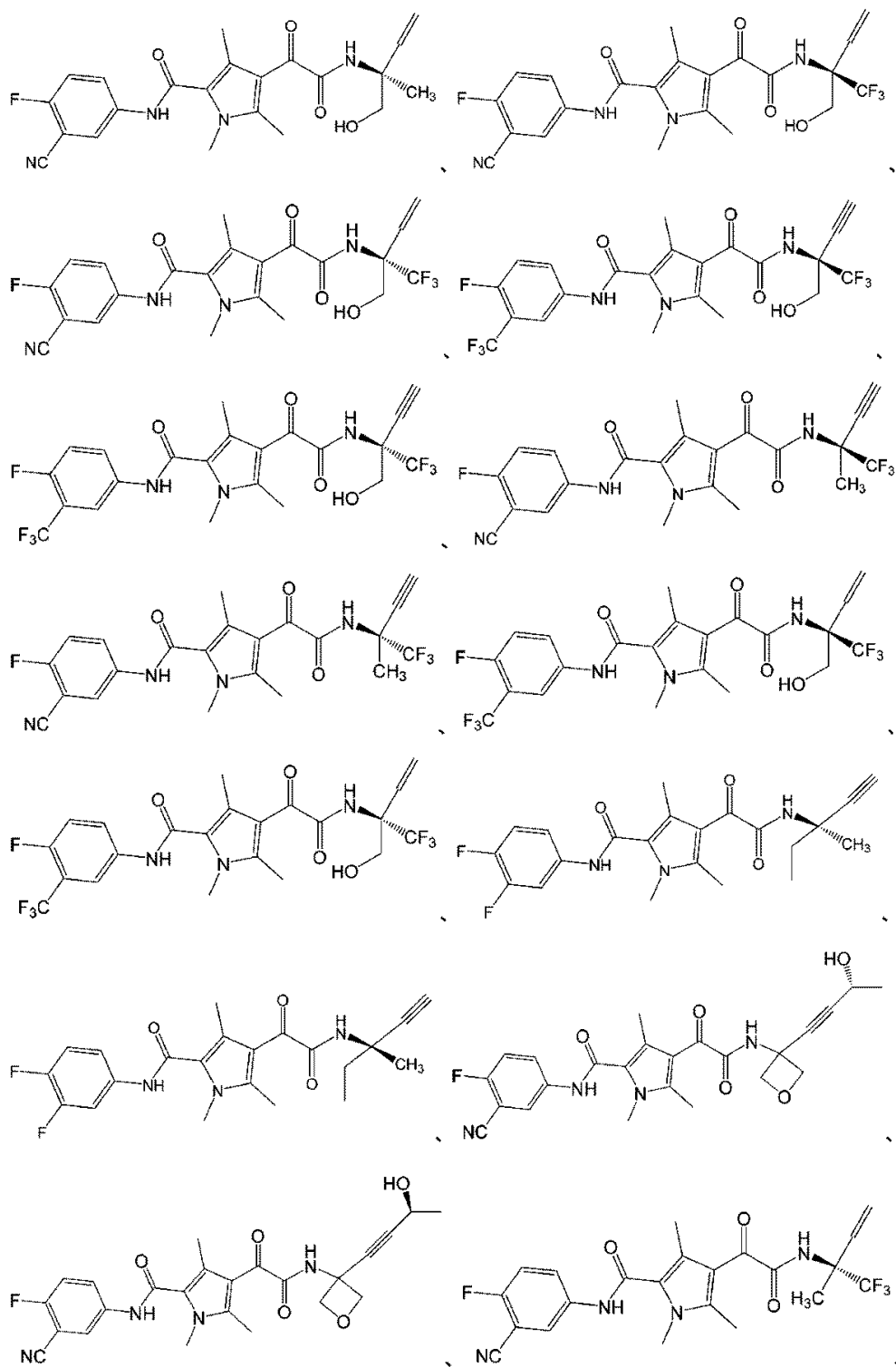
20

30

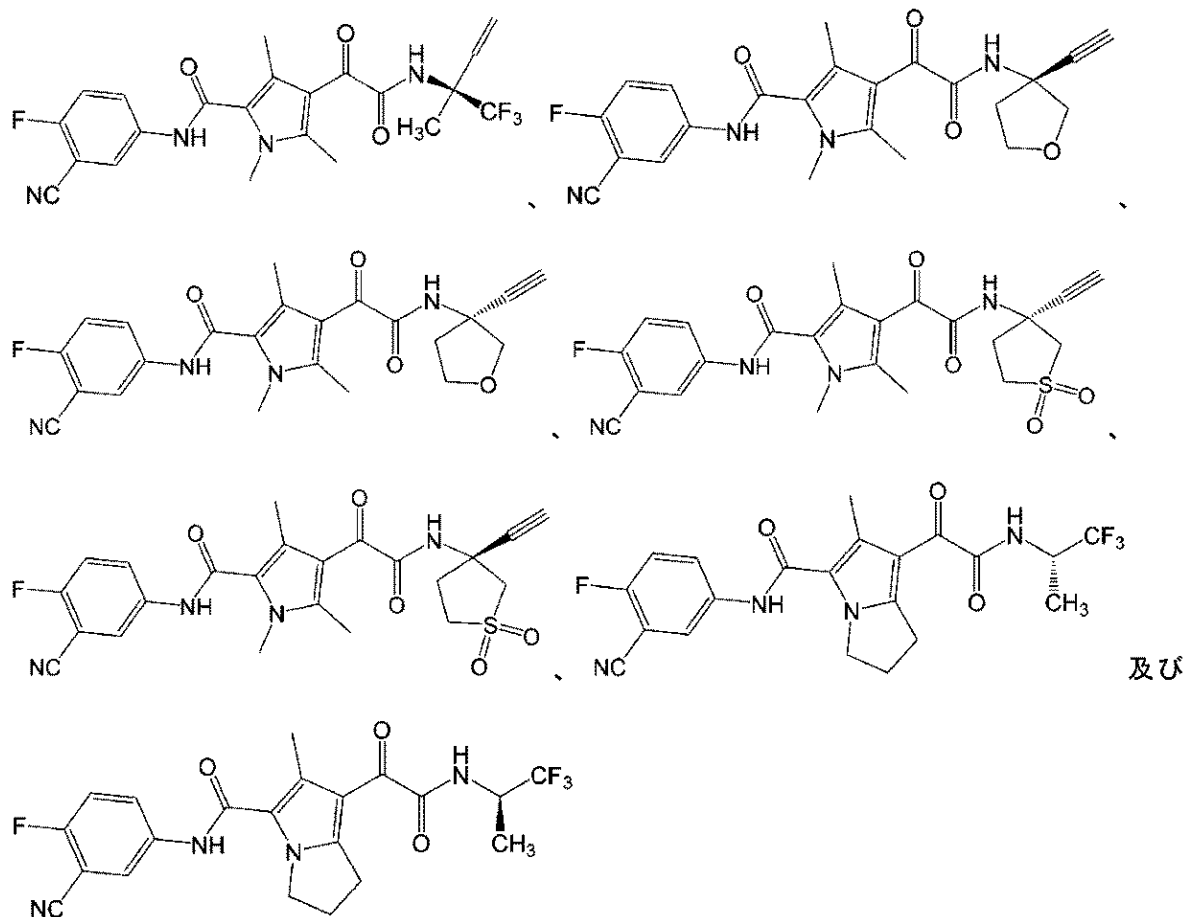
40

50

【化 3 9】



【化 40】



10

20

30

40

50

[illegible]

50

る。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つはハロゲンである。

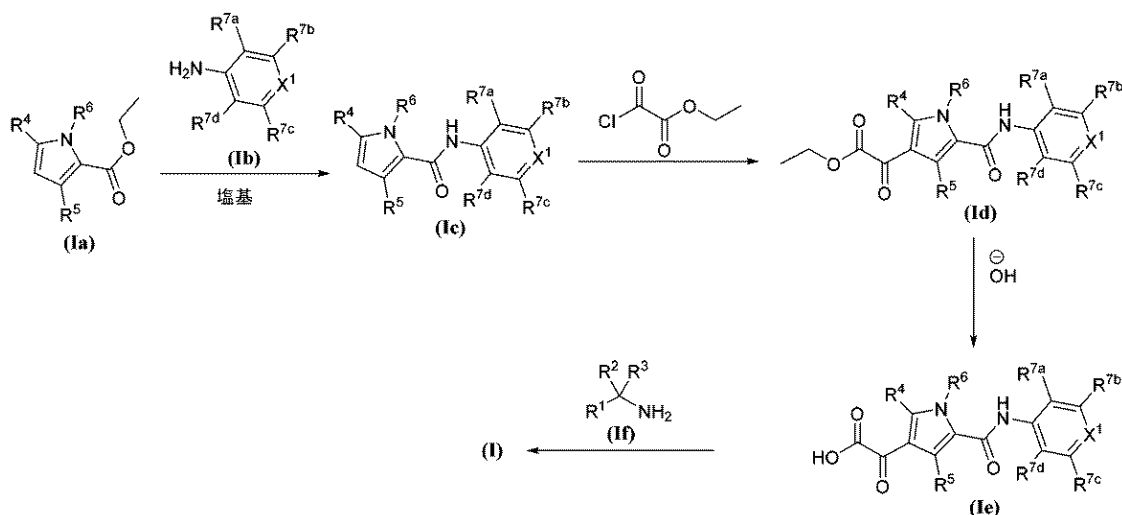
合成

【0094】

本明細書に記載の化合物と共に式(I)の化合物は、様々な方法で調製されてもよい。式(I)の化合物を調製するための一般的な合成経路は、本明細書に記載の化合物を合成するために使用される出発材料のいくつかの例と共に、本明細書に示され、記載される。本明細書に表示及び記載される経路は、例示的なものにすぎず、いかなる方法でも特許請求の範囲を制限することを意図するものでなく、そのように解釈されるべきではない。当業者であれば、開示される合成の変更を認識し、本明細書の開示に基づく代替経路を考案することができるものであり、このような修正及び代替経路は全て、特許請求の範囲内である。

【化42】

スキーム1



【0095】

式(I)の化合物の合成を、スキーム1に概説するように実施することができる。一般式(Ia)のエステルを、一般式(Ib)のアミンと、好適な溶媒(THFなど)中で塩基、例えばLiHMDSの存在下でカップリングさせ、一般式(Ic)のアミドを得ることができる。一般式(Ic)の、好適な溶媒(例えば、DCM)中の塩化アルミニウムの存在下でのエチル2-クロロ-2-オキソアセテートとの反応により、一般式(Id)のケトエステルを得ることができる。続いて、一般式(Id)を、例えば、メタノールと水との混合物中の水酸化リチウムを使用して塩基性条件下で鹸化し、一般式(Ie)のケト酸誘導体を得ることができる。一般式(Ie)の一般式(If)の置換アミンとのカップリングは、好適な溶媒(例えばDCM)中で、ペプチドカップリング剤、例えばHATU又はEDCI/HOATの存在下、有機アミン塩基(例えばEt₃N又はDIPEA)の存在下で行われ、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩を得ることができる。

医薬組成物

【0096】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩)、及び薬学的に許容される担体、賦形剤、又はこれらの組み合わせを含むことができる、医薬組成物に関する。本明細書に記載の医薬組成物は、ヒト及び／又は獣医学的用途に好適である。

【0097】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の組み込みを促進する化合物を指す。例えば、限定することなく、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide、DMSO)は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する、一

般的に利用される担体である。

【0098】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、薬理活性はないが、薬学的に必要又は望ましい可能性がある、医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、製造及び／又は投与には質量が小さ過ぎる、効力のある薬物のかさ増しのために使用されてもよい。それはまた、注射、摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解させるための液体であってもよい。当該技術分野において一般的な希釈剤の形態は、限定するものではないが、ヒト血液の組成を模したリン酸緩衝生理食塩水などの、緩衝水溶液である。

【0099】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、限定するものではないが、かさ、稠度、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力などを組成物に提供するために、医薬組成物に添加される、不活性の物質を指す。「希釈剤」は、ある種の賦形剤である。

10

【0100】

適切な製剤設計は、選択される投与経路による。本明細書に記載の化合物の製剤設計及び投与のための技術は、当業者に既知である。経口、直腸、局所、エアロゾル、注射、並びに筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注射を含む、非経口送達が挙げられるが、これらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。医薬組成物は、一般に、意図される具体的な投与経路に合わせて調整される。

【0101】

また、全身的よりも局所的に、例えば、多くの場合、デポー又は持続放出製剤において化合物を感染部位に直接注射することによって化合物を投与することができる。更に、標的化した薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたりリポソームで化合物を投与することができる。リポソームは、臓器に対して標的化され、かつ臓器により選択的に取り込まれ得る。

20

【0102】

本明細書に開示の医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、水懸、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスによって、それ自体が既知である様式で製造され得る。本明細書に記載されるように、医薬組成物で使用される化合物は、薬学的に適合する対イオンを有する塩として提供されてもよい。

30

使用方法

【0103】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、HBV及び／又はHDV感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、HBV及び／又はHDV感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、HBV及び／又はHDV感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、HBV及び／若しくはHDV感染の治療のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

40

【0104】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、HBV及び／又はHDVに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、HBV及び／又はHDV感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、HBV及び／又はHDV感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更に他の実施形態は、HBV及び／若しくはHDV感染の治療のため

50

の、本明細書に記載される本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0105】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、HBV及び／又はHDVに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、HBV及び／又はHDVの複製を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、HBV及び／又はHDVの複製を阻害するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、HBV及び／若しくはHDVの複製の阻害のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、HBV感染は、急性HBV感染であり得る。いくつかの実施形態では、HBV感染は、慢性HBV感染であり得る。

【0107】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、肝硬変に罹患している対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与すること、及び／又は肝硬変に罹患している対象においてHBV及び／若しくはHDVに感染した細胞を、それらと接触させることを含み得る、HBV及び／又はHDV感染のために開発された、肝硬変を治療する方法に関する。本明細書に記載される他の実施形態は、有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩で肝硬変を治療するための薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、肝硬変を治療するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

20

【0108】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、肝癌に罹患している対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与すること、及び／又は肝癌に罹患している対象においてHBV及び／若しくはHDVに感染した細胞を、それらと接触させることを含み得る、HBV及び／又はHDV感染のために開発された、肝癌（肝細胞癌など）を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、肝癌（肝細胞癌など）を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、肝癌（肝細胞癌など）を治療するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

30

40

【0109】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、肝臓障害に罹患している対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与すること、及び／又は肝臓障害に罹患している対象においてHBV及び／若しくはHDVに感染した細胞を、それらと接触させることを含み得る、HBV及び／又はHDV感染のために開発された、肝臓障害を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、肝臓障害を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、肝臓障害を治

50

療するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

【0110】

HBV及び／又はHDV感染の治療方法の有効性を判定するための様々な指標も、当業者に既知である。好適な指標の例としては、HBV DNAの低減によって示されるウイルス負荷（又は負荷）（例えば、血清中 $<10^5$ コピー/mLの低減）、HBV表面抗原（HBsAg）及びHBV e-抗原（HBeAg）の低減、血漿ウイルス負荷の低減、ウイルス複製の低減、血清変換に対する時間の短縮（患者血清中で検出不能なウイルス）、療法に対する持続的なウイルス応答の速度の増加、肝機能の改善、及び／又は臨床転帰における罹患率若しくは死亡率の減少が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0111】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」、及び「療法」という用語は、必ずしも疾病又は病態の完全な治癒又は消滅を意味するとは限らない。疾病又は病態の任意の望ましくない兆候又は症状の任意の程度の任意の軽減が、治療及び／又は療法と見なされ得る。更に、治療は、対象の健康又は外観についての総合的な感覚を悪化させ得る行為を含み得る。

【0112】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬虫類、及び特に、哺乳類が含まれる。「哺乳類」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに特に、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

20

【0113】

「有効量」という用語は、示される生物学的又は医学的応答を誘発する、活性化合物又は薬剤の量を示すために使用される。例えば、化合物の有効量は、疾患の症状を緩和若しくは改善するか、又は治療される被験体の生存を引き延ばすために必要な量であり得る。この応答は、組織、系、動物、又はヒトにおいて生じ得、治療される疾患の徴候又は症状の緩和を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される開示を考慮して、十分当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書に開示される化合物の有効量は、投与経路、治療されているヒトを含む動物の種類、及び考慮中の特定の動物の身体特性によって決まる。用量は、所望の効果を達成するように合わせて調整され得るが、体重、食生活、併用投薬、及び医療分野の当業者が認識するであろう他の要因などの要因によって決まる。

30

【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量は、持続的なウイルス応答、例えば、治療の完了12ヶ月後の持続的なウイルス応答を達成するのに有効な量である。

【0115】

HBV及び／又はHDV感染と臨床的に診断された対象には、「ナイーブ」対象（例えば、HBV及び／又はHDVに対して以前治療されていない対象）、及びHBV及び／又はHDVの前治療に失敗した対象（「治療不成功」対象）が含まれる。治療不成功対象には、「非応答者」（ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）レベルの十分な低減を達成しなかった対象、例えば、抗HBV及び／又は抗HDV療法を開始した6ヶ月以内にベースラインから $1 \log 10$ を超える減少を達成できなかった対象）、及び「再発者」（ALTレベルが増加した、HBV及び／又はHDVに対して以前に治療された対象、例えば、 $ALT > 上正常限界の2倍$ 、及びハイブリダイゼーションアッセイによる検出可能な血清HBV DNA）が含まれる。対象の更なる例としては、無症候性であるHBV及び／又はHDV感染を有する対象が挙げられる。

40

50

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、HBV及び／又はHDVに罹患している治療不成功対象に提供され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、HBV及び／又はHDVに罹患している非応答者の対象に提供され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、HBV及び／又はHDVに罹患している再発者の対象に提供され得る。いくつかの実施形態では、対象は、HBeAg陽性の慢性B型肝炎を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、HBeAg陰性の慢性B型肝炎を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は肝硬変を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は無症候性であってもよく、例えば、対象は、HBV及び／又はHDVに感染している可能性があるが、ウイルス感染のいずれの症状も示さない。いくつかの実施形態では、対象は、免疫不全であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法を受けていてもよい。

10

【0117】

HBV及び／又はHDVを治療するために使用されている薬剤の例としては、免疫調節剤、及びヌクレオシド／ヌクレオチドが挙げられる。免疫調節剤の例としては、インターフェロン（PEG-IFN- α -2aを含む、IFN- α 及びPEG化インターフェロン）が挙げられ、ヌクレオシド／ヌクレオチドの例としては、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルが挙げられる。しかしながら、インターフェロン治療に関連する欠点のいくつかは、有害な副作用、皮下投与の必要性、及び高コストである。式（I）の化合物、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩の潜在的な利点は、有害な副作用が少なく、有害な副作用の発生の遅延、及び／又は有害な副作用の重症度の低減であってもよい。ヌクレオシド／ヌクレオチド治療による欠点は、交差耐性を含む耐性の発達であり得る。

20

【0118】

耐性は、治療不成功の原因となり得る。本明細書で使用される場合、「耐性」という用語は、抗ウイルス剤に対する応答の遅延、減弱、及び／又は無効を示すウイルス株を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の抗HBV及び／又は抗HDV剤に対して耐性のあるHBV及び／又はHDV株に感染した対象に提供することができる。耐性が発達し得る抗ウイルス剤の例としては、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルが挙げられる。いくつかの実施形態では、対象が本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩で治療されたときの、耐性HBV及び／又はHDV株の発達は、記載されものなどの、他のHBV及び／又はHDV抗ウイルス剤に対するHBV及び／又はHDV株耐性の発達と比較して遅延される。

30

【0119】

国際公開第2017/156255号に提供されるものなどの既知の化合物は、*in vitro*アッセイにおいてグルタチオンと付加体を形成することが示された。グルタチオン付加体の形成は、化合物が肝傷害を誘発する可能性があることの指標となり得る。したがって、グルタチオン付加体の形成は、安全性の予測のためのするための指標として使用することができる。予想外にも、式（I）の多くの化合物、及びその薬学的に許容される塩などの本明細書に記載の化合物は、*in vitro*アッセイにおいてグルタチオンと付加体を形成しないことが示されている。更に、既知の化合物（例えば、国際公開第2017/156255号に記載されているもの）は、EC₅₀が>1000 pMである、HepG2.2.15細胞系アッセイにおける効力を示した。式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩などの本明細書に記載される多くの化合物は、予想外にも、EC₅₀が<1000 pMの範囲である、HepG2.2.15細胞系アッセイにおける改善された効力を示す。したがって、式（I）の化合物及びその薬学的に許容される塩を含む、本明

40

50

細書に記載の化合物は、既知の化合物よりも少なくとも16倍高い効力を有し得る。いくつかの実施形態では、改善された効力により用量要件が顕著に低下し、したがって、1日用量の負担が改善され、安全マージンを改善することができる。

組み合わせ療法

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、複製HBV及び／又はHDVを治療及び／又は阻害するための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて使用することができる。追加の薬剤としては、インターフェロン、ヌクレオシド／ヌクレオチド類似体、配列特異的オリゴヌクレオチド（アンチセンスオリゴヌクレオチド及びsiRNAなど）、核酸ポリマー（NAP、例えば、HBsAgレベルを低減する核酸ポリマー）、エントリー阻害剤及び／又は小分子免疫調節剤が挙げられるが、これらに限定されない。追加の薬剤の例としては、組み換えインターフェロン $\alpha 2b$ 、IFN- α 、PEG-IFN- $\alpha-2a$ 、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルが挙げられる。NAPの例としては、REP2139、REP2165、及び2018年11月8日出願の米国特許出願第62／757632号（本明細書に記載されるNAPの目的のために参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、単一の医薬組成物において1つ以上の追加の薬剤と共に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物又はその薬学的に許容される塩は、2つ以上の別個の医薬組成物として1つ以上の追加の薬剤と共に投与することができる。更に、1つ以上の追加の薬剤を伴う本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の投与順序は、異なり得る。

20

【実施例】

【0122】

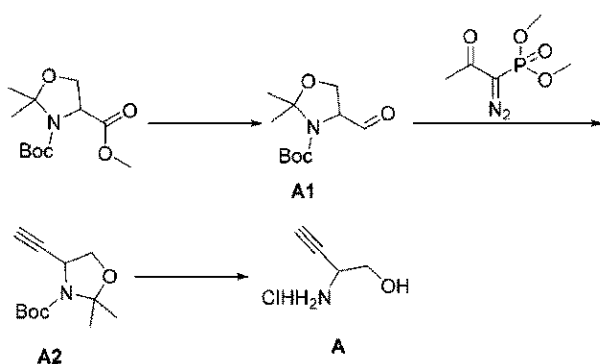
特許請求の範囲を決して限定するものではない、更なる実施形態が、以下の実施例において更に詳細に開示される。

実施例1

化合物A

30

【化43】



40

【0123】

N_2 の不活性雰囲気がパージされ、維持された250mL容の三口丸底フラスコに、3-tert-ブチル4-メチル2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3,4-ジカルボキシレート（5.00g、19.3mmol、1.00当量）、トルエン（50mL）を投入した。ジイソブチルアルミニウムヒドリド（38.6mL、38.6mmol、2.00当量、トルエン中1M）を $-78^{\circ}C$ でゆっくりと添加した。添加速度は、内部温度を $-65^{\circ}C$ 未満に維持するように調整した。得られた溶液を $-78^{\circ}C$ で2時間攪拌し、ゆっくりと冷 CH_3OH （10mL）添加することにより反応をクエンチした。混合物を氷冷1M HCl（100mL）にゆっくりと注ぎ、混合物を酢酸エチル（ $3 \times 100m$

50

L)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することにより、tert-ブチル4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(4.20g、粗)を無色油として得た。

【0124】

40mL容のバイアル瓶に、tert-ブチル4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(4.20g、18.3mmol、1.00当量)、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(4.22g、22.0mmol、1.20当量)、 K_2CO_3 (5.06g、36.6mmol、2.00当量)及びメタノール(20mL)を入れた。得られた溶液を室温(rt)で一晩攪拌した。反応物を水(20mL)によりクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で希釈した。混合物をブライン(20mL)及び水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル(EA)：石油エーテル(PE)(1：10)を用いてシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにかけ、3.20g(収率70%)のtert-ブチル4-エチニル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートを黄色油として得た。

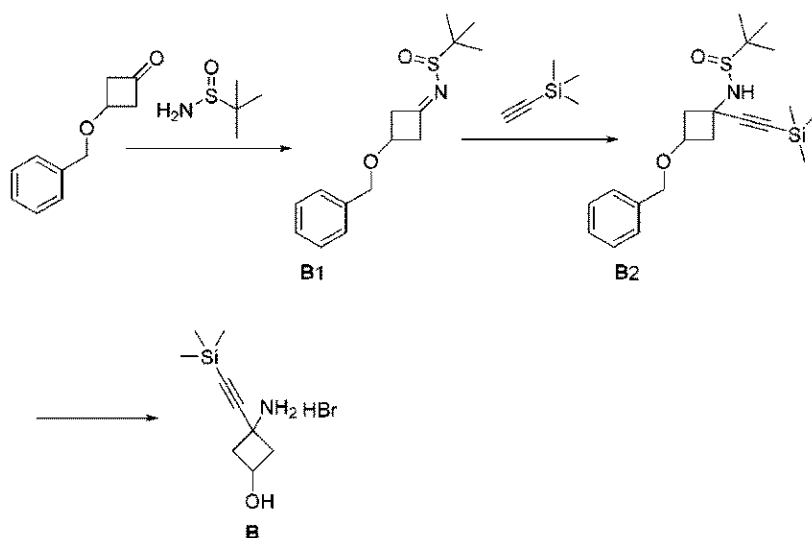
【0125】

tert-ブチル4-エチニル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.00g、4.44mmol)、1,4-ジオキサン(5mL)中4M塩酸、及びエタノール(10mL)の溶液を、60℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、2-アミノブタ-3-イン-1-オール塩酸塩(538mg、粗)を黄色固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, メタノール- d_4) δ 4.14(br, 1H)、3.89(dd, $J=11.6, 4.2$ Hz, 1H)、3.75–3.68(m, 1H)、3.25(d, $J=2.4$ Hz, 1H)。LCMS(ES) $m/z=86$ (M+H-HCl) $^+$ 。

実施例2

化合物B

【化44】



【0126】

3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オン(5.00g、28.4mmol、1.00当量)、チタンイソプロピレート(8.80g、30.9mmol、1.09当量)、tert-ブタンスルフィンアミド(3.70g、30.5mmol、1.08当量)及びジクロロメタン(50mL)の混合物を、45℃で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(5mL)を添加した。混合物を30分間攪拌し、固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、EA：PE(1：10)で溶出させると、N-[3-(ベンジルオキシ

シクロブチリデン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.50 g、収率 57%) が淡黄色油として得られた。

【0127】

ジエチルエーテル (100 mL) 中トリメチルシリルアセチレン (4.70 g、47.8 mmol、2.97 当量) 攪拌混合物に、*n*-BuLi (13.0 mL、32.5 mmol、2.02 当量、ヘキサン中 2.5 M) を、 -78°C 、 N_2 雰囲気下で滴下して加えた。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。Et₂O (10 mL) 中 *N*-[3-(ベンジルオキシ)シクロブチリデン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.50 g、16.1 mmol、1.00 当量) を、 -78°C で滴下して加えた。混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (EA:PE=1:3) で精製して、*N*-[3-(ベンジルオキシ) - 1 - [2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロブチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (950 mg、収率 16%) を無色油として得た。

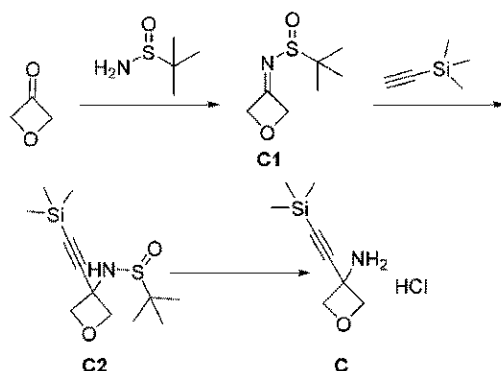
【0128】

クロロメタン (5 mL) 中 *N*-[3-(ベンジルオキシ) - 1 - [2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロブチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (300 mg、0.800 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、BBr₃ (3.00 mL、3.00 mmol、3.70 当量、DCM 中 1 M) を室温で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (0.1 mL) を混合物に添加し、0.5 時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して、3-アミノ-3-((トリメチルシリル)エチニル)シクロブタン-1-オールヒドロブロミド塩 (130 mg、収率 62%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 4.42–4.31 (m, 1H)、2.83 (ddt, *J*=9.1, 7.0, 2.5 Hz, 2H)、2.37 (ddt, *J*=11.6, 7.6, 2.2 Hz, 2H)、0.22 (s, 9H)。LCMS (ESI, *m/z*): 184 [*M*+H-HBr]⁺。

実施例 3

化合物 C

【化 45】



【0129】

3-オキセタノン (5.00 g、69.4 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブタン - スルフィンアミド (9.20 g、75.9 mmol、1.10 当量)、チタニイソプロピレート (21.6 g、76.0 mmol、1.10 当量) 及びジクロロメタン (50.00 mL) の混合物を、 45°C で一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (5.0 mL) でクエンチした。混合物を 30 分間攪拌し、固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、EA:PE (1:10) で溶出させると、2-メチル-*N*-(オキセタン-3-イリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (5.00 g、収率 39%) が淡黄色油として得られた。LCMS (ESI, *m/z*): 176 [*M*+H]⁺。

【0130】

THF (50.00 mL) 中トリメチルシリルアセチレン (8.40 g、85.5 mmol、3.00 当量) の攪拌混合物に、*n*-BuLi (30.0 mL、ヘキサン中 2.5 M、75.0 mmol、2.63 当量) を、雰囲気下 -78°C で滴下して加えた。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。THF (10 mL) 中 2-メチル-N-(オキセタン-3-イリデン) プロパン-2-スルフィンアミド (5.00 g、28.5 mmol、1.00 当量) の混合物を -78°C で滴下して加えた。反応物を -78°C で 2 時間攪拌した後、水 (100 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×100 mL) で抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、EA:PE (1:10) で溶出させると、2-メチル-N-[3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]オキセタン-3-イル]プロパン-2-スルフィンアミド (7.00 g、収率 88%) が淡黄色油として得られた。LCMS (ESI, m/z): 274 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

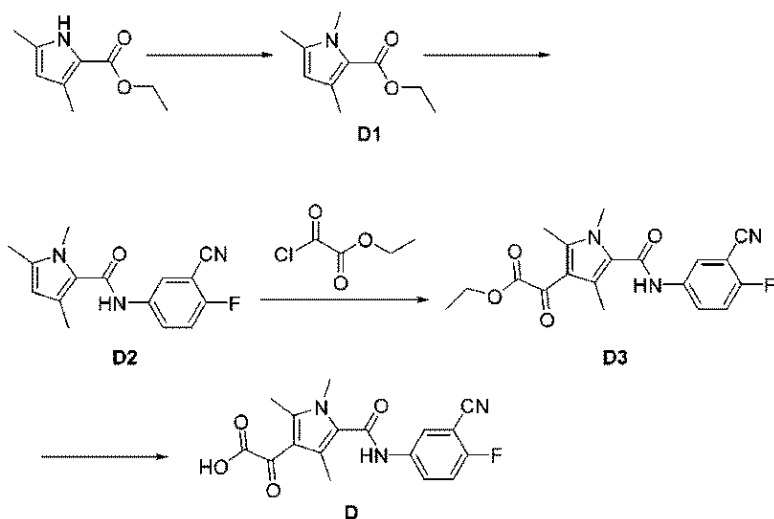
【0131】

塩酸 (7.5 mL、30.0 mmol、2.05 当量、1,4-ジオキサン中 4 M) を、2-メチル-N-[3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]オキセタン-3-イル]プロパン-2-スルフィンアミド (4.00 g、14.6 mmol、1.00 当量) 及び 1,4-ジオキサン (50 mL) の混合物に加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。固体を濾過により回収し、PE で洗浄し、乾燥させて、3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]オキセタン-3-アミン塩酸塩 (2.70 g、収率 89%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 170 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^{+}$ 。

実施例 4

化合物 D

【化 46】



【0132】

250 mL 容の丸底フラスコに、エチル 3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (10.0 g、59.8 mmol、1.00 当量) 及びジメチルスルホキシド (100 mL) を入れた。KOH (5.03 g、89.7 mmol、1.50 当量) を 0°C で少しずつ添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (10.2 g、71.8 mmol、1.20 当量) を、室温で滴下して加えた。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチし、EA (500 mL) で希釈した。混合物をブライン (200 mL) 及び水 (5×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (10.1 g、収率 92%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 182 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0133】

100 mL 容の三口丸底フラスコに、エチル 1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキシレート (2.00 g、11.0 mmol、1.00 当量)、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル (3.00 g、22.1 mmol、2.00 当量)、及びテトラヒドロフラン (20 mL) を、N₂ 下で加えた。リチウムヘキサメチルジシラジド (33.0 mL、33.0 mmol、3.00 当量、THF 中 1 M) を 0℃ で上記混合物に滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) で反応をクエンチした。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を EA：ヘキサン (1：1) でトリチュレートすることによって精製し、濾過によって固体を回収して乾燥させ、N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (2.50 g、収率 75%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：272 [M+H]⁺。

10

【0134】

50 mL 容の三口丸底フラスコに、エチル 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (2.50 g、13.8 mmol、1.00 当量) 及びジクロロメタン (100 mL) を入れた。ジクロロメタン (20 mL) 中エチルオキサロクロリデート (2.82 g、20.0 mmol、1.50 当量) を 0℃ で混合物に滴下して加えた。塩化アルミニウム (4.23 g、31.7 mmol、2.50 当量) を、0℃ で少しずつ添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、反応物を水／氷でクエンチした。溶液をジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) 及び水 (100 mL) で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を EA：ヘキサン (1：1) でトリチュレートすることによって精製し、濾過によって固体を回収して乾燥させ、エチル 4-(2-エトキシ-2-オキソアセチル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (2.00 g、収率 56%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：372 [M+H]⁺。

20

【0135】

50 mL 容の丸底フラスコに、エチル 4-(2-エトキシ-2-オキソアセチル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (2.00 g、5.39 mmol、1.00 当量)、水酸化リチウム (21.6 mg、10.8 mmol、2.00 当量)、メタノール (50 mL) 及び水 (10 mL) を投入した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。メタノールを減圧下で除去した。残渣を水 (50 mL) に溶解し、EA (3×20 mL) で抽出した。水層の pH 値を塩酸 (1 mol/L) で 3 に調整した。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸塩で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物である 2-(5-((3-シアノ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1, 2, 4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 (1.50 g、収率 81%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：344 [M+H]⁺。

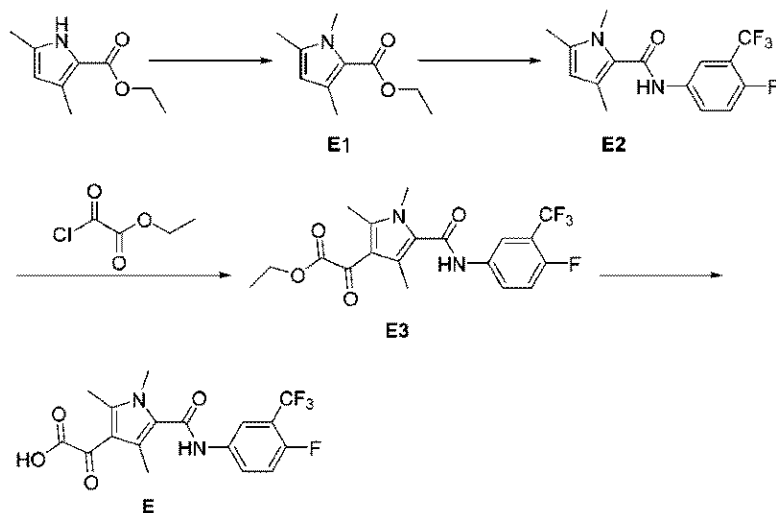
30

実施例 5

化合物 E

40

【化 4 7】



10

【0136】

250 mL 容の丸底フラスコに、エチル 3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (10.0 g、59.8 mmol、1.00 当量) 及びジメチルスルホキシド (100 mL) を入れた。KOH (5.03 g、89.7 mmol、1.50 当量) を 0℃ で少しずつ添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (10.2 g、71.8 mmol、1.20 当量) を、上記の混合物に室温で滴下して加えた。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチし、EA (500 mL) で希釈した。混合物をブライン (200 mL) 及び水 (5×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (10.1 g、収率 92%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 182 [M+H]⁺。

20

【0137】

N₂ の不活性雰囲気がパージされ、維持された 250 mL 容の丸底フラスコ内に、エチル 1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキシレート (5.00 g、27.6 mmol、1.00 当量)、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) アニリン (7.40 g、41.3 mmol、1.50 当量)、及びテトラヒドロフラン (50.00 mL) を入れた。LiHMDS (80.0 mL、80.0 mmol、2.90 当量、THF 中 1 mol/L) を 0℃ で混合物に滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で反応をクエンチした。溶液を EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、EA : ヘキサン (1 : 1) でトリチュレートすることによって精製した。固体を濾過によって回収し、乾燥させて、N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (9.00 g、収率 93%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 315 [M+H]⁺。

30

40

【0138】

N₂ の不活性雰囲気下でパージされ、維持された 250 mL 容の三口丸底フラスコ内に、N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (3.00 g、9.55 mmol、1.00 当量) 及びジクロロメタン (100 mL) を入れた。ジクロロメタン (20 mL) 中エチルクロログリオキシレート (1.56 g、11.5 mmol、1.20 当量) の溶液を、0℃ で混合物に滴下して加えた。塩化アルミニウム (1.90 g、14.3 mmol、1.50 当量) を、0℃ で上記混合物に少しずつ添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、氷/水 (100 mL) により反応をクエンチした。混合物をジクロロメタン (3×100 mL) で

50

抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液（100 mL）及び水（100 mL）で洗浄し、無水ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、EA：PE（1：2）で溶出させると、エチル 2-（5-[[4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル]カルバモイル]-1, 2, 4-トリメチルピロール-3-イル）-2-オキソアセテート（2.00 g、収率 48%）が白色固体として得られた。LCMS（ESI, m/z）：415 [M+H]⁺。

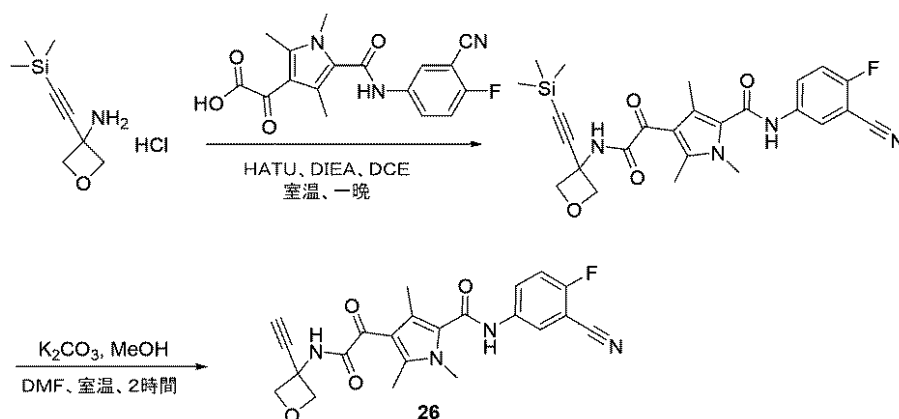
【0139】

100 mL 容の丸底フラスコに、エチル 2-（5-[[4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル]カルバモイル]-1, 2, 4-トリメチルピロール-3-イル）-2-オキソアセテート（2.00 g、4.83 mmol、1.00 当量）、LiOH（0.231 g、9.65 mmol、2.00 当量）、メタノール（50.00 mL）、及び水（10.00 mL）を投入した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（100 mL）で希釈した。混合物の pH 値を塩酸（1 mol/L）で 3 に調整した。混合物を EA（3×100 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（5-[[4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル]カルバモイル]-1, 2, 4-トリメチルピロール-3-イル）（オキソ）酢酸（1.85 g、収率 94%）を白色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：387 [M+H]⁺。

実施例 6

化合物 26

【化 48】



【0140】

化合物 D（1.00 g、2.91 mmol、1.00 当量）、HATU（3.30 g、8.68 mmol、2.98 当量）、1, 2-ジクロロメタン（50 mL）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（1.50 mL、8.61 mmol、2.96 当量）、及び化合物 C（0.900 g、4.37 mmol、1.50 当量）の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応物を水（200 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を EA（50 mL）でトリチュレートすることによって精製し、濾過によって固体を回収して乾燥させ、N-（3-シアノ-4-フルオロフェニル）-1, 3, 5-トリメチル-4-[[（[3-[[2-（トリメチルシリル）エチニル]オキセタン-3-イル]カルバモイル）カルボニル]ピロール-2-カルボキサミド（1.30 g、収率 90%）を白色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：495 [M+H]⁺。

【0141】

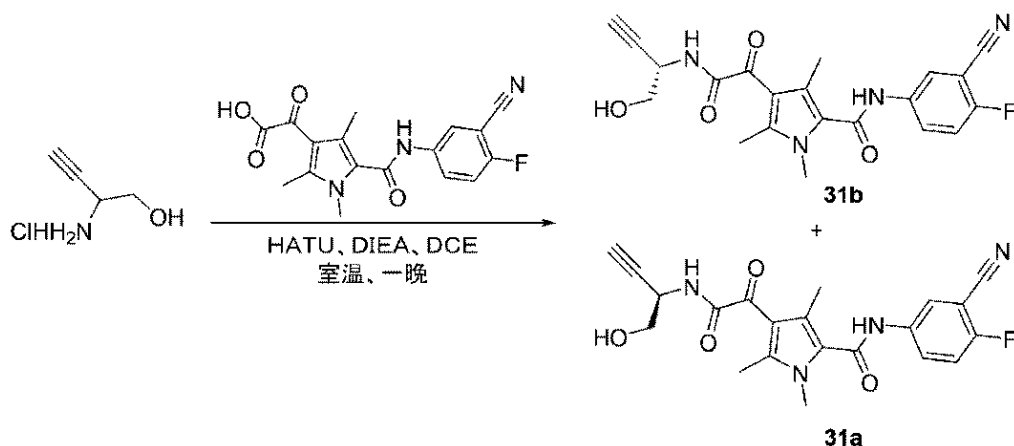
N-（3-シアノ-4-フルオロフェニル）-1, 3, 5-トリメチル-4-[[（[3-[[2-（トリメチルシリル）エチニル]オキセタン-3-イル]カルバモイル）カルボ

ニル] ピロール-2-カルボキサミド (1.30 g、2.63 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (1.10 g、7.89 mmol、3.00 当量)、メタノール (5 mL)、及び N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水 (100 mL) でトリチュレートし、濾過によって固体を回収して乾燥させ、N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[[(3-エチニルオキシタン-3-イル) カルバモイル] カルボニル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (化合物 26) (784.8 mg、収率 68%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H)、9.75 (s, 1H)、8.20 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1H)、7.95 (ddd, J=8.0, 4.7, 2.6 Hz, 1H)、7.53 (t, J=9.1 Hz, 1H)、4.72 (d, J=6.6 Hz, 4H)、3.65 (s, 1H)、3.59 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 423 [M+H]⁺。

実施例 7

化合物 31a 及び 31b

【化 49】



【0142】

40 mL 容のバイアル瓶に、化合物 A (240 mg、1.97 mmol、1.00 当量)、1, 2-ジクロロエタン (10 mL)、化合物 D (678 mg、1.97 mmol、1.00 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (751 mg、1.97 mmol、1.00 当量)、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (766 mg、5.92 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) により反応をクエンチした。混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物の混合物 (360 mg) を、プレキラル HPLC (カラム: CHIRALPAK IG、20×250 mm、5 μm、移動相 A: Hex (8 mmol/L NH₃·MeOH)-HPLC、移動相 B: EtOH-HPLC; 流量: 1.8 mL/分; 勾配: 22 分で 50 B~50 B; 254/220 nm; RT1: 12.491; RT2: 17.162) によって分離した。UV 吸光度 (254 nm) によって適切な画分を同定し、純粋な最初に溶出するエナンチオマーである N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-([(2S)-1-ヒドロキシブター-3-イン-2-イル] カルバモイル) カルボニル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (125.6 mg、0.306 mmol) を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 411 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H)、9.05 (d, J=8.2 Hz, 1H)、8.19 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1H)、7.92-7.98 (m, 1H)、7.53 (t, J=9.2 Hz, 1H)

)、5.13 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)、4.58–4.65 (m, 1H)、3.66–3.46 (m, 5H)、3.22 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)。

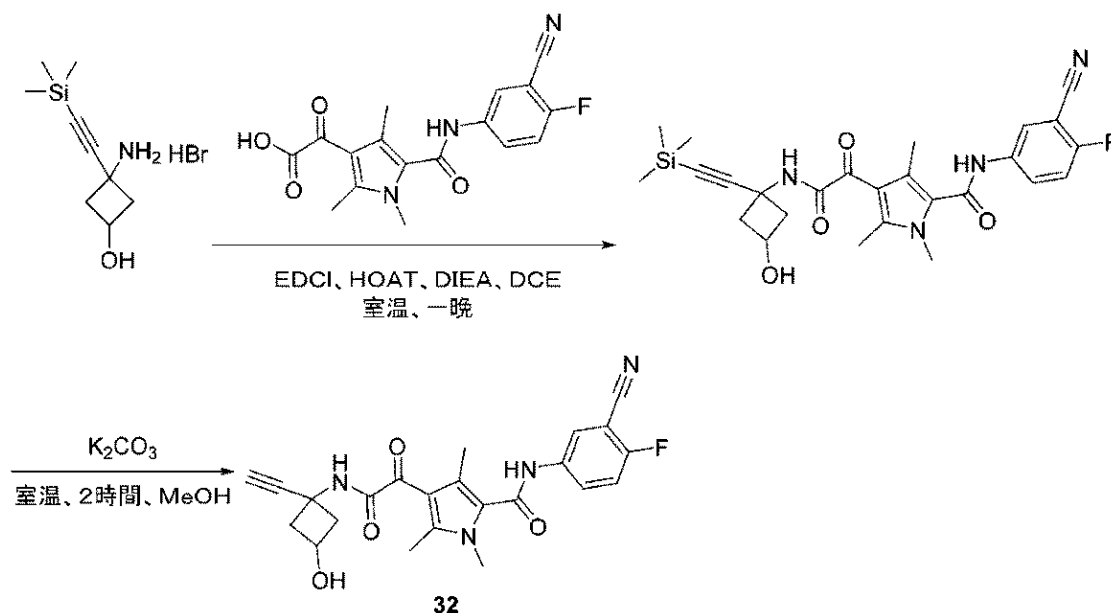
【0143】

2番目に溶出するエナンチオマーであるN-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-([[(2R)-1-ヒドロキシブター-3-イン-2-イル]カルバモイル]カルボニル)-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド(133.5mg、0.326mmol)を、白色固体として得た。LCMS(ES) $m/z=411$ (M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (d, $J=3.5$ Hz, 1H)、9.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、8.28–8.11 (m, 1H)、7.92–7.98 (m, 1H)、7.60–7.45 (m, 1H)、5.14 (s, 1H)、4.61 (s, 1H)、3.57 (s, 5H)、3.21–3.23 (m, 1H)、2.39 (d, $J=4.0$ Hz, 3H)、2.24 (d, $J=4.1$ Hz, 3H)。

実施例8

化合物32

【化50】



【0144】

化合物B(200mg、1.10mmol、1.00当量)、化合物D(250mg、0.700mmol、0.67当量)、エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(320mg、1.70mmol、1.50当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(220mg、1.60mmol、1.50当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(220mg、1.70mmol、1.56当量)、及び1,2-ジクロロエタン(10mL)の混合物を、室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をEA(50mL)に溶解し、水(3×20mL)で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(EA:PE=2:1)で精製して、N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-([[(3-ヒドロキシ-1-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロブチル]カルバモイル]カルボニル)-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド(170mg、収率46%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H)、9.29 (s, 1H)、8.22 (dd, $J=5.8, 2.7$ Hz, 1H)、7.98 (ddd, $J=9.3, 4.9, 2.7$ Hz, 1H)、7.56 (t, $J=9.1$ Hz, 1H)、5.33 (d, $J=6.7$ Hz, 1H)、4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 1H)、3.60 (s, 3H)、2.77 (ddd, $J=9.5, 6.9, 3.0$ Hz, 1H)。

z, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.22–2.10 (m, 2H)、0.14 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 509 [M+H]⁺。

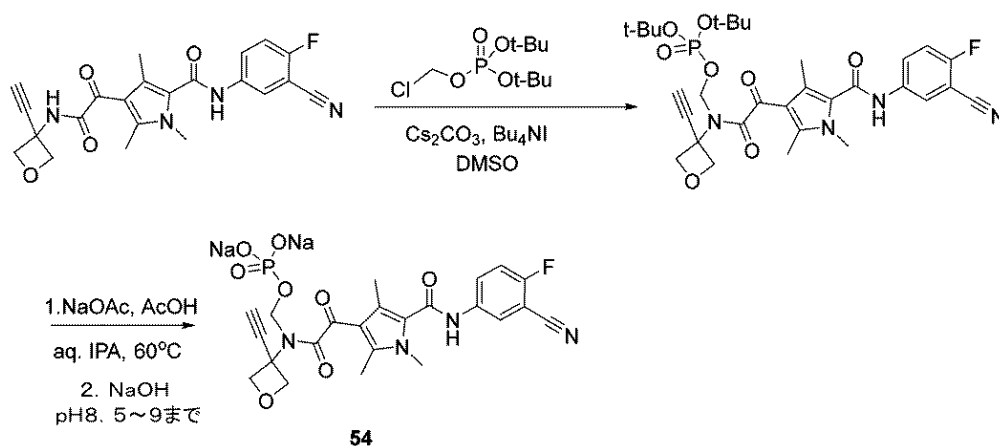
【0145】

N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[[[3-ヒドロキシ-1-[2-(トリメチルシリル)エチニル]シクロブチル]カルバモイル]カルボニル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (170mg、0.30mmol、1.00当量)、メタノール (5mL)、及び炭酸カリウム (150mg、1.10mmol、3.22当量) の混合物を、室温で2時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。以下の勾配条件を使用して、残渣を分取HPLCによって精製した。カラム: X Bridge C₁₈ OBD Prepカラム、19mm×250mm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: THF-HPLC; 流量: 25mL/分; 勾配: 7分で25%~55%; 220nm。精製によって、N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[[[1-エチニル-3-ヒドロキシシクロブチル]カルバモイル]カルボニル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド (26.1mg、収率18%) が黄色固体として得られた。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H)、9.26 (s, 1H)、8.20 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H)、8.03–7.91 (m, 1H)、7.53 (t, J=9.2Hz, 1H)、5.30 (d, J=6.7Hz, 1H)、4.15 (q, J=7.3Hz, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.22 (s, 1H)、2.83–2.71 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.17 (t, J=10.1Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 437 [M+H]⁺。

実施例9

化合物54

【化51】



【0146】

炭酸セシウム (9.78g、30mmol、3当量) を、化合物26 (4.22g、10mmol)、ジ-tert-ブチルクロロメチルホスフェート (3.89g、15mmol、1.5当量) 及びテトラブチルアンモニウムヨウ化物 (738mg、2mmol、0.2当量) の無水DMSO (40mL) 溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、水と酢酸エチルとに分配した。有機相を分離し、希釈ブラインで洗浄した (2×)。水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して黄色〜ベージュ色の発泡体を得た (9g)。残渣を、40~100%酢酸エチル-ヘキサンでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ビス-tert-ブチルホスフェート中間体 (1.72g、27%) を得た。

【0147】

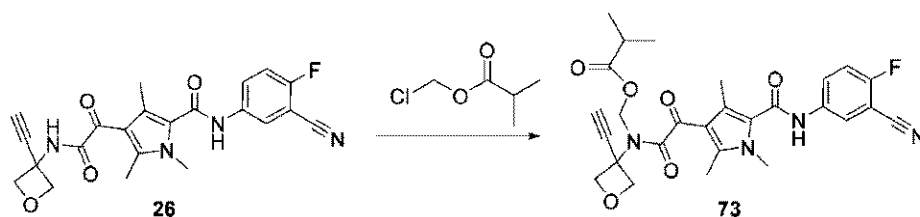
前工程のビス-tert-ブチルホスフェート中間体 (1.7g、2.6mmol) のIPA (10mL) 溶液に、0.2M酢酸ナトリウム水溶液 (6mL、1.2mmol、

0.46当量)及び0.2M酢酸水溶液(2mL、0.4mmol、0.15当量)を添加した。混合物を55~60℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を2NのNaOH水溶液(3.1mL、6.2mmol)を用いて塩基性(pH8.5)にした。得られた溶液を減圧下で~8mLまで濃縮した。一部の沈殿物を濾別し、破棄した。濾液をアセトン(40mL)で希釈し、得られた混合物を4℃で一晩維持した。微細な結晶性固体が形成され、それを濾過によって回収してアセトンでリンスし、真空下で乾燥して、ナトリウム(2-(5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-N-(3-エチニルオキシタン-3-イル)-2-オキソアセタミド)メチルホスフェート(1.15g、76%)を得た。LC-MS:(ES, m/z):531 [M-H]⁻。¹H NMR(400MHz, D₂O)、δ7.94(m, 1H)、7.74(m, 1H)、7.31(dd, 1H)、5.16(d, 2H)、5.0(d, 2H)、4.82(d, 2H)、3.56(s, 3H)、2.45(s, 3H)、2.28(s, 3H)。

実施例10

化合物73

【化52】



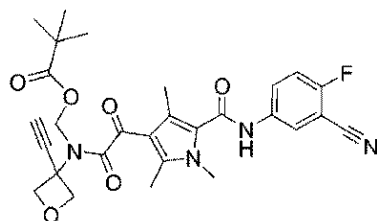
【0148】

化合物26(844mg、2mmol)及びクロロメチルイソブチレート(0.379mL、3mmol、1.5当量)のDMF(15mL)中、0℃の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散体として176mg、4.4mmol、2.2当量)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、塩化アンモニウムの半飽和水溶液と酢酸エチルとに分配した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。[[2-[5-[3-シアノ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]-1,2,4-トリメチル-ピロール-3-イル]-2-オキソアセチル]-(3-エチニルオキシタン-3-イル)アミノ]メチル2-メチルプロパノエート(化合物73、530mg、50.8%)を、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中5~25%酢酸エチル)によって単離し、続いてイソプロピルアセテートから晶析させた。LC-MS:(ES, m/z):523 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)、δ10.6(bs, 1H)、8.22(dd, 1H)、7.98(m, 1H)、7.55(dd, 1H)、5.47(s, 2H)、4.93(d, 2H)、4.65(d, 2H)、3.71(s, 1H)、3.62(s, 3H)、2.48(m, 1H)、2.45(s, 3H)、2.28(s, 3H)、1.05(d, 6H)。

実施例11

化合物77

【化53】



【0149】

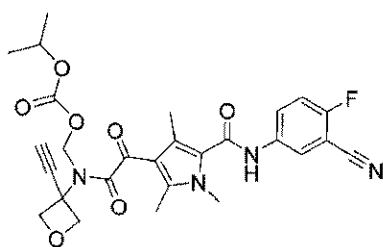
[[2-[5-[(3-シアノ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]-1,2,4-トリメチルピロール-3-イル]-2-オキソアセチル]-(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]メチル2,2-ジメチルプロパノエートを、クロロメチルイソブチレートの代わりに塩化ピバロイルを用いて、実施例10に記載されるように合成した。化合物77(800mg、74.6%)をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中5~25%酢酸エチル)によって単離し、続いて酢酸エチル：ヘキサンから晶析させた。LC-MS:(ES, m/z):537[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆), δ10.6(bs, 1H)、8.21(dd, 1H)、7.97(m, 1H)、7.55(dd, 1H)、5.46(s, 2H)、4.93(d, 2H)、4.66(d, 2H)、3.73(s, 1H)、3.62(s, 3H)、2.45(s, 3H)、2.28(s, 3H)、1.07(s, 9H)。

10

実施例12

化合物78

【化54】



20

【0150】

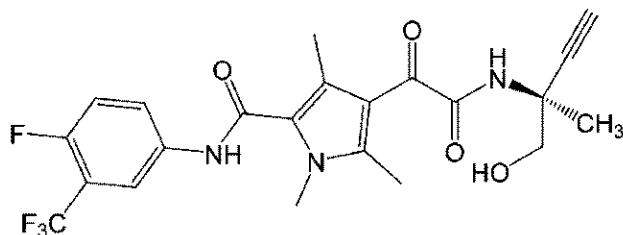
[[2-[5-[(3-シアノ-4-フルオロフェニル)カルバモイル]-1,2,4-トリメチルピロール-3-イル]-2-オキソアセチル]-(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]メチルイソプロピルカルボネートを、クロロメチルイソブチレートの代わりにクロロメチルイソプロピルカルボネートを用いて、実施例10に記載されるように合成した。化合物78(770mg、71.6%)をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中5~30%酢酸エチル)によって単離し、続いて酢酸エチル：ヘキサンから晶析させた。LC-MS:(ES, m/z):539[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆), δ10.6(bs, 1H)、8.22(dd, 1H)、7.98(m, 1H)、7.56(dd, 1H)、5.49(s, 2H)、4.92(d, 2H)、4.71(m, 1H)、4.65(d, 2H)、3.71(s, 1H)、3.62(s, 3H)、2.44(s, 3H)、2.27(s, 3H)、1.20(d, 6H)。

30

実施例13

化合物66B

【化55】



40

【0151】

90%ヒドロキシアセトン(16.59g)及び4-ジメチルアミノピリジン(1.37g、0.05当量)を反応器内で合わせ、ジクロロメタン(100mL)で希釈した。tert-ブチルジフェニルシリルクロリド(63.40g、1.03当量)を添加し、次いでジクロロメタン(230mL)でリンスした。溶液を室温の水浴によって冷却し、

50

トリエチルアミン（36 mL、1.15当量）を1分かけて添加しながら撹拌した。3分後、固体は沈殿し始めた。18時間後、混合物を濃縮し、ヘキサン（350 mL）及び水（200 mL）を添加した。水相を分液漏斗によって除去した。有機相を水（2×150 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、1-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）プロパン-2-オン（72.62 g）を得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）：δ 7.70（4H, d）、7.47（6H, m）、4.20（2H, s）、2.22（3H, s）、1.13（9H, s）。

【0152】

（R）-（+）-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド（18.47 g、1.0当量）、1-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）プロパン-2-オン（47.62 g、1.0当量）、及びトルエン（500 mL）をAr下の反応器内で混合した。チタニウムテトライソプロパノアート（75.8 g、1.75当量）を加え、次いで混合物をトルエン（400 mL）でリンスした。溶液を100℃で23時間加熱した。室温まで冷却した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）を添加し、混合物を2分間撹拌した。得られたスラリーをCeliteを通して濾過し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を褐色液体まで濃縮し、これを酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物であるスルフィンイミンを赤色油として得た（13.8 g）。生成物をトルエン（90 mL）に溶解させた後、反応フラスコの上の添加漏斗に乗せた。反応フラスコにトリメチルシリルアセチレン（9.78 g、3.0当量）及びトルエン（230 mL）を入れた。Ar雰囲気確立し、混合物を撹拌し、ドライアイス-アセトン浴で冷却した。ヘキサン中2.5 M n-ブチルリチウム（33.1 mL、2.5当量）を、-61℃の内部温度未満で添加した。1時間10分撹拌した後、スルフィンイミン溶液を1時間かけて添加し、この間内部温度を-67℃未満に維持した。混合物を1.5時間撹拌した後、冷却浴から外した。室温水浴への浸漬により反応物が0℃に加温されたときに、混合物は、周囲の空気的作用により-20℃までゆっくりと加温される。水（20 mL）を添加し、混合物を2分間撹拌した。続いて、混合物を、Celiteを通して濾過した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮すると、褐色油（16.8 g）が得られ、これを、ジクロロメタン-酢酸エチル勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、（R）-N-（（S）-1-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-2-メチル-4-（トリメチルシリル）ブタ-3-イン-2-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（6.00 g）を橙色油として得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）：δ 7.75（4H, m）、7.45（6H, m）、3.90（1H, s）、3.80（1H, d）、3.60（1H, d）、1.50（3H, s）、1.25（9H, s）、1.10（9H, s）、0.20（9H, s）。

【0153】

（R）-N-（（S）-1-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-2-メチル-4-（トリメチルシリル）ブタ-3-イン-2-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（6.00 g、1.0当量）を、1,4-ジオキサン（70 mL）、続いて1,4-ジオキサン中4 M HCl（12 mL）（4.1当量）に溶解した。この溶液を1時間撹拌した後、濃縮した。トルエン（75 mL）を添加し、溶液を濃縮した。濃縮物に、2-（5-（（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバモイル）-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル）-2-オキソ酢酸（4.50 g、1.0当量）、HATU（6.47 g、1.46当量）、N,N-ジメチルホルムアミド（250 mL）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（17.8 mL、9.0当量）を加えた。この溶液を21時間撹拌した後、濃縮した。酢酸エチル（250 mL）を添加した。得られた溶液を水（100 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ジクロロメタン（60 mL）と混合した。スラリーを濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（7.58 g）を黄色発泡体として得た。¹H N

MR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.90 (1H, m)、7.77 (5H, m)、7.63 (1H, s)、7.43 (6H, m)、7.25 (2H, m)、3.91 (1H, d)、3.85 (1H, d)、3.71 (3H, s)、2.41 (6H, s)、1.71 (3H, s)、1.12 (9H, s)、0.20 (9H, s)。LC-MS : (ES, m/z) : 778 [M+1]。

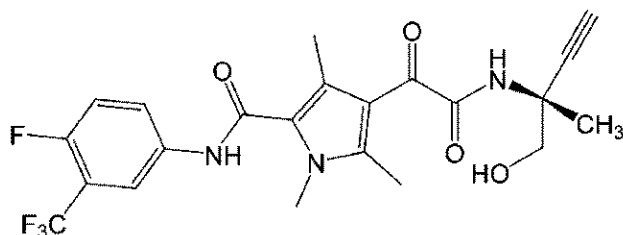
【0154】

出発物質 (7.58 g) を THF (75 mL) に溶解し、THF 中 1.0 M フッ化テトラブチルアンモニウム (24 mL、2.5 当量) を添加した。この溶液を 2 時間攪拌した後、濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (100 mL) に溶解した。得られた溶液を水 (3 × 50 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して黄色油を得た (7.3 g)。この油を、酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して黄色発泡体 (4.11 g) を得て、これを DMF (30 mL) に溶解した。ゆっくりと水 (30 mL) を添加しながら混合物を攪拌した。白色固体の結晶化は 3 分後に開始した。現れたスラリーの攪拌を 1 時間継続した後、氷浴中で 0.5 時間冷却した。スラリーを濾過し、2 : 1 の水 : DMF (10 mL)、続いて水 (20 mL) で洗浄した。濾過ケーキを 65 °C の真空下で乾燥させ、(S)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-((1-ヒドロキシ-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (3.46 g) を白色粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 10.50 (1H, s)、8.47 (1H, s)、8.22 (1H, m)、7.99 (1H, m)、7.51 (1H, t)、5.20 (1H, t)、3.70 (1H, m)、3.60 (3H, s)、3.58 (1H, m)、3.21 (1H, s)、2.42 (3H, s)、2.30 (3H, s)、1.51 (3H, s)。LC-MS : (ES, m/z) : 468 [M+1]。α_D²⁰ 20.6 °C (c = 1.03, MeOH)。

実施例 14

化合物 66A

【化56】



【0155】

(S)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィニド (4.82 g、1.0 当量)、1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-オン (12.43 g、1.0 当量)、及びトルエン (310 mL) を Ar 下の反応器内で混合した。チタンテトライソプロポアート (13.57 g、1.20 当量) を加え、次いで残渣をトルエン (400 mL) でリンスした。得られた溶液を 100 °C で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (13 mL) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。得られたスラリーを Celite を通して濾過し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濃縮して褐色液体 (16.5 g) を得、これを酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物であるスルフィニド (6.07 g) を橙色油として得た。この油をトルエン (50 mL) に溶解させ、反応フラスコの上の添加漏斗に乗せた。反応フラスコにトリメチルシリルアセチレン (4.30 g、3.0 当量) 及びトルエン (195 mL) を入れ、アルゴン雰囲気確立した。混合物を攪拌し、ドライアイス-アセトン浴で冷却した。ヘキサン中 2.5 M n-ブチルリチウム (14.6 mL、2.5 当量) を、-63 °C の内部温度未満で添加した。

1時間10分撈拌した後、溶液を -20°C に2分間温めた。混合物を -67°C 未満に冷却しながら、スルフィンイミン溶液を14分かけて添加した。混合物を、 $-73\sim(-67)^{\circ}\text{C}$ で1時間撈拌した後、冷却浴から外した。室温水浴への浸漬を用いて反応物が 0°C に加温されたときに、内容物が周囲の空気の作用により -40°C までゆっくりと加温される。水(10mL)を添加した。混合物を5分間撈拌した後、Celiteを通して濾過した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、橙色油(7.55g)を得て、これを順相シリカゲルクロマトグラフィー及び酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いて部分的に精製し、橙色油(4.10g)を得た。この油を、順相シリカゲルクロマトグラフィー及び酢酸エチル-ジクロロメタン勾配を用いて更に精製し、(S)-N-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチル-4-(トリメチルシリル)ブター3-イン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.93g)を黄色油として得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.75 (4H, m)、7.45 (6H, m)、3.90 (1H, s)、3.80 (1H, d)、3.60 (1H, d)、1.50 (3H, s)、1.25 (9H, s)、1.10 (9H, s)、0.20 (9H, s)。

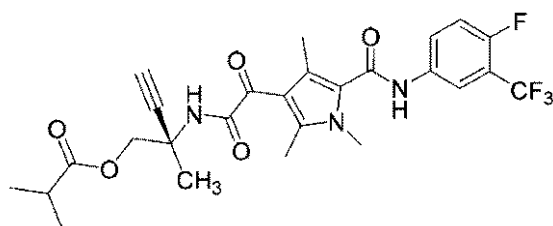
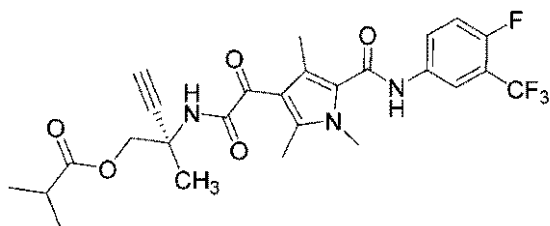
【0156】

(S)-N-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチル-4-(トリメチルシリル)ブター3-イン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.93g、1.0当量)を1, 4-ジオキサン(40mL)で希釈した後、1, 4-ジオキサン中4M塩化水素(4mL、4.3当量)を加えた。この溶液を3時間撈拌した後、濃縮した。濃縮物に、2-(5-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1, 2, 4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸(1.21g、0.83当量)、HATU(1.79g、1.25当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(75mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.2mL、6.42当量)を加えた。この溶液を16時間撈拌した後、濃縮した。酢酸エチル(75mL)を添加した。溶液を水(30mL)及びブライン(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、赤色固体(5.6g)まで濃縮し、これを酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物であるアミドを黄色発泡体として得た(2.57g)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.90 (1H, m)、7.77 (5H, m)、7.63 (1H, s)、7.43 (6H, m)、7.25 (2H, m)、3.91 (1H, d)、3.85 (1H, d)、3.71 (3H, s)、2.41 (6H, s)、1.71 (3H, s)、1.12 (9H, s)、0.20 (9H, s)。LC-MS: (ES, m/z): 778 [M+1]。

【0157】

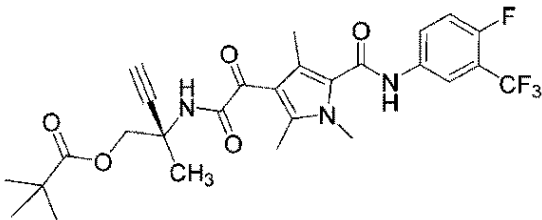
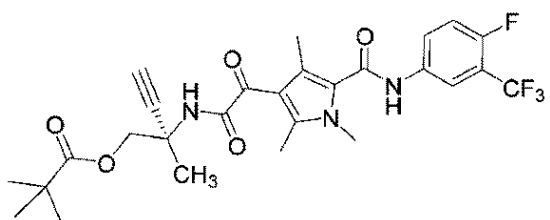
出発物質(2.57g)をTHF(25mL)に溶解し、THF中1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウム(8.2mL、2.5当量)を添加した。この溶液を1.5時間撈拌した後、濃縮した。濃縮物を酢酸エチル(30mL)に溶解した。溶液を水(3×20mL)、次いでブライン(15mL)で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、黄色油(2.6g)まで濃縮して、これをび酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、黄色ワックス(1.4g)を得た。このワックスをジクロロメタン(80mL)に溶解させた後、温めて全ての固体を溶解した。混合物を熱から外し、次いで溶液をゆっくりと冷却しながら撈拌した。1.5時間かけてスラリーが生じた。混合物を氷浴中で1時間冷却した後、濾過した。濾過ケーキを氷冷ジクロロメタンで洗浄した後、 60°C の真空下で乾燥させ、(R)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-(1-ヒドロキシー-2-メチルブター3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(0.90g)を白色粉末として得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 10.50 (1H, s)、8.47 (1H, s)、8.22 (1H, m)、7.99 (1H, m)、7.51 (1H, t)、5.20 (1H, t)、3

【化 5 7】



【 0 1 5 9 】

【化 5 8】



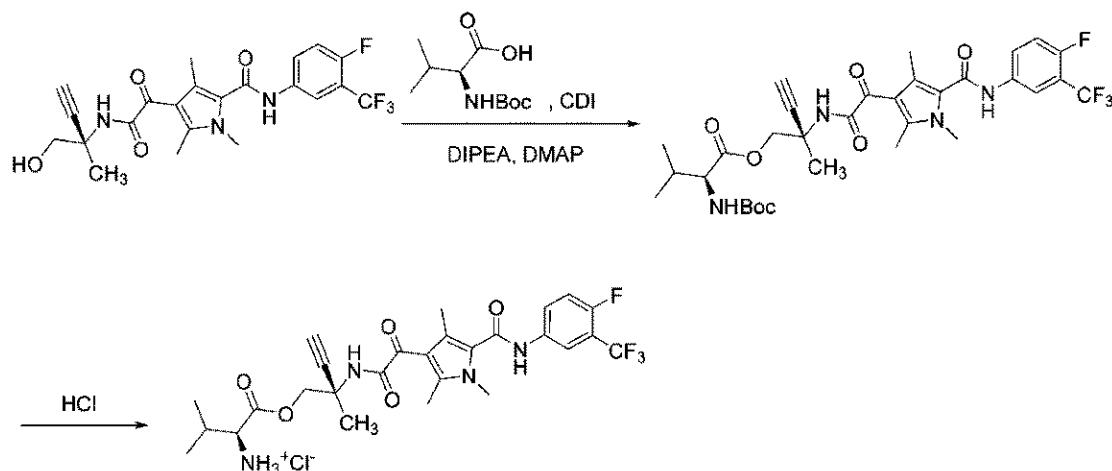
塩化イソブチリルの代わりに塩化ピバロイルを用いて、実施例 15 に記載の手順に従って、親アルコール (233 mg、0.5 mmol) から化合物 166a 及び 166b を合成した。166a (237 mg、86%)。LC-MS: (ES, m/z): 552.5 [M+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.91 (m, 1H)、7.

7.7 (m, 1H)、7.65 (br. s, 1H)、7.23 (dd, 1H)、7.16 (br. s, 1H)、7.44 (dd, 2H)、3.72 (s, 3H)、2.45 (s, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、1.75 (s, 3H)、1.26 (s, 9H)。166b LC-MS: (ES, m/z): 552.5 [M+H]。

実施例 17

化合物 167a 及び 167b

【化 59】



【0161】

アセトニトリル (3 mL) 中 Boc-L-バリン (214 mg、0.99 mmol) の攪拌溶液にカルボニルジイミダゾール (160 mg、0.99 mmol) を添加した。1 時間後、イミダゾリドの溶液を、(S)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-((1-ヒドロキシ-2-メチルブター-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (307 mg、0.66 mmol)、DIPEA (0.343 mL、1.97 mmol)、及び DMAP (16 mg、0.13 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に加えた。反応を室温で 1 時間進行させた後、水で反応をクエンチした。溶液を、酢酸イソプロピル及び 1 M リン酸二水素ナトリウム中に取り出した。有機相を分離し、重炭酸ナトリウムで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (20~50% 酢酸エチル-ヘキサン) により精製して、Boc 保護中間体を黄色がかった発泡体として得て、これを酢酸エチル (4 mL) に溶解した。溶液をジオキサン中 4 M 塩化水素溶液 (1.9 mL、7.6 mmol) で処理した。3.5 時間後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を MTBE (5 mL) でトリチュレートした。得られた固体を濾過により単離した。濾過ケーキを MTBE でリンスし、生成物 (370 mg、93%) を真空下で乾燥させた。LC-MS: (ES, m/z): 567.7 [M-HCl+H]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.58 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.45 (br. s, 3H)、8.23 (m, 1H)、7.98 (m, 1H)、7.53 (dd, 1H)、4.53 (dd, 2H)、3.53 (s, 3H)、3.48 (s, 1H)、2.43 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、1.60 (s, 3H)、1.03-0.93 (m, 7H)。

【0162】

(R)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-((1-ヒドロキシ-2-メチルブター-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミドを用いて、(S)-エナンチオマーについて記載したように (R)-エナンチオマーを得た。LC-MS: (ES, m/z): 567.7 [M-HCl+H]。

実施例 18

化合物 168a 及び 168b

10

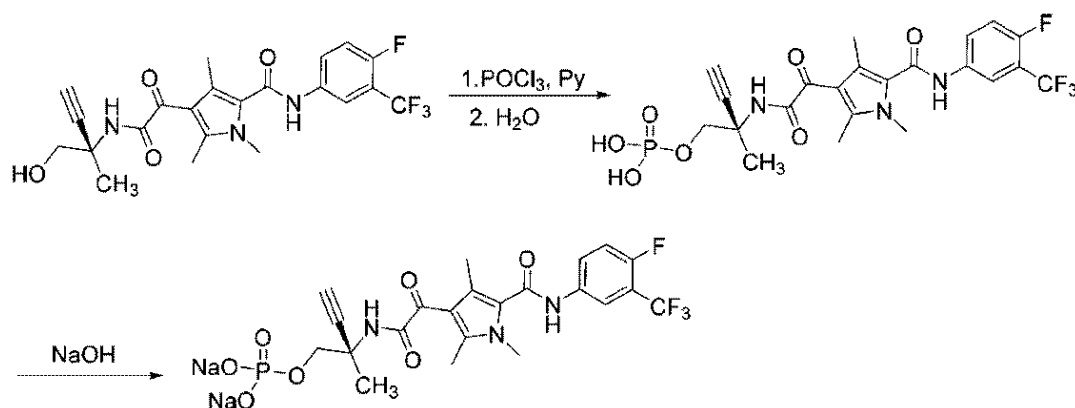
20

30

40

50

【化 60】



10

【0163】

THF (100 mL) 及びピリジン (2.44 mL、31 mmol) 中、(S)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-((1-ヒドロキシ-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (4.82 g、10.4 mmol) の 0℃ で攪拌した溶液に、オキシ塩化リン (2.88 mL、31 mmol) を加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、水 (30 mL) で反応をクエンチした。混合物を室温まで加温し、1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、溶液を水 (3×) で洗浄した。有機相を濃縮乾固させ、残渣をイソプロパノール (100 mL) に溶解した。NaOH 水溶液 (2 M) を、pH ~ 8.5 までゆっくり添加した (9.7 mL)。NaOH の添加により沈殿物が形成され、それを濾過により単離した。濾過ケーキをイソプロパノールでリンスし、真空中で乾燥させて、生成物 (5.19 g、83%) を得た。LC-MS: (ES, m/z): 548.1 [M-2Na+3H]。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ: 7.83 (m, H)、7.66 (m, 1H)、7.31 (dd, 1H)、3.91 (split dd, 2H)、3.54 (s, 3H)、2.80 (s, 1H)、2.40 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、1.61 (s, 3H)。³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ: 4.08 (s)。

20

30

【0164】

(R)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-((1-ヒドロキシ-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミドを用いて、(S)-エナンチオマーについて記載したように (R)-エナンチオマーを得た。LC-MS: (ES, m/z): 548.1 [M-2Na+3H]。

実施例 19

【0165】

上記の実施例に記載されるものと同様の手順及び出発物質に従って、以下の化合物を製した。

40

50

【表 1 - 1】

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.21-8.15(m, 1H), 8.12(d, J=4.2Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.53(t, J=9.1Hz, 1H), 4.00-3.93(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.14(s, 1H)
4-[2-(アリアルミノ)-2-オキソアセチル]-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1-メチル-ピロール-2-カルボキサミド	7	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35(s, 1H), 8.96(t, J=6.0Hz, 1H), 8.18(dd, J=5.9, 2.7Hz, 1H), 8.11(d, J=4.3Hz, 1H), 7.96(m, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 5.85(m, 1H), 5.20-5.06(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.83(d, J=5.6Hz, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	8	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56-10.50(m, 1H), 9.09(d, J=5.6Hz, 1H), 8.20(m, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.03-7.91(m, 1H), 7.55(t, J=9.2Hz, 1H), 3.96(m, J=5.9, 2.5Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.14(t, J=2.5Hz, 1H), 2.40(s, 3H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	9	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67(s, 1H), 9.21(t, J=5.7Hz, 1H), 8.20(m, 1H), 8.02-7.91(m, 1H), 7.56(t, J=9.1Hz, 1H), 4.01(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.19(t, J=2.5Hz, 1H), 2.29(s, 3H)
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	10	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76(s, 1H), 9.24(t, J=5.8Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.22(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.57(t, J=9.1Hz, 1H), 3.98(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.17(t, J=2.5Hz, 1H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-(1,1-ジメチルプロパ-2-イニルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	11	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.22(m, 1H), 7.98(m, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 3.20(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.57(s, 6H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	12	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57(s, 1H), 9.30(t, J=5.6Hz, 1H), 8.17(m, 1H), 7.96(m, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 4.02(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.21(t, J=2.5Hz, 1H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1,5-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	13	¹ H NMR(300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.12(dd, J=5.7, 2.7Hz, 1H), 7.88(m, 1H), 7.34(t, J=9.0Hz, 1H), 4.09(d, J=2.6Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 2.65(t, J=2.6Hz, 1H), 2.53(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチルシクロプロピル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	14	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97(m, 1H), 7.54(t, J=9.2Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.06(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.21-1.10(m, 2H), 1.10-1.00(m, 2H)

10

20

30

40

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチルシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	15	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.46-2.37 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (m, 2H)
5-ブロモ-3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	16	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.31 (t, J=4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20 (s, 1H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-メチルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	17a	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (d, J=2.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-メチルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	17b	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (d, J=2.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H)
4-[2-(アリルアミノ)-2-オキソアセチル]-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1, 5-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	18	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.88 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.97-5.81 (m, 1H), 5.31-5.09 (m, 2H), 3.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
5-ブロモ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	20	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=5.6, 2.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (t, J=2.6 Hz, 1H)
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 5-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	21	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.20 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=5.6, 2.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (t, J=2.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-(3-シクロプロピルプロパ-2-イニルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	22	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.05 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=5.6, 2.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.83-0.65 (m, 2H), 0.64-0.49 (m, 2H)

10

20

30

40

【表 1 - 3】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-シクロプロピルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	23a	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53(s, 1H), 9.30(d, J=8.2Hz, 1H), 8.21(dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97(ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 4.35(td, J=7.9, 2.4Hz, 1H), 3.24(d, J=2.3Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.25-1.15(m, 1H), 0.69-0.14(m, 4H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	25	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58(s, 1H), 9.28(t, J=5.7Hz, 1H), 8.22(m, 1H), 8.09-7.97(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 4.02(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.18(t, J=2.5Hz, 1H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(1S)-1-(メキシメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	28a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.21(d, J=8.3Hz, 1H), 8.22(m, 1H), 7.98(m, 1H), 7.55(m, 1H), 4.91-4.78(m, 1H), 3.61-3.54(m, 5H), 3.36(m, 3H), 2.52(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.26(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[[(1R)-1-(メキシメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	28b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.21(d, J=8.3Hz, 1H), 8.22(m, 1H), 7.98(m, 1H), 7.55(m, 1H), 4.91-4.78(m, 1H), 3.61(m, 3H), 3.54(m, 2H), 3.36(m, 3H), 2.52(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.26(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[3-(1H-トリアゾール-4-イル)オキセタン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	29	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 15.01(s, 1H), 10.52(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.21(t, J=8.4Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.55(t, J=9.0Hz, 1H), 4.92(s, 4H), 3.59(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.20(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-tert-ブチルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	30b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.03(d, J=9.3Hz, 1H), 8.22(dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.95-8.01(m, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 4.53(dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 3.26(d, J=2.4Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.00(s, 9H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[3-ビニルオキセタン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	33	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.20(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.96(ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.53(t, J=9.1Hz, 1H), 6.28(dd, J=17.2, 10.5Hz, 1H), 5.31(dd, J=17.3, 1.1Hz, 1H), 5.20(dd, J=10.5, 1.0Hz, 1H), 4.71(d, J=6.6Hz, 2H), 4.57(d, J=6.6Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 3H)

10

20

30

40

【表 1 - 4】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
4-[2-[(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソ-アセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	34	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51(s, 1H)、9.74(s, 1H)、8.20(d, J=6.6, 2.6Hz, 1H)、7.99-7.90(m, 1H)、7.50(t, J=9.8Hz, 1H)、4.72(d, J=6.6Hz, 4H)、3.65(s, 1H)、3.59(s, 3H)、2.41(s, 3H)、2.25(s, 3H)
4-[2-(1, 1-ジメチルプロパ-2-イニルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	35	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H)、8.77(s, 1H)、8.22(d, J=6.7, 2.6Hz, 1H)、7.98(dd, J=9.0, 4.3Hz, 1H)、7.53(t, J=9.8Hz, 1H)、3.60(s, 3H)、3.22(s, 1H)、2.44(s, 3H)、2.28(s, 3H)、1.57(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[(1R)-1-(トリフルオロメチル)アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	36b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57(s, 1H)、9.66(d, J=9.1Hz, 1H)、8.22(dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H)、7.95-8.01(m, 1H)、7.55(t, J=9.1Hz, 1H)、5.86-5.98(m, 1H)、5.65(d, J=17.1Hz, 1H)、5.51(d, J=10.4Hz, 1H)、5.30(q, J=8.0Hz, 1H)、2.41(s, 3H)、2.23(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[(1S)-1-(トリフルオロメチル)アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	36a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57(s, 1H)、9.66(d, J=9.1Hz, 1H)、8.22(dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H)、7.95-8.01(m, 1H)、7.55(t, J=9.1Hz, 1H)、5.86-5.98(m, 1H)、5.65(d, J=17.1Hz, 1H)、5.51(d, J=10.4Hz, 1H)、5.30(q, J=8.0Hz, 1H)、2.41(s, 3H)、2.23(s, 3H)
4-[2-[(1-エチニル-3, 3-ジフルオロ-シクロブチル)アミノ]-2-オキソ-アセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	37	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53(s, 1H)、9.62(s, 1H)、8.22(d, J=6.7, 2.6Hz, 1H)、7.97(dt, J=8.1, 3.8Hz, 1H)、7.54(d, J=9.9Hz, 1H)、3.61(s, 3H)、3.53(s, 1H)、3.13(t, J=12.1Hz, 4H)、2.43(s, 3H)、2.27(s, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[(1R)-1-シクロプロピルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	38a	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H)、9.30(d, J=8.2Hz, 1H)、8.20(dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H)、7.98-7.90(m, 1H)、7.50(t, J=9.8Hz, 1H)、4.33(td, J=7.9, 2.4Hz, 1H)、3.58(s, 3H)、3.24(d, J=2.4Hz, 1H)、2.41(s, 3H)、2.25(s, 3H)、1.18(dt, J=8.0, 6.5Hz, 1H)、0.51(dddd, J=12.7, 7.0, 4.8, 3.2Hz, 2H)、0.45-0.38(m, 1H)、0.37-0.30(m, 1H)

10

20

30

40

【表 1 - 5】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-シクロプロピルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	38b	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 9.30(d, J=8.2Hz, 1H), 8.20(dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.94(dt, J=7.6, 3.5Hz, 1H), 7.50(t, J=9.8Hz, 1H), 4.33(td, J=7.9, 2.4Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 3.24(d, J=2.3Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.18(dtd, J=12.7, 7.9, 4.6Hz, 1H), 0.56-0.46(m, 2H), 0.42(ddd, J=10.8, 5.6, 3.1Hz, 1H), 0.34(ddd, J=10.7, 4.9, 2.3Hz, 1H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチニル-3, 3-ジフルオロ-シクロプロチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	39	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.19(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.95(ddd, J=9.3, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.52(s, 1H), 3.12(t, J=12.0Hz, 4H), 2.29(s, 3H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3-エチニルオキシタン-3-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	40	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97(ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.57(t, J=9.1Hz, 1H), 4.75(d, J=1.4Hz, 4H), 3.70(s, 3H), 3.68(s, 1H), 2.32(s, 3H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3-ジメチル-4-[2-オキソ-2-[(3-ビニルオキシタン-3-イル)アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	41	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.22(d, J=5.8, 2.6Hz, 1H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.57(t, J=9.1Hz, 1H), 6.31(dd, J=17.2, 10.5Hz, 1H), 5.38-5.17(m, 2H), 4.77(d, J=6.6Hz, 2H), 4.60(d, J=6.6Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 2.33(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-(トリフルオロメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	42a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58(s, 1H), 10.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.95(m, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 5.99-5.58(m, 1H), 3.81(d, J=2.5Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.24(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-(トリフルオロメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	42b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58(s, 1H), 10.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.95(m, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 5.99-5.58(m, 1H), 3.81(d, J=2.5Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.24(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[3-(2-シクロプロピルエチニル)オキシタン-3-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	43	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.24-8.21(m, 1H), 8.00-7.95(m, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 4.69(s, 4H), 3.60(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.42-1.33(m, 1H), 0.84-0.80(m, 2H), 0.62-0.59(m, 2H)

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3,3-ジフルオロ-1-ビニルシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	44	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.6Hz, 1H), 8.04-7.90(m, 1H), 7.57(t, J=9.2Hz, 1H), 6.12(dd, J=17.2, 10.4Hz, 1H), 5.34-5.01(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.00(dt, J=18.0, 13.1Hz, 4H), 2.31(s, 3H)
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3-エチルオキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,5-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	45	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.77(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.22(d, J=5.7, 2.7Hz, 1H), 8.05-7.91(m, 1H), 7.56(t, J=9.2Hz, 1H), 4.74(s, 4H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 1H), 2.48(s, 3H)
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-4-[2-オキソ-2-[(3-ビニルオキセタン-3-イル)アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	46	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 6.29(dd, J=17.3, 10.5Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 2.47(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[(3-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)オキセタン-3-イル)アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	47	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59(s, 1H), 8.22(dd, J=5.6, 2.8Hz, 1H), 8.00-7.96(m, 1H), 7.56(t, J=8.8Hz, 1H), 6.37-6.31(m, 1H), 4.80-4.76(m, 4H), 3.63(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.20(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[(3-(3-メチルブタ-1-イニル)オキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	48	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.22(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.00-7.94(m, 1H), 7.55(t, J=9.2Hz, 1H), 4.70(s, 4H), 3.61(s, 3H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.13(d, J=6.9Hz, 6H)
4-[2-[(1-エチル-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	49	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.22(d, J=6.5, 2.6Hz, 1H), 7.97(dt, J=7.9, 3.8Hz, 1H), 7.52(t, J=9.8Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.60(s, 3H), 3.26(s, 1H), 2.78(ddd, J=9.5, 6.9, 2.8Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.17(t, J=10.0Hz, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[(3-プロパ-1-イニルオキセタン-3-イル)アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	50	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.21(d, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.55(t, J=9.2Hz, 1H), 4.70(s, 4H), 3.60(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.86(s, 3H)

10

20

30

40

【表 1 - 7】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3,3-ジフルオロ-1-ビニル-シクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,5-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	51	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.20 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.09 (dd, J=17.2, 10.4Hz, 1H), 5.23 (dd, J=17.1, 0.9Hz, 1H), 5.13 (dd, J=10.5, 0.9Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.97 (dq, J=46.6, 13.5Hz, 4H), 2.46 (s, 3H)
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチニル-3,3-ジフルオロ-シクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,5-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	52	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.14 (t, J=12.1Hz, 4H), 2.47 (s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3,3-ジフルオロ-1-ビニル-シクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	53	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.20 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.53 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.09 (dd, J=17.2, 10.5Hz, 1H), 5.25 (dd, J=17.2, 0.9Hz, 1H), 5.13 (dd, J=10.4, 0.9Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]-3-フルオロ-1,5-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	55	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=9.3, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.78 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチニル-3,3-ジフルオロ-シクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-3-フルオロ-1,5-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	56	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.17 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[1R)-1-(オキセタン-3-イル)プロパ-2-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	57	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.27 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.96 (td, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 4.63 (dd, J=9.5, 7.8, 6.3Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.36 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 1 - 8】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1S)-1-(オキセタン-3-イル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	58	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.27 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.05-7.87 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.3Hz, 1H), 4.36 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
5-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチル-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	59	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.8Hz, 1H), 7.57 (t, J=9.1Hz, 1H), 5.34 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.3Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.84 (s, 2.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 2H)
3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチル-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 5-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	60	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.23 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.56 (t, J=9.1Hz, 1H), 5.32 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.83 (s, 2.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1R)-1-(2-ヒドロキシエチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	61a	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.77 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.63 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (q, J=5.9Hz, 2H), 3.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (q, J=6.6Hz, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1S)-1-(2-ヒドロキシエチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	61b	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J=9.3, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.77 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.63 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.25 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[3-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフルオロプロパ-1-イニル)シクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	62	¹ H NMR (300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16 (dd, J=5.7, 2.7Hz, 1H), 7.93 (ddd, J=9.2, 4.7, 2.8Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.37 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (td, J=6.9, 3.5Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 5H)

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	63a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03 C 7.91(m, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 5.17(t, J=6.0Hz, 1H), 3.94(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 3.68 C 3.58(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.20(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.41 C 1.31(m, 1H), 0.70-0.60(m, 1H), 0.50 C 0.41(m, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	63b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03 C 7.91(m, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 5.17(t, J=6.0Hz, 1H), 3.94(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 3.68 C 3.58(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.20(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.41 C 1.31(m, 1H), 0.70-0.60(m, 1H), 0.50 C 0.41(m, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルプロパン-2-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	64a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.6Hz, 1H), 8.02-7.91(m, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 5.18(t, J=6.1Hz, 1H), 3.69(dd, J=10.7, 6.3Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.57-3.50(m, 1H), 3.21(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.50(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチルプロパン-2-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	64b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.21(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.05-7.90(m, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 5.18(t, J=6.1Hz, 1H), 3.69(dd, J=10.6, 6.3Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.57-3.52(m, 1H), 3.21(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.50(s, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	65a	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.23(d, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.93(m, 1H), 7.53(t, J=9.8Hz, 1H), 5.18(t, J=6.1Hz, 1H), 3.95(dd, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 3.65-3.55(m, 4H), 3.21(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.37(ddd, J=13.6, 8.0, 5.4Hz, 1H), 0.64(q, J=4.8Hz, 1H), 0.46(ddd, J=9.0, 6.4, 3.2Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 1 - 10】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	65b	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.23(d, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.93(m, 1H), 7.53(t, J=9.8Hz, 1H), 5.18(t, J=6.1Hz, 1H), 3.95(d, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 3.65-3.55(m, 4H), 3.21(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.37(ddd, J=13.6, 8.0, 5.4Hz, 1H), 0.64(q, J=4.8Hz, 1H), 0.46(ddd, J=9.0, 6.4, 3.2Hz, 3H)
N-(3-ブromo-2-フルオロ-4-ピリジル)-4-[2-[(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	67	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.19(d, J=5.5Hz, 1H), 7.96(d, J=5.5Hz, 1H), 4.79-4.69(m, 4H), 3.67(d, J=2.7Hz, 4H), 2.43(d, J=5.9Hz, 6H)
N-(3-ブromo-2-フルオロ-4-ピリジル)-4-[2-[(1-エチニル-3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	68	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97(s, 1H), 9.64(s, 1H), 8.19(dd, J=5.6, 2.3Hz, 1H), 7.95(dd, J=5.5, 2.3Hz, 1H), 3.67(d, J=2.3Hz, 3H), 3.54(d, J=2.3Hz, 1H), 3.14(t, J=12.3Hz, 4H), 2.42(d, J=7.3, 2.4Hz, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	69a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 8.21(dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.01-7.91(m, 1H), 7.52(t, J=9.8Hz, 1H), 6.01(dd, J=17.5, 10.8Hz, 1H), 5.22-5.04(m, 2H), 4.95(t, J=5.9Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.56-3.51(m, 1H), 3.46(dd, J=10.8, 5.9Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.39(s, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	69b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 8.21(dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.00-7.91(m, 1H), 7.52(t, J=9.8Hz, 1H), 6.01(dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.22-5.03(m, 2H), 4.95(t, J=5.9Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.55-3.42(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.39(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	70	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.02(dd, J=2.7, 5.4Hz, 1H), 7.76-7.61(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.20(t, J=8.6Hz, 1H), 7.00-6.92(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.34(d, J=8.3Hz, 6H), 1.78(s, 6H), 1.25(s, 1H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	71a	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.02(dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.39-4.34(m, 1H), 4.15-4.12(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.71-3.68(m, 1H), 2.72(s, 1H), 2.40(d, J=7.2Hz, 6H)

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	71b	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.02(dd, J=5.2, 2.4Hz, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.36(d, J=12.4Hz, 1H), 4.16(d, J=12.8Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.37-3.68(m, 1H), 2.74(s, 1H), 2.40(d, J=7.2Hz, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	72a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51(s, 1H), 8.25-8.19(m, 1H), 8.15(s, 1H), 7.98(dddd, J=9.2, 4.8, 2.7, 1.5Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 6.02(dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.22-5.06(m, 2H), 4.95(t, J=5.8Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.57-3.43(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.39(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	72b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51(s, 1H), 8.25-8.11(m, 2H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 6.02(dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.23-5.05(m, 2H), 4.95(t, J=5.9Hz, 1H), 3.65-3.41(m, 5H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.39(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	74a	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ 8.04(dd, J=5.4, 2.7Hz, 1H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.25(dd, J=12.0, 3.6Hz, 1H), 6.03(dd, J=17.4, 10.8Hz, 1H), 5.62 C 5.55(m, 2H), 4.47(s, 1H), 4.23(d, J=12.6Hz, 1H), 3.96(d, J=13.2Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 2.43(d, J=6.6Hz, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	74b	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.02(dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.23(dd, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 6.00(dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.59 C 5.53(m, 2H), 4.46(t, J=7.6Hz, 1H), 4.21(dd, J=12.8, 8.4Hz, 1H), 3.94(dd, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.41(d, J=8.8Hz, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	75a	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.88(dd, J=6.0, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.51(d, J=6.4Hz, 2H), 7.24(t, J=9.2Hz, 1H), 4.38(d, J=12.4Hz, 1H), 4.15(d, J=11.6Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.71(s, 1H), 2.41(d, J=3.6Hz, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	75b	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.88(dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.50(d, J=5.2Hz, 2H), 7.21(t, J=9.6Hz, 1H), 4.37(d, J=12.4Hz, 1H), 4.15(d, J=12.4Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.71(s, 1H), 2.40(d, J=4.8Hz, 6H)

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-4-[2-[[3-(3-ヒドロキシプロパ-1-イニル)オキセタン-3-イル]アミノ]-2-オキソ-アセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	76	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.22(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 5.26(t, J=5.9Hz, 1H), 4.74(s, 4H), 4.14(d, J=5.9Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.28(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-メチル-1-(トリフルオロメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	79a	¹ H NMR(300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16(dd, J=5.6, 2.7Hz, 1H), 7.94(ddd, J=9.2, 4.8, 2.8Hz, 1H), 7.39(t, J=9.0Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.24(s, 1H), 2.51(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.90(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-メチル-1-(トリフルオロメチル)プロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	79b	¹ H NMR(300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16(dd, J=5.7, 2.7Hz, 1H), 7.94(ddd, J=9.2, 4.7, 2.7Hz, 1H), 7.39(t, J=9.0Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.24(s, 1H), 2.51(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.90(s, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	80a	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.88(dd, J=6.0, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.22(t, J=9.2Hz, 1H), 6.01(dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.60 C 5.54(m, 2H), 4.23(d, J=12.8Hz, 1H), 3.96(d, J=12.8Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 2.43(d, J=3.6Hz, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)アリル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	80b	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.98(dd, J=6.0, 2.8Hz, 1H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.22(t, J=9.2Hz, 1H), 6.01(dd, J=17.2, 10.8Hz, 1H), 5.60 C 5.54(m, 2H), 4.23(d, J=12.8Hz, 1H), 3.95(d, J=13.2Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.42(d, J=4.8Hz, 6H)
5-クロロ-N-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]-4-[2-[(1-エチニル-3, 3-ジフルオロ-シクロブチル)アミノ]-2-オキソ-アセチル]-1, 3-ジメチル-ピロール-2-カルボキサミド	81	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.20-8.01(m, 1H), 7.83(s, 1H), 7.48-7.07(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.54(s, 1H), 3.15(t, J=11.9Hz, 4H), 2.31(s, 3H)
N-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]-4-[2-[(1-エチニル-3, 3-ジフルオロ-シクロブチル)アミノ]-2-オキソ-アセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	82	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45(s, 1H), 9.62(s, 1H), 8.08(d, J=6.4, 2.6Hz, 1H), 7.88-7.79(m, 1H), 7.41-7.09(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.53(s, 1H), 3.20-3.05(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.26(s, 3H)
N-(2-ブロモ-3-フルオロ-4-ピリジル)-4-[2-[(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソ-アセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	83	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.19(d, J=5.3Hz, 1H), 8.05(t, J=5.4Hz, 1H), 4.73(q, J=6.6Hz, 4H), 3.66(s, 1H), 3.63(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.30(s, 3H)

10

20

30

40

【表 1 - 13】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(2-ブロモ-3-フルオロ-4-ピリジル)-4-[2-[(1-エチニル-3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	84	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.62(s, 1H), 8.19(d, J=5.3Hz, 1H), 8.05(t, J=5.4Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 3.52(s, 1H), 3.12(t, J=12.2Hz, 4H), 2.42(s, 3H), 2.30(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[(1-メチル-1-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	85	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.22(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.69(d, J=3.3Hz, 1H), 7.62(d, J=3.3Hz, 1H), 7.55(t, J=9.2Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.74(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	91	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.51(d, J=4.0Hz, 1H), 8.20(dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.97(ddd, J=2.6, 4.9, 9.2Hz, 1H), 7.78(dt, J=1.8, 7.8Hz, 1H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.25(dd, J=5.3, 7.0Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.71-1.59(m, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(3-ピリジル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	92	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.66(d, J=2.3Hz, 1H), 8.42(dd, J=1.4, 4.7Hz, 1H), 8.19(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96(ddd, J=2.8, 4.8, 9.2Hz, 1H), 7.86-7.71(m, 1H), 7.53(t, J=9.1Hz, 1H), 7.35(ddd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.67(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(4-ピリジル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	93	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.58-8.42(m, 2H), 8.20(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 8.02-7.89(m, 1H), 7.53(t, J=9.1Hz, 1H), 7.44-7.30(m, 2H), 3.58(s, 3H), 2.39(s, 2H), 2.24(s, 3H), 1.63(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[3-[(3R)-3-ヒドロキシブター-1-イニル]オキセタン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	94a	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.14(t, J=2.8Hz, 1H), 7.93-7.89(m, 1H), 7.36(t, J=8.8Hz, 1H), 4.85-4.84(m, 4H), 4.54(q, J=6.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.40(d, J=6.8Hz, 3H)。
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[3-[(3S)-3-ヒドロキシブター-1-イニル]オキセタン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	94b	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.14(t, J=2.8Hz, 1H), 7.93-7.89(m, 1H), 7.36(t, J=8.8Hz, 1H), 4.85-4.84(m, 4H), 4.54(q, J=6.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.40(d, J=6.8Hz, 3H)。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1R)-1-メチル-1-(トリフルオロメチル)アрил]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	95a	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.22(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 6.32(dd, J=17.5, 10.9Hz, 1H), 5.80 C 5.28(m, 2H), 3.61(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.70(s, 3H)。
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(1S)-1-メチル-1-(トリフルオロメチル)アрил]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	95b	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.22(d, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98(ddd, J=9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 6.32(dd, J=17.5, 10.9Hz, 1H), 5.80 C 5.28(m, 2H), 3.61(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.70(s, 3H)。
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	96	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57(brs, 1H), 10.48(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96(ddd, J=2.8, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.53(br t, J=9.1Hz, 3H), 3.57(s, 3H), 2.35-2.32(m, 2H), 2.32-2.32(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.65(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	97	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57(brs, 1H), 10.46(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(dd, J=2.4, 6.4Hz, 1H), 8.01-7.90(m, 1H), 7.63-7.41(m, 3H), 3.57(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.66(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	98	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.20(d, J=2.6, 6.6Hz, 1H), 7.98-7.92(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.51(t, J=9.8Hz, 1H), 7.38(d, J=0.6Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.57(s, 3H), 2.36-2.33(m, 3H), 2.21(s, 3H), 1.63(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(2-ビリジル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	99	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.51(d, J=3.9Hz, 1H), 8.21(br d, J=3.9Hz, 1H), 7.99-7.92(m, 1H), 7.79(br d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.25(br d, J=1.9Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.67(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(3-ビリジル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	100	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.66(d, J=2.4Hz, 1H), 8.43(dd, J=1.4, 4.7Hz, 1H), 8.20(dd, J=2.6, 6.6Hz, 1H), 7.95(br dd, J=4.1, 7.6Hz, 1H), 7.80(td, J=1.9, 8.0Hz, 1H), 7.51(t, J=9.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.68(s, 6H)

10

20

30

40

【表 1 - 15】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(4-ピリジル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	101	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.57-8.45(m, 2H), 8.21(dd, J=2.5, 6.6Hz, 1H), 7.96(td, J=3.7, 8.5Hz, 1H), 7.52(t, J=9.8Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 3.59(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.64(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[3-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル]オキシタン-3-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	102	¹ H NMR(300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16(dd, J=5.6, 2.7Hz, 1H), 7.94(ddd, J=9.2, 4.7, 2.7Hz, 1H), 7.39(t, J=9.0Hz, 1H), 4.86(s, 4H), 3.69(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.01(t, J=2.8Hz, 2H), 0.97(t, J=2.8Hz, 2H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-チアゾール-2-イル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	103	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.21(d, J=2.2, 6.4Hz, 1H), 8.02-7.89(m, 1H), 7.68(d, J=3.3Hz, 1H), 7.61(d, J=3.3Hz, 1H), 7.51(t, J=9.8Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.74(s, 6H)
[[2-[5-[[3-シアノ-4-フルオロフェニル]カルバモイル]-1, 2, 4-トリメチルピロール-3-イル]-2-オキソアセチル]-(3-エチルオキシタン-3-イル)アミノ]メチル-(2S)-2-アミノ-3-メチルブタノアート	105	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60(s, 1H), 8.19(dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 7.99 C 7.91(m, 1H), 7.54(t, J=9.2Hz, 1H), 5.51 C 5.38(m, 2H), 4.91(dd, J=6.9, 5.2Hz, 2H), 4.64(dd, J=6.3, 2.7Hz, 2H), 3.65(d, J=50.3Hz, 4H), 3.09(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.80(dd, J=12.4, 6.1Hz, 1H), 0.83(d, J=6.8Hz, 3H), 0.74(d, J=6.8Hz, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[4-エチルテトラヒドロピラン-4-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	107	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.22(d, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.98(ddd, J=2.8, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.64(brs, 1H), 3.60(s, 4H), 3.43(s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.10(br d, J=14.4Hz, 2H), 1.96-1.83(m, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[1-エチルシクロペンチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	109	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.21(d, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.97(ddd, J=2.8, 4.8, 9.2Hz, 1H), 7.54(t, J=9.2Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 3.20(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.22-2.12(m, 2H), 2.06-1.94(m, 2H), 1.77-1.63(m, 4H)
4-[2-[[3, 3-ジフルオロ-1-(1-メチルチアゾール-4-イル)シクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	110	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.21(d, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 8.04-7.86(m, 2H), 7.53(t, J=9.8Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.59(s, 3H), 3.30-3.19(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.20(s, 3H)

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[1-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	131	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.22(d, J=2.4Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.52(s, 1H), 3.13(br t, J=11.9Hz, 4H), 2.42(s, 3H), 2.28-2.22(m, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-[[1-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	132	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 10.64-10.35(m, 1H), 7.88(dd, J=2.7, 6.1Hz, 1H), 7.76(td, J=3.5, 8.7Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.22(t, J=9.3Hz, 1H), 6.98(s, 2H), 3.72(s, 3H), 2.36(d, J=8.1Hz, 6H), 1.89(s, 6H)
N-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-[2-[[1-エチル-3, 3-ジフルオロシクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	133	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.22(d, J=2.4Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.52(s, 1H), 3.13(br t, J=11.9Hz, 4H), 2.42(s, 3H), 2.28-2.22(m, 3H)
N-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-4-[2-[[1-エチル-3, 3-ジフルオロシクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	134	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.87(d, J=2.5Hz, 1H), 7.58(d, J=8.6Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.35-7.29(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.22(br t, J=11.4Hz, 4H), 2.53(s, 1H), 2.40(d, J=11.9Hz, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[1-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	135	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.20(d, J=2.8, 5.8Hz, 1H), 7.97(ddd, J=2.7, 4.9, 9.2Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 3.69-3.62(m, 1H), 3.57(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.63(s, 6H), 1.01-0.95(m, 2H), 0.95-0.88(m, 2H)
4-[2-[[1-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	136	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(d, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.99-7.93(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.51(t, J=9.8Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 3.68-3.61(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.44-3.20(m, 58H), 2.34(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.63(s, 6H), 1.00-0.95(m, 2H), 0.94-0.88(m, 2H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(2-メチルピラゾール-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	137	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.04(dd, J=2.6, 5.4Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71(ddd, J=2.9, 4.3, 9.0Hz, 1H), 7.38(d, J=1.6Hz, 1H), 7.20(t, J=8.7Hz, 1H), 7.14-7.14(m, 1H), 7.12(s, 1H), 6.22(d, J=1.8Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.82(s, 6H), 1.59(s, 10H)

10

20

30

40

【表 1-17】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(2-メチルピラゾール-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	138	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.88(dd, J=2.6, 6.0Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.38(d, J=1.9Hz, 1H), 7.20(t, J=9.4Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.23(d, J=1.9Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.40-2.29(m, 6H), 1.83(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	139	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.37(s, 1H), 8.05(dd, J=2.8, 5.5Hz, 1H), 7.76-7.70(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.21(t, J=8.7Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.88(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-チアゾール-4-イル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	140	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 10.50(s, 1H), 9.01(d, J=1.9Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 8.20(dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.96(ddd, J=2.8, 4.9, 9.2Hz, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 7.47(d, J=1.9Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.07(s, 1H), 1.71(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-チアゾール-4-イル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	141	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48(s, 1H), 9.01(d, J=1.9Hz, 1H), 8.79(s, 1H), 8.21(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.95(td, J=3.6, 8.8Hz, 1H), 7.57-7.42(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.36-2.33(m, 3H), 2.21(s, 3H), 1.71(s, 6H)
4-[2-[[1-(2-シクロプロピル)トリアゾール-4-イル]-3, 3-ジフルオロ-シクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	142	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.88(dd, J=2.6, 6.0Hz, 1H), 7.77-7.69(m, 1H), 7.63-7.54(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.22(t, J=9.3Hz, 1H), 3.97(tt, J=3.8, 7.5Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.44-3.23(m, 4H), 2.38(d, J=8.9Hz, 6H), 1.38-1.29(m, 2H), 1.16-1.06(m, 2H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	143	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.29(s, 1H), 7.82(dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 7.66(td, J=3.5, 8.9Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.13(t, J=9.3Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 2.29(d, J=13.4Hz, 6H), 1.81(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-ピリミジン-5-イル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	144	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53(s, 1H), 9.17(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.85(s, 2H), 8.21(dd, J=2.8, 5.7Hz, 1H), 7.97(br dd, J=3.4, 8.8Hz, 1H), 7.55(t, J=9.1Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.71(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	145	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51(brs, 1H), 9.01(s, 1H), 8.49(d, J=2.9Hz, 1H), 8.21(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.97(ddd, J=2.7, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.72(dt, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 7.61-7.48(m, 2H), 3.59(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.66(s, 6H)

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
4-[2-[[1-(1-シクロプロピルトリアゾール-4-イル)-3,3-ジフルオロ-シクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	146	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.90(dd, J=2.5, 5.9Hz, 1H), 7.80(br dd, J=3.6, 9.0Hz, 1H), 7.73-7.62(m, 3H), 7.22(t, J=9.4Hz, 1H), 3.80-3.67(m, 4H), 3.44-3.21(m, 4H), 2.36(d, J=15.4Hz, 6H), 1.31-1.12(m, 4H)
4-[2-[[1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	147	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.49(d, J=2.9Hz, 1H), 8.21(dd, J=2.3, 6.4Hz, 1H), 8.02-7.88(m, 1H), 7.72(dt, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 7.61-7.45(m, 2H), 3.58(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.07(s, 1H), 1.65(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-ピリミジン-5-イル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	148	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50(s, 1H), 9.16(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.85(s, 2H), 8.21(dd, J=2.4, 6.5Hz, 1H), 8.02-7.89(m, 1H), 7.52(t, J=9.8Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.70(s, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(1-メチルイミダゾール-4-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	149	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64-10.26(m, 1H), 8.74(s, 1H), 8.21(br d, J=3.8Hz, 1H), 7.95(br d, J=3.4Hz, 1H), 7.50(br t, J=9.6Hz, 1H), 7.30-6.82(m, 1H), 3.88(brs, 2H), 3.57-3.46(m, 3H), 2.35-2.27(m, 3H), 1.82-1.71(m, 2H), 1.29-1.13(m, 5H)
4-[2-[[3,3-ジフルオロ-1-(4-ピリジル)シクロブチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	150	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.69-8.62(m, 2H), 7.87(dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.22(t, J=9.4Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.28(dd, J=10.3, 12.8Hz, 4H), 2.34(d, J=12.6Hz, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[3-(1H-ピラゾール-4-イル)オキサタン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	151	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79(brs, 1H), 10.54(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.21(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96(dt, J=2.7, 4.5Hz, 1H), 7.67(brs, 2H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 4.90(d, J=6.5Hz, 2H), 4.75(d, J=6.5Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.22(s, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-ピリミジン-4-イル-エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	152	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53(s, 1H), 9.23-9.08(m, 2H), 8.77(d, J=5.4Hz, 1H), 8.21(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96(ddd, J=2.7, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.63-7.48(m, 2H), 3.59(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.63(s, 6H)

10

20

30

40

50

【表 1 - 19】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[(1-メチル-1-ピリミジン-4-イル)エチル)アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	153	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 9.19(d, J=0.9Hz, 1H), 8.74(d, J=5.5Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.87(dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 7.72(td, J=3.5, 8.6Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.44(dd, J=1.2, 5.4Hz, 1H), 7.20(t, J=9.3Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 2.38(d, J=5.9Hz, 6H), 1.81(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[3-(1H-イミダゾール-2-イル)オキセタン-3-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	154	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.09-7.96(m, 2H), 7.81-7.68(m, 1H), 7.54(d, J=12.4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.9Hz, 1H), 7.06(s, 2H), 5.28(d, J=6.8Hz, 2H), 5.06(d, J=6.9Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.40(d, J=9.6Hz, 6H), 1.26(s, 1H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-[[3-(1H-イミダゾール-2-イル)オキセタン-3-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	155	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 7.99(s, 1H), 7.88(dd, J=2.3, 6.1Hz, 1H), 7.76(br d, J=8.5Hz, 1H), 7.55-7.41(m, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.06(s, 2H), 5.29(d, J=6.8Hz, 2H), 5.05(d, J=6.6Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 2.40(d, J=5.1Hz, 6H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-[[3-(1H-イミダゾール-4-イル)オキセタン-3-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	156	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.09(dd, J=2.6, 6.3Hz, 1H), 7.93-7.84(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.33(t, J=9.6Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 5.11-5.00(m, 4H), 3.65(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.34-2.21(m, 3H)
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[3-(1H-イミダゾール-4-イル)オキセタン-3-イル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	157	¹ H NMR(300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.09(dd, J=2.6, 6.3Hz, 1H), 7.93-7.84(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.33(t, J=9.6Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 5.11-5.00(m, 4H), 3.65(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.34-2.21(m, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[3-(1H-ピラゾール-4-イル)オキセタン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	158	¹ H NMR(300MHz, メタノール-d ₄) δ 8.40(s, 1H), 8.13(dd, J=2.8, 5.6Hz, 1H), 7.92(ddd, J=2.8, 4.7, 9.2Hz, 1H), 7.46(d, J=0.9Hz, 1H), 7.37(t, J=8.9Hz, 1H), 5.11-4.96(m, 4H), 3.66(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.32(s, 3H)
N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	159	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79(brs, 1H), 10.50(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.21(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 8.02-7.89(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.63-7.43(m, 2H), 4.91(d, J=6.5Hz, 2H), 4.75(d, J=6.5Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 3.37-3.28(m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.23(s, 3H)

10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

(上記表の続き)

化合物名	化合物番号	¹ H NMR
4-[2-[[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソ-アセチル]-N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	160	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55(br d, J=1.6Hz, 1H), 10.49(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.21(dd, J=2.4, 6.5Hz, 1H), 7.99-7.91(m, 1H), 7.52(t, J=9.8Hz, 1H), 7.42(dd, J=2.0, 7.0Hz, 1H), 7.30(br d, J=5.0Hz, 1H), 6.19(t, J=6.8Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.71(s, 6H)
N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-[[1-メチル-1-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソ-アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	161	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57-12.27(m, 1H), 10.52(brs, 1H), 8.89(s, 1H), 8.21(dd, J=2.4, 5.6Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03-7.90(m, 1H), 7.67-7.46(m, 3H), 7.30(br d, J=8.8Hz, 1H), 3.61-3.53(m, 3H), 2.38(s, 3H), 2.29-2.23(m, 3H), 1.71(s, 6H)
4-[2-[[1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1-メチル-エチル]アミノ]-2-オキソ-アセチル]-N-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	162	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.68-11.42(m, 1H), 10.51(brs, 1H), 8.70(s, 1H), 8.21(dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.97(ddd, J=2.8, 4.8, 9.2Hz, 1H), 7.54(t, J=9.1Hz, 1H), 7.42(dd, J=2.0, 7.0Hz, 1H), 7.30(dd, J=1.8, 6.3Hz, 1H), 6.19(t, J=6.7Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.71(s, 6H)

10

20

実施例 2 0

追加の化合物

【0 1 6 6】

前述の合成は例示的なものであり、多数の追加の化合物を調製するための出発点として使用することができる。本明細書に示され記載されるこれらの合成スキームを含む様々な方法で調製することができる式 (I) の化合物の例を以下に提供する。当業者であれば、開示される合成の変更を認識し、本明細書の開示に基づいて経路を考案することができるものであり、このような修正及び代替経路は全て、特許請求の範囲内である。

30

40

50

【表 2 - 1】

構造	名前	化合物番号
	N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	1
	4-[2-(アリルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	2
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	3
	N-(2-ブロモ-3-フルオロ-4-ピリジル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	4
	4-[2-(アリルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-N-(2-ブロモ-3-フルオロ-4-ピリジル)-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	5
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[3, 3-ジフルオロ-1-(1H-トリアゾール-4-イル)シクロブチル]アミノ]-2-オキソ-アセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	19
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[1S]-1-シクロプロピルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	23b
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[1-エチニル-3, 3-ジフルオロ-シクロブチル]アミノ]-2-オキソ-アセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキサミド	24

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

(上記表の続き)

構造	名前	化合物番号
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,5-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	27
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[(1R)-1-tert-ブチルプロパ-2-イニル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	30a
	4-[2-[(1-エチニル-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	49
	3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3,3-ジフルオロ-1-ビニルシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,5-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	51
	3-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチニル-3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,5-ジメチルピロール-2-カルボキサミド	52
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(3,3-ジフルオロ-1-ビニルシクロブチル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	53
	N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[(3-エチニルオキセタン-3-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	86
	N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチニルシクロヘキシル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	87

10

20

30

40

50

【表 2-3】

(上記表の続き)

構造	名前	化合物番号
	N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[(1-エチル-1-メチルプロパ-2-イニル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	88
	4-[2-(1, 1-ジエチルプロパ-2-イニルアミノ)-2-オキソアセチル]-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	89
	N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-[2-(1, 1-ジメチルプロパ-2-イニルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	90
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-メチルエチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	104
	N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[2-[[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-メチルエチル]アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	106
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[2-[(4-エチニル-1, 1-ジオキソチアン-4-イル)アミノ]-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキサミド	108
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(3R)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	111
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(3S)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	112

10

20

30

40

【表 2-4】

(上記表の続き)

構造	名前	化合物番号
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(3S)-3-エチニル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	113a
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-オキソ-2-[[[(3R)-3-エチニル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]アミノ]アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	113b
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[[1-メチル-1-(1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	114
	N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[[1-メチル-1-(1H-ピラゾール-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	115
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[[1-メチル-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	116
	N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-トリメチル-4-[2-[[[1-メチル-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]アミノ]-2-オキソアセチル]ピロール-2-カルボキサミド	117
	1-アリル-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]ピロール-2-カルボキサミド	118
	2-クロロ-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロリジン-3-カルボキサミド	119

10

20

30

40

【表 2 - 5】

(上記表の続き)

構造	名前	化合物番号
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-(プロパ-2-イニルアミノ)アセチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロリジン-3-カルボキサミド	120
	1-[2-(アリルアミノ)-2-オキソアセチル]-N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロリジン-3-カルボキサミド	121
	N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]アミノ]アセチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロリジン-3-カルボキサミド	122

(上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含む)。

実施例 A

Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞を使用したHBV-DNA抗ウイルスアッセイ

【0167】

以下のアッセイ手順は、HBV抗ウイルスアッセイを説明する。このアッセイは、HBVゲノムでトランスフェクトされたHep G 2 . 2 . 1 5 細胞、及びエンドポイントとして細胞外HBV DNAの定量化を使用する。細胞生存率は、PromegaからのCell Titer - Glo (登録商標) 試薬を使用して、細胞内ATP含量を測定することによって、並行して評価される。

【0168】

0日目に、Hep G 2 . 2 . 1 5 細胞を、96ウェルプレートに、 6.0×10^4 細胞/ウェルの密度(0.1 mL/ウェル)で播種した。細胞を37℃及び5%CO₂でインキュベートした。

【0169】

1日目に、試験品を希釈し、細胞培養ウェル(2つ組で、8つの濃度、4倍希釈)に添加した。GLS4、テノホビル、及びソラフェニブを参照化合物として使用した。化合物を含有する100 μLの培養培地をプレートに添加し、ウェルあたりの最終全体積を200 μLとした。培養培地中のDMSOの最終濃度は0.5%であった。化合物処理のプレートマップを以下に示す。細胞を37℃及び5%CO₂で3日間培養した。

【化61】

化合物処理のプレートマップ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	高用量			4倍希釈、8つの希釈点、重複						低用量		
B	化合物1									ETV(1μM)	0.5% DMSO対照	ブランク
C												
D												
E	化合物2											
F												
G												
H	化合物3											
	高用量			4倍希釈、8つの希釈点、重複						低用量		

10

20

30

40

50

【0170】

4日目に、化合物を含む培養培地でプレートをリフレッシュした。

【0171】

7日目に、Cell Titer-Glo（登録商標）を使用して細胞生存率を評価し、細胞培養の上清を、qPCRによるHBV DNAの決定のために回収した。

qPCRによるHBV DNAの定量化

【0172】

細胞外DNAを、製造業者のマニュアルによりQIAamp 96 DNA Blood Kitを用いて単離した。次いで、ABI-7900HTで、RocheからのFast Start Universal Master Mixを使用して、表1に指定されるHBV特異的プライマー及びプローブを用いて、qPCRによりHBV DNAを定量化した。PCRサイクルプログラムは、95℃で10分間、続いて95℃で15秒間及び60℃で1分間の40サイクルからなった。

【表3】

表1: HBV DNAプライマー及びプローブ

項目	名前	配列(5'→3')
HBVプライマー	HBV- フォワード	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA
	HBV- リバース	GACAAACGGGCAACATACCTT
HBVプローブ	HBVプローブ	FAM-CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC-TAMRA

【0173】

DNA標準を、10～1×10⁷コピー/μLの範囲の濃度でpAAV2 HBV1.3プラスミドを希釈することにより調製し、Ct値対HBVプラスミドDNA標準の濃度をプロットすることによって標準曲線を生成するために使用した。各試料中のHBV DNAの量を、標準曲線から内挿することによって決定した。

細胞生存率

【0174】

上清を採取した後、細胞生存率を、製造業者のマニュアルに従ってCell Titer-Glo（登録商標）により検出した。簡潔に述べると、50μLの新しい細胞培養培地を培養プレートに添加し、続いて各ウェルに50μLのCell Titer-Gloを添加した。プレートを室温で10分間インキュベートした。発光シグナルを、BioTek Synergy 2プレートリーダー上に収集した。

データ分析

【0175】

細胞生存率を以下のように計算した：%細胞生存率 = (試験試料の発光値 - ブランクの平均発光値) / (0.5% DMSO対照の平均発光値 - ブランクの平均発光) × 100%。HBV DNA阻害を以下のように計算した：100 - (試験試料のHBV DNAコピー数 - ETVのHBV DNAコピー数) / (0.5% DMSO対照のHBV DNAコピー数 - ETVのHBV DNAコピー数) × 100%。CC₅₀、EC₅₀、及びEC₉₀値は、「log (アゴニスト) 対応答-可変勾配」を使用して、GraphPad Prismにより適合された用量応答曲線によって決定された。

【0176】

式(I)の化合物は、表2に示すようにHBVに対して活性であり、ここで、「A」は、EC₅₀ < 1 nMを示し、「B」は、EC₅₀ ≥ 1 nMかつ< 10 nMを示し、「C」は、EC₅₀ ≥ 10 nMかつ< 100 nMを示し、「D」は、EC₅₀ ≥ 100 nMかつ< 1000 nMを示し、「E」は、EC₅₀ > 1000 nMを示す。

10

20

30

40

50

【表 4－1】
表2－化合物の活性

番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀
1	B	19	A	34	A	61a	B
2	B	20	C	35	A	61b	B
3	E	21	B	36a	A	62	D
4	B	22	B	36b	A	63a	B
5	C	23a	A	37	A	63b	B
6	D	23b	A	38a	A	64a	B
7	D	24	A	38b	A	64b	B
8	C	25	D	39	A	65a	A
9	B	26	A	40	A	65b	B
10	C	27	C	41	B	66a	A
11	A	28a	B	49	A	66b	B
12	D	28b	B	50	A	67	C
13	B	29	B	51	A	68	A
14	A	30a	A	52	A	69a	B
15	A	30b	A	53	B	69b	B
16	C	31a	B	55	A	70	B
17a	B	31b	B	56	A	71a	B
17b	B	32	B	57	A	71b	B
18	B	33	B	58	B	72a	B

10

20

30

40

50

【表 4－2】
(表2の続き)

番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀
72b	B	89	B	105	B	144	B
74a	B	90	B	106	B	145	B
75b	C	91	B	107	B	146	B
76a	B	92	B	108	B	147	B
76b	B	93	B	109	B	148	B
76	C	94a	C	131	B	149	D
79a	B	94b	B	132	B	150	A
79b	B	95a	B	133	B	151	B
80a	B	95b	B	134	B	152	B
80b	B	96	B	135	B	153	A
81	B	97	A	136	B	155	B
82	B	98	A	137	B	156	A
83	B	99	B	138	B	157	B
84	B	100	A	139	B	158	A
85	B	101	B	140	B	159	B
86	B	102	B	141	B	160	B
87	B	103	B	142	B	161	B
88	B	104	B	143	B	162	B

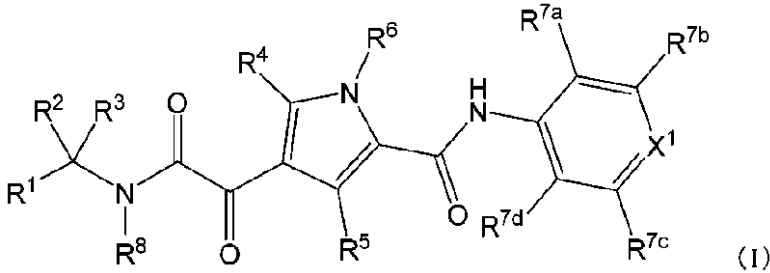
【 0 1 7 7 】

上文は、明確さと理解のために、図及び実施例としてある程度詳細に記述されているが、本開示の趣旨を逸脱することなく数多くの様々な修正がなされ得ることが、当業者によって理解される。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することは意図されていないが、それどころか本発明の真の範囲及び趣旨に沿った全ての修正及び代替案を包含することも明確に理解するべきである。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕以下の構造を有する式（I）の化合物であって、

〔化1〕



式中、

R^1 は、非置換若しくは置換 C_2 アルケニル、非置換若しくは置換 C_2 アルキニル、非置換若しくは置換単環式ヘテロアリール、非置換若しくは置換二環式ヘテロアリール、又は、非置換若しくは置換単環式ヘテロシクリルであり、前記 C_2 アルケニル、前記 C_2 アルキニル、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、及び前記単環式ヘテロアリールが置換されているとき、前記 C_2 アルケニル、前記 C_2 アルキニル、及び前記単環式ヘテロアリールは、独立して、ハロゲン、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、非置換単環式 C_{3-6} シクロアルキル、及びヒドロキシ置換単環式 C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^2 及び R^3 は、独立して、水素、非置換若しくは置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 C_{3-6} シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式 3 ～ 6 員ヘテロシクリル、非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、及び非置換 C_{1-5} アルコキシアルキルからなる群から選択され、前記単環式 C_{3-6} シクロアルキル及び前記単環式 3 ～ 6 ヘテロシクリルが置換されているとき、前記単環式 C_{3-6} シクロアルキル及び前記単環式 3 ～ 6 ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン又はヒドロキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、前記 C_{1-4} アルキルが置換されているとき、前記 C_{1-4} アルキルは、ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸、及びO-カルボキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、ただし、 R^2 及び R^3 のうち少なくとも1つは水素ではないか、又は、

R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 C_{3-6} シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式 3 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成しており、前記 C_{3-6} シクロアルキル及び 3 ～ 6 員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 C_{3-6} シクロアルキル及び前記 3 ～ 6 員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で置換されており、

R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 C_{1-4} アルキル、重水素化 C_{1-4} アルキル、又は非置換 C_{2-4} アルケニルであり、

R^6 は、水素、非置換 C_{1-4} アルキル、重水素化 C_{1-4} アルキル、又は非置換 C_{3-4} アルケニルであり、

ただし、 R^4 、 R^5 及び R^6 のうちの少なくとも1つは水素ではないか、又は、

R^5 は、水素、ハロゲン、非置換 C_{1-4} アルキル、又は非置換 C_{2-4} アルケニルであり、 R^4 及び R^6 は一緒にあって、非置換若しくは置換 5 ～ 6 員複素環式環を形成しており、

X^1 は、 CR^A 又は N であり、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、又は非置換 C_{1-4} アルコキシであり、

R^8 は、水素、 $-CH_2OC(=O)-$ (非置換 C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2OC(=O)-O-$ (非置換 C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2-$ (α -アミノ酸) 又は $-CH_2-$ リン酸であり、

R^A は、水素、ハロゲン、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、又はシアノである、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

〔2〕 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 C_{3-6} シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式 3 ～ 6 員ヘテロシクリル、非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、及び非置換 C_{1-5} アルコキシアルキルからなる群から選択され、前記単環式 C_{3-6} シクロアルキル及び前記単環式 3 ～ 6 ヘテロシクリルが置換されているとき、前記単環式 C_{3-6} シクロアルキル及び前記単環式 3 ～ 6 ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン又はヒドロキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている、前記〔1〕に記載の化合物。

〔3〕 R^2 及び R^3 は、それぞれ、非置換 C_{1-4} アルキルである、前記〔2〕に記載の化合物。

〔4〕 R^2 及び R^3 は、独立して、水素、置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{1-4} ハロアルキル、非置換若しくは置換単環式 C_{3-6} シクロアルキル、非置換若しくは置換単環式 3 ～ 6 員ヘテロシクリル、非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、及び非置換 C_{1-5} アルコキシアルキルからなる群から選択され、前記 C_{1-4} アルキルは、ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸、及

10

20

30

40

50

びO-カルボキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている、前記〔1〕に記載の化合物。

〔5〕 R^2 及び R^3 のうちの1つは水素である、前記〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔6〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換 C_{1-4} アルキルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔7〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、置換 C_{1-4} アルキルであり、前記 C_{1-4} アルキルが置換されているとき、前記 C_{1-4} アルキルは、ホスフェート、O-結合型 α -アミノ酸及びO-カルボキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている、前記〔5〕に記載の化合物。

〔8〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔9〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換単環式 C_{3-6} シクロアルキルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔10〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、置換単環式 C_{3-6} シクロアルキルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔11〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換単環式3～6員ヘテロシクリルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔12〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、置換単環式3～6員ヘテロシクリルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔13〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換 C_{1-4} ヒドロキシアルキルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔14〕 R^2 及び R^3 のうちの他方は、非置換 C_{1-5} アルコキシアルキルである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔15〕 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換若しくは置換単環式 C_{3-6} シクロアルキル、又は非置換若しくは置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成しており、前記 C_{3-6} シクロアルキル及び3～6員ヘテロシクリルが置換されているとき、前記 C_{3-6} シクロアルキル及び前記3～6員ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される1つ又は2つの置換基で置換されている、前記〔1〕に記載の化合物。

〔16〕 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換単環式 C_{3-6} シクロアルキルを形成する、前記〔15〕に記載の化合物。

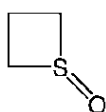
〔17〕 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、置換単環式 C_{3-6} シクロアルキルを形成する、前記〔15〕に記載の化合物。

〔18〕 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、非置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成する、前記〔15〕に記載の化合物。

〔19〕 R^2 及び R^3 は、 R^2 及び R^3 が結合している炭素と一緒にあって、置換単環式3～6員ヘテロシクリルを形成する、前記〔15〕に記載の化合物。

〔20〕前記単環式3～6員ヘテロシクリルは、非置換若しくは置換オキセタン、非置換若しくは置換チエタン、非置換若しくは置換

〔化2〕



、非置換若しくは置換

〔化3〕

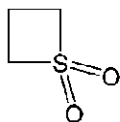
10

20

30

40

50



、非置換若しくは置換

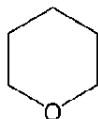
〔化 4〕



10

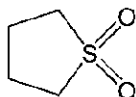
、非置換若しくは置換

〔化 5〕



、非置換若しくは置換

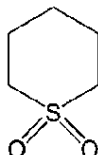
〔化 6〕



20

、及び非置換若しくは置換

〔化 7〕



30

からなる群から選択される、前記〔18〕又は〔19〕に記載の化合物。

〔21〕 R^4 は水素である、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔22〕 R^4 はハロゲンである、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔23〕 R^4 は非置換 C_{1-4} アルキルである、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔24〕 R^4 は重水素化 C_{1-4} アルキルである、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔25〕 R^5 は水素である、前記〔1〕～〔24〕のいずれか一項に記載の化合物。

40

〔26〕 R^5 はハロゲンである、前記〔1〕～〔24〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔27〕 R^5 は非置換 C_{1-4} アルキルである、前記〔1〕～〔24〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔28〕 R^6 は非置換 C_{1-4} アルキルである、前記〔1〕～〔27〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔29〕 R^6 は非置換 C_{3-4} アルケニルである、前記〔1〕～〔27〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔30〕 R^5 は水素であり、 R^4 及び R^6 は一緒になって、非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成する、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔31〕 R^5 はハロゲンであり、 R^4 及び R^6 は一緒になって、非置換若しくは置換5～6

50

員複素環式環を形成する、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔32〕 R^5 は非置換 C_{1-4} アルキルであり、 R^4 及び R^6 は一緒になって、非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成する、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔33〕 R^5 は非置換 C_{2-4} アルケニルであり、 R^4 及び R^6 は一緒になって、非置換若しくは置換5～6員複素環式環を形成する、前記〔1〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔34〕 X^1 はNである、前記〔1〕～〔33〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔35〕 X^1 は CR^A である、前記〔1〕～〔33〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔36〕 R^A は水素である、前記〔35〕に記載の化合物。

〔37〕 R^A はハロゲンである、前記〔35〕に記載の化合物。

〔38〕 R^A は非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔35〕に記載の化合物。

〔39〕 R^A はシアノである、前記〔35〕に記載の化合物。

〔40〕 R^A は非置換 C_{1-4} アルコキシである、前記〔35〕に記載の化合物。

〔41〕 R^{7a} は水素である、前記〔1〕～〔40〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔42〕 R^{7a} はハロゲンである、前記〔1〕～〔40〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔43〕 R^{7a} は非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔1〕～〔40〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔44〕 R^{7a} はシアノである、前記〔1〕～〔40〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔45〕 R^{7a} は非置換 C_{1-4} アルコキシである、前記〔1〕～〔40〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔46〕 R^{7b} は水素である、前記〔1〕～〔45〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔47〕 R^{7b} はハロゲンである、前記〔1〕～〔45〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔48〕 R^{7b} は非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔1〕～〔45〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔49〕 R^{7b} はシアノである、前記〔1〕～〔45〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔50〕 R^{7b} は非置換 C_{1-4} アルコキシである、前記〔1〕～〔45〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔51〕 R^{7c} は水素である、前記〔1〕～〔50〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔52〕 R^{7c} はハロゲンである、前記〔1〕～〔50〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔53〕 R^{7c} は非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔1〕～〔50〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔54〕 R^{7c} はシアノである、前記〔1〕～〔50〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔55〕 R^{7c} は非置換 C_{1-4} アルコキシである、前記〔1〕～〔50〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔56〕 R^{7d} は水素である、前記〔1〕～〔55〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔57〕 R^{7d} はハロゲンである、前記〔1〕～〔55〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔58〕 R^{7d} は非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔1〕～〔55〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔59〕 R^{7d} はシアノである、前記〔1〕～〔55〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔60〕 R^{7d} は非置換 C_{1-4} アルコキシである、前記〔1〕～〔55〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔61〕 R^1 は非置換 C_2 アルケニルである、前記〔1〕～〔60〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔62〕 R^1 は置換 C_2 アルケニルである、前記〔1〕～〔60〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔63〕 R^1 は非置換 C_2 アルキニルである、前記〔1〕～〔60〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔64〕 R^1 は置換 C_2 アルキニルである、前記〔1〕～〔60〕のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

〔 6 5 〕 R^1 は非置換 C_{1-4} ハロアルキルである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 6 6 〕 R^1 は非置換単環式ヘテロアリールである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 6 7 〕 R^1 は置換単環式ヘテロアリールである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 6 8 〕 R^1 は非置換二環式ヘテロアリールである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 6 9 〕 R^1 は置換二環式ヘテロアリールである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

10

〔 7 0 〕 R^1 は非置換単環式ヘテロシクリルである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 7 1 〕 R^1 は置換単環式ヘテロシクリルである、前記〔 1 〕～〔 6 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 7 2 〕 R^8 は水素である、前記〔 1 〕～〔 7 1 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 7 3 〕 R^8 は $-CH_2OC(=O)-$ （非置換 C_{1-4} アルキル）である、前記〔 1 〕～〔 7 1 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 7 4 〕 R^8 は $-CH_2OC(=O)-O$ （非置換 C_{1-4} アルキル）である、前記〔 1 〕～〔 7 1 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 7 5 〕 R^8 は $-CH_2-(\alpha\text{-アミノ酸})$ である、前記〔 1 〕～〔 7 1 〕のいずれか一項に記載の化合物。

20

〔 7 6 〕 R^8 は $-CH_2\text{-ホスフェート}$ である、前記〔 1 〕～〔 7 1 〕のいずれか一項に記載の化合物。

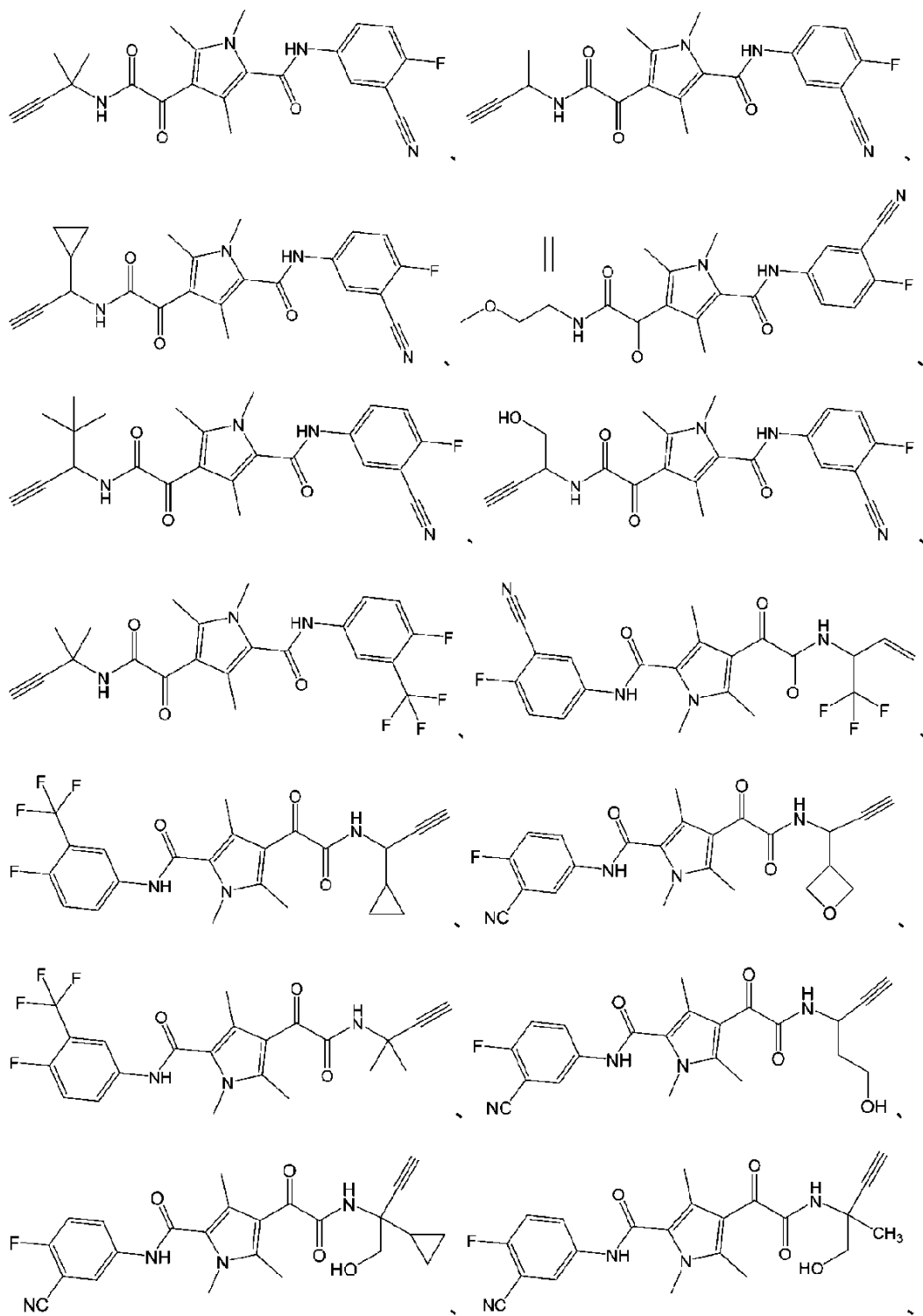
〔 7 7 〕 前記化合物が、

〔 化 8 〕

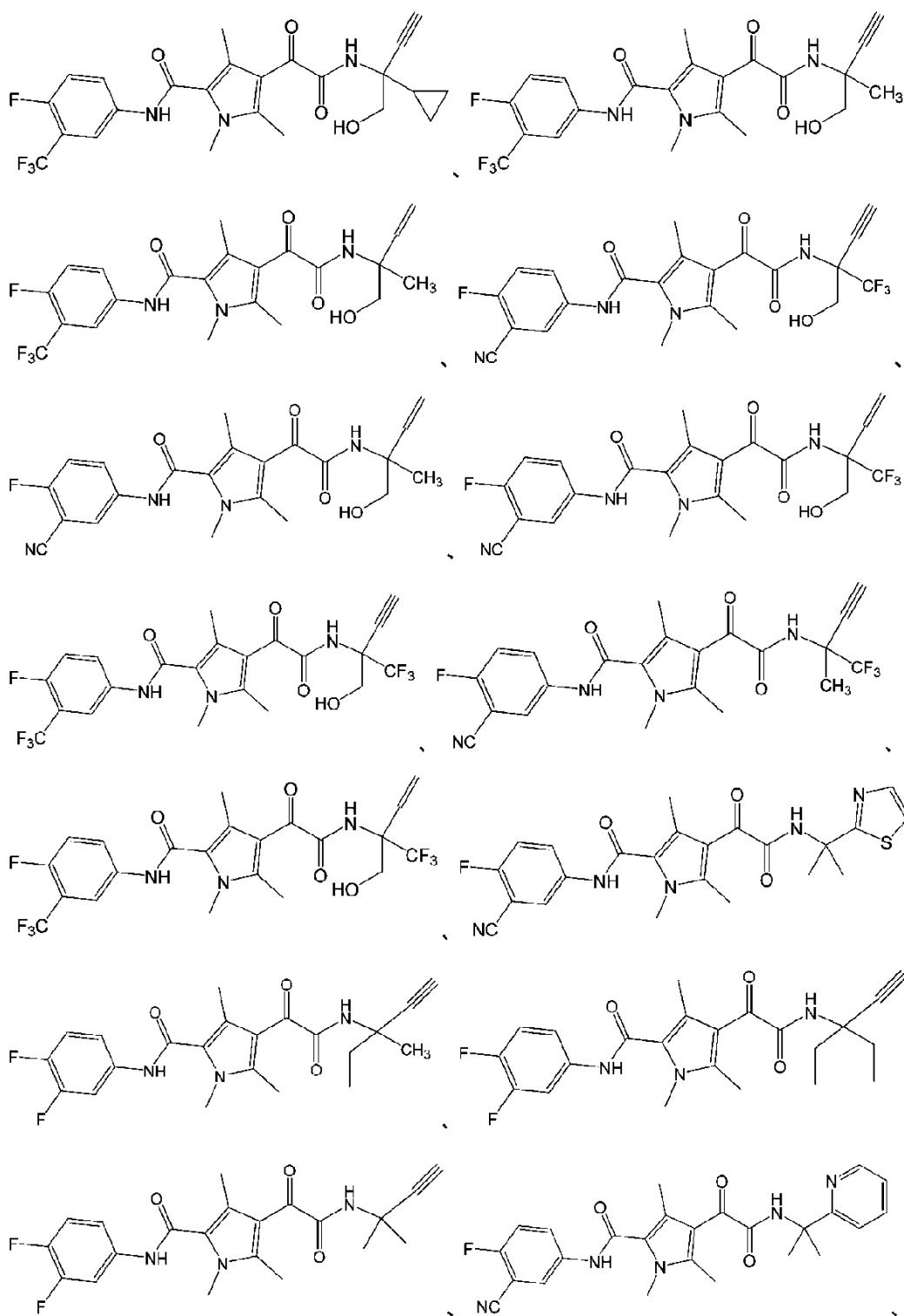
30

40

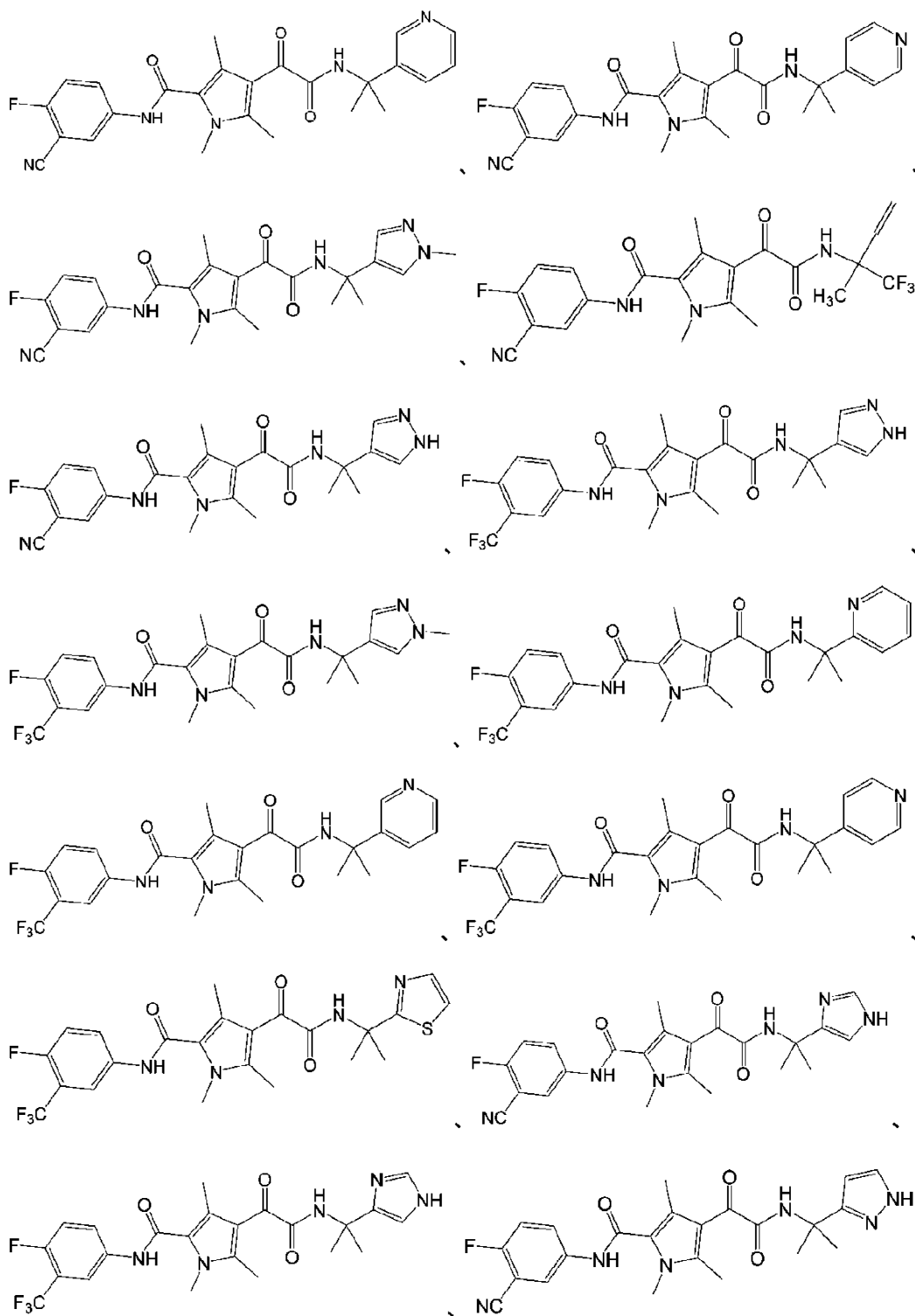
50



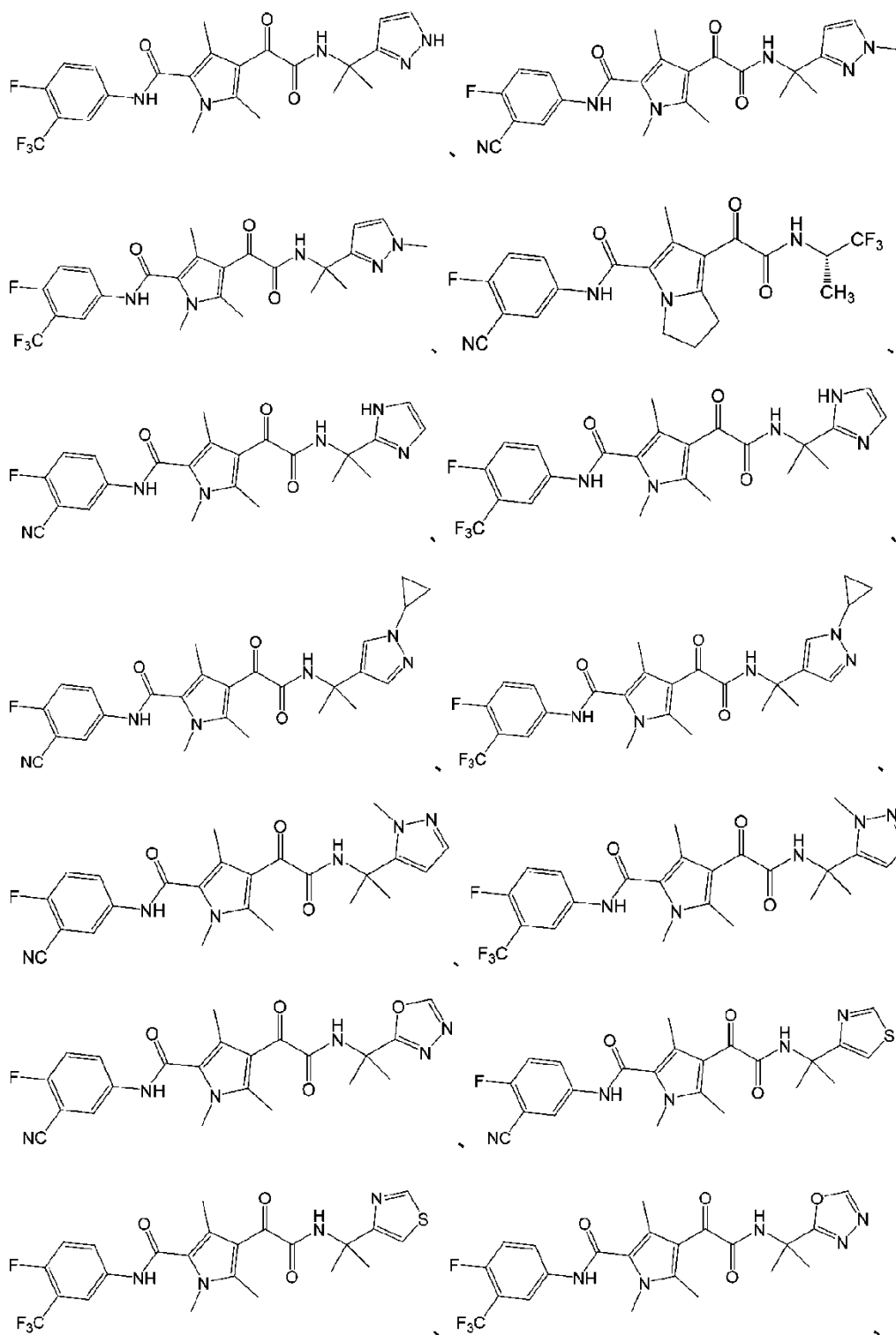
[化 9]



[化 10]



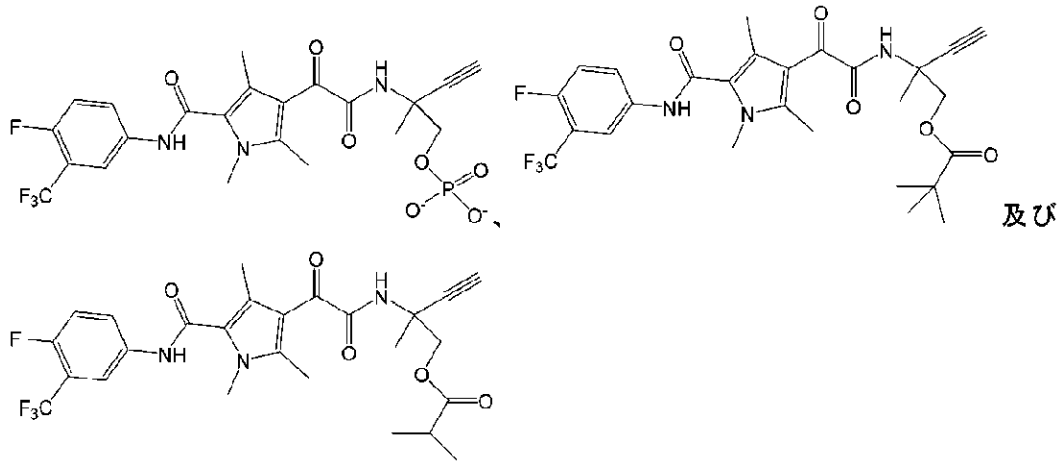
[化 1 1]



[化 1 2]



50



10

からなる群から選択される、前記〔１〕に記載の化合物、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

〔 7 8 〕 前記化合物が、

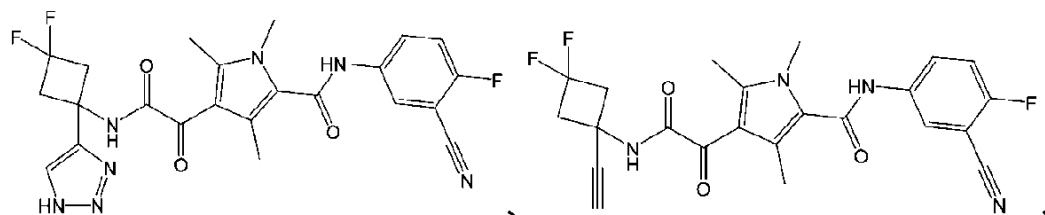
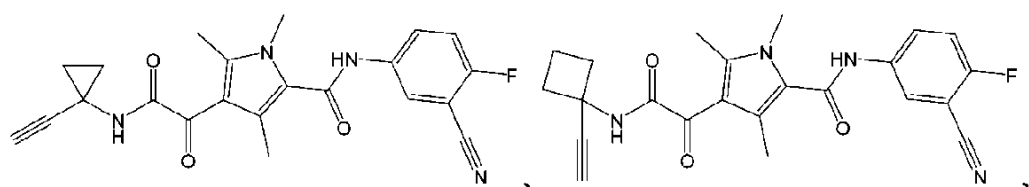
〔化 1 4 〕

20

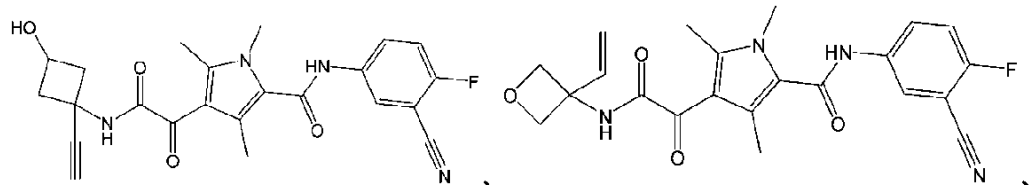
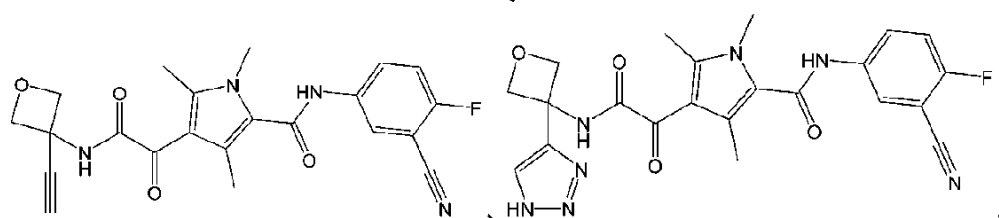
30

40

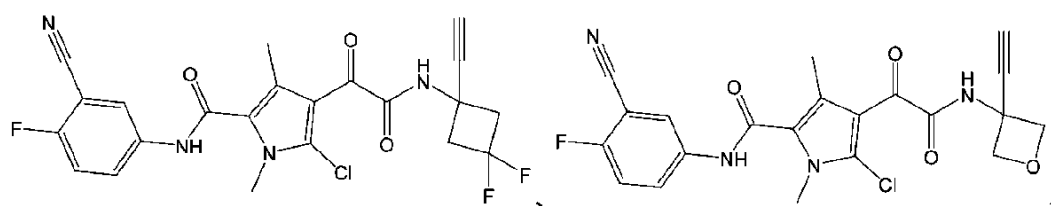
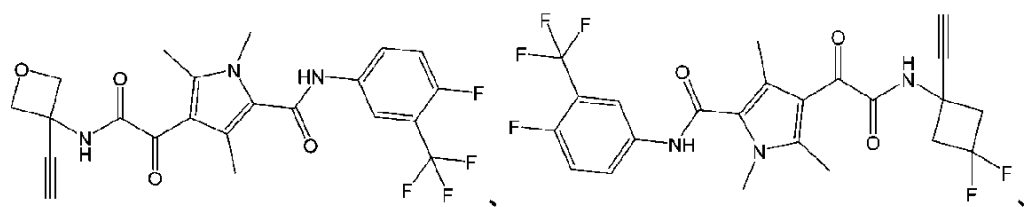
50



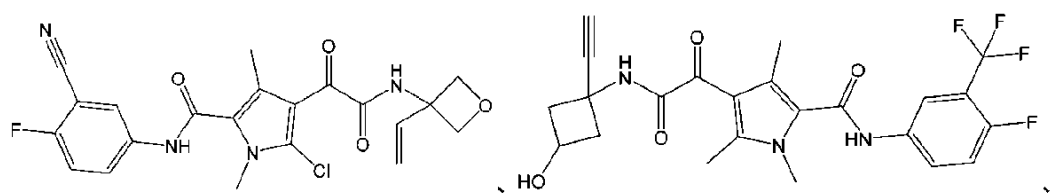
10



20



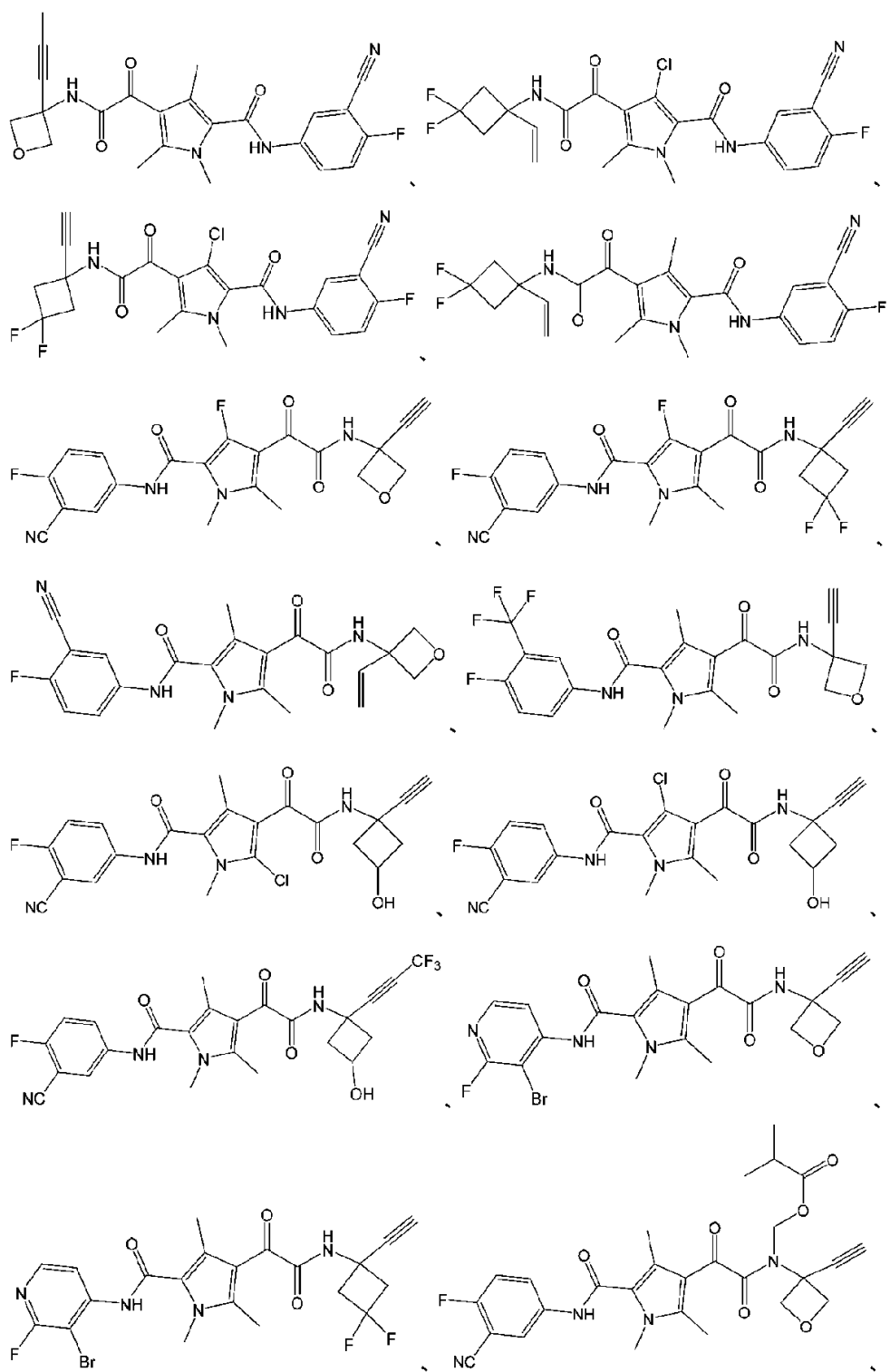
30



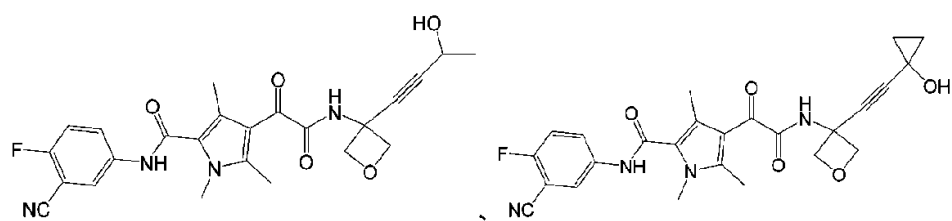
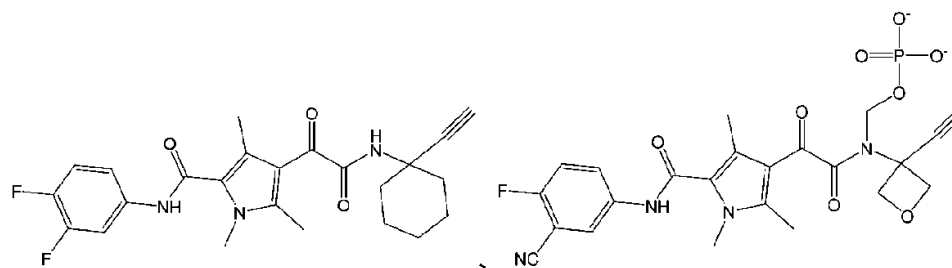
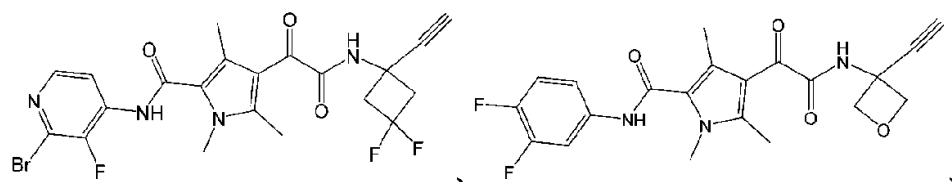
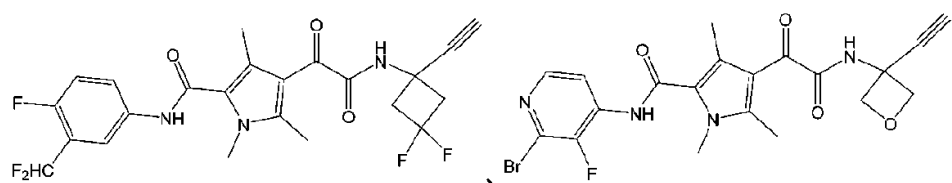
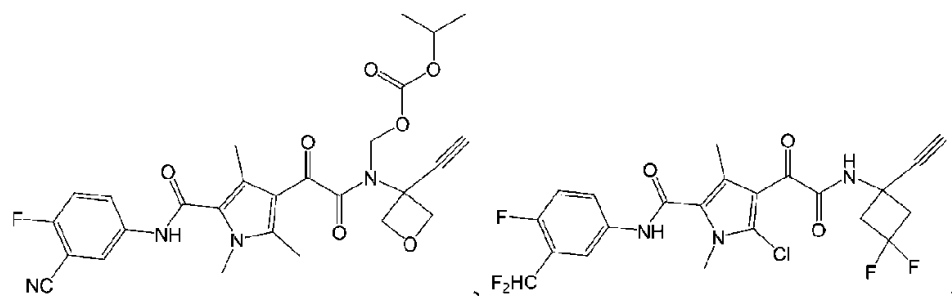
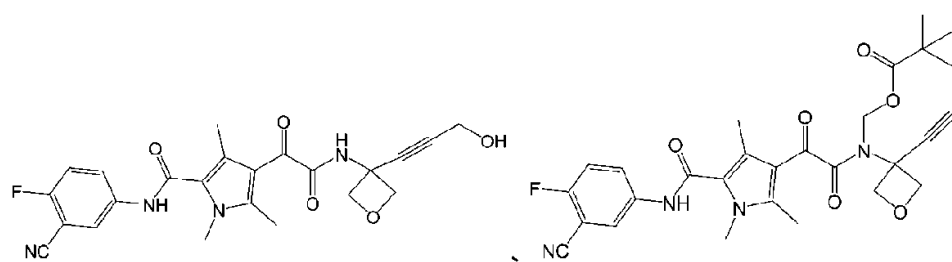
40

[化 15]

50



[化 16]



[化 17]

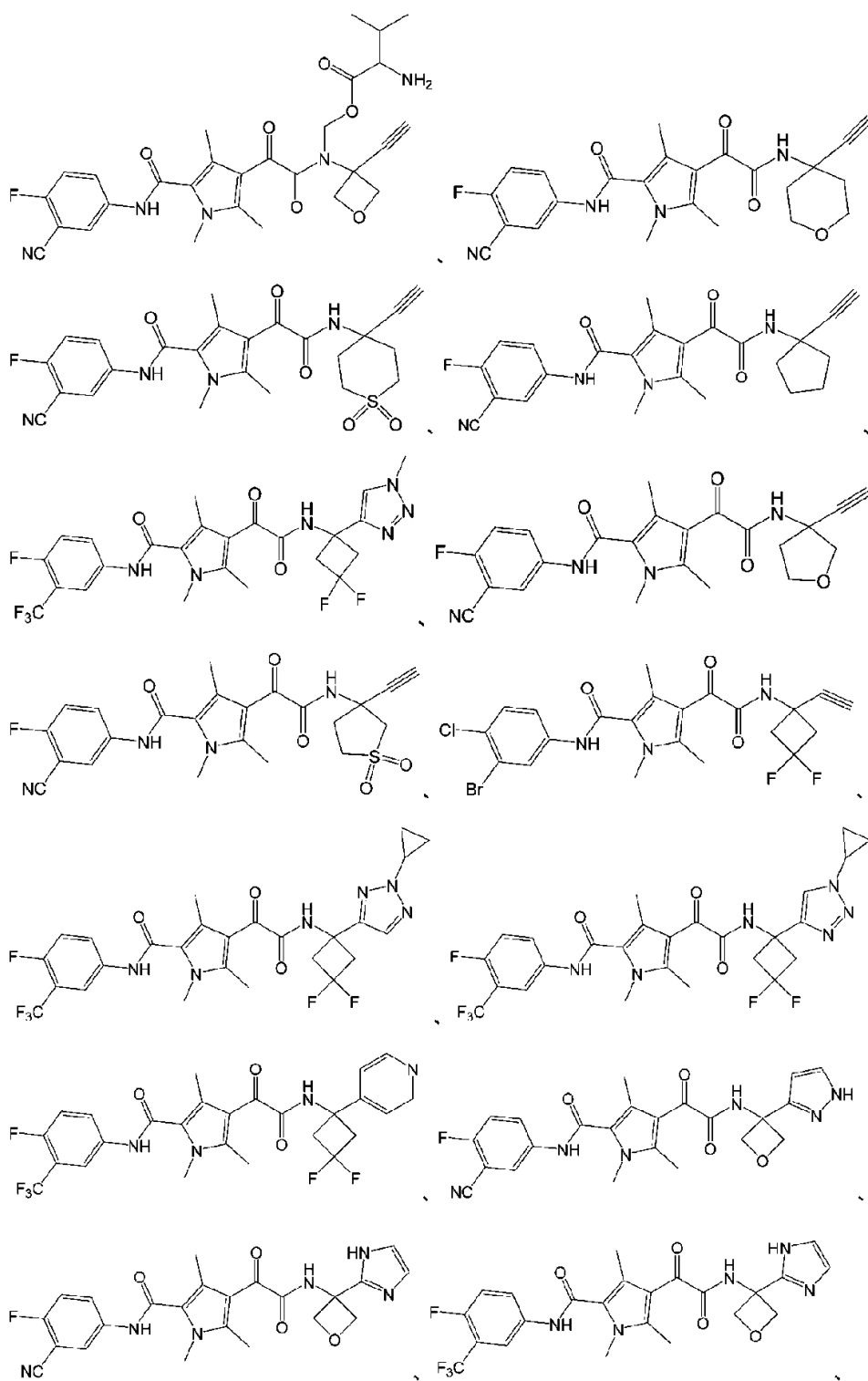
10

20

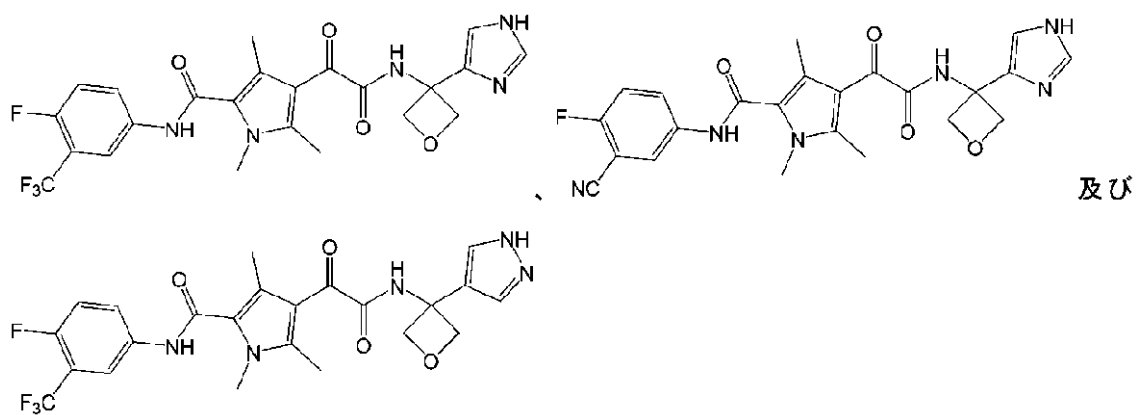
30

40

50



[化 18]



10

からなる群から選択される、前記〔１〕に記載の化合物、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

〔７９〕前記化合物が、

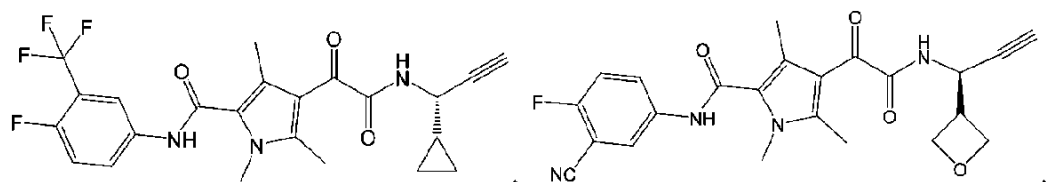
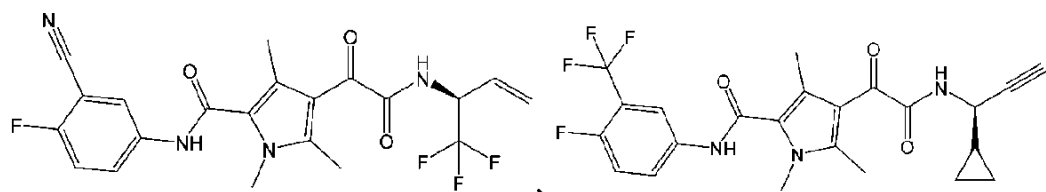
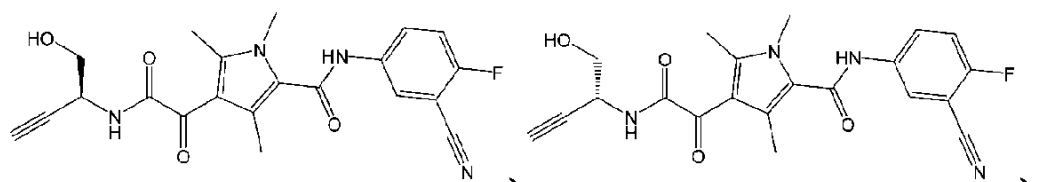
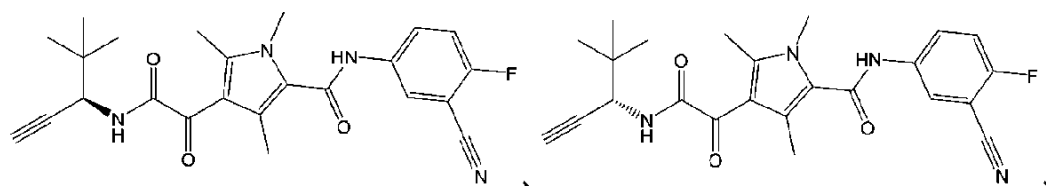
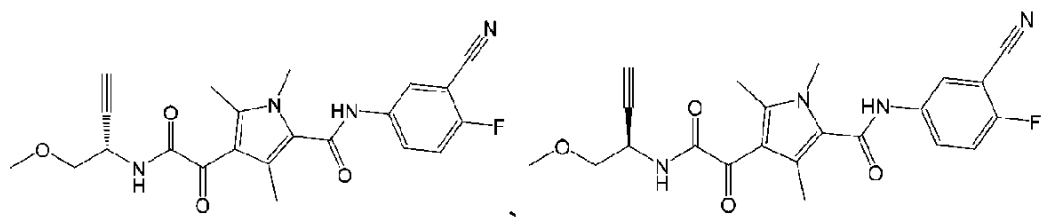
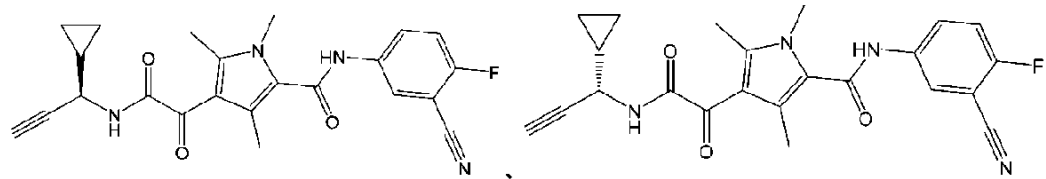
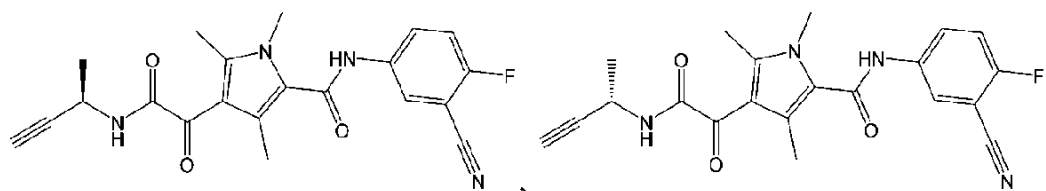
〔化１９〕

20

30

40

50



[化 2 0]

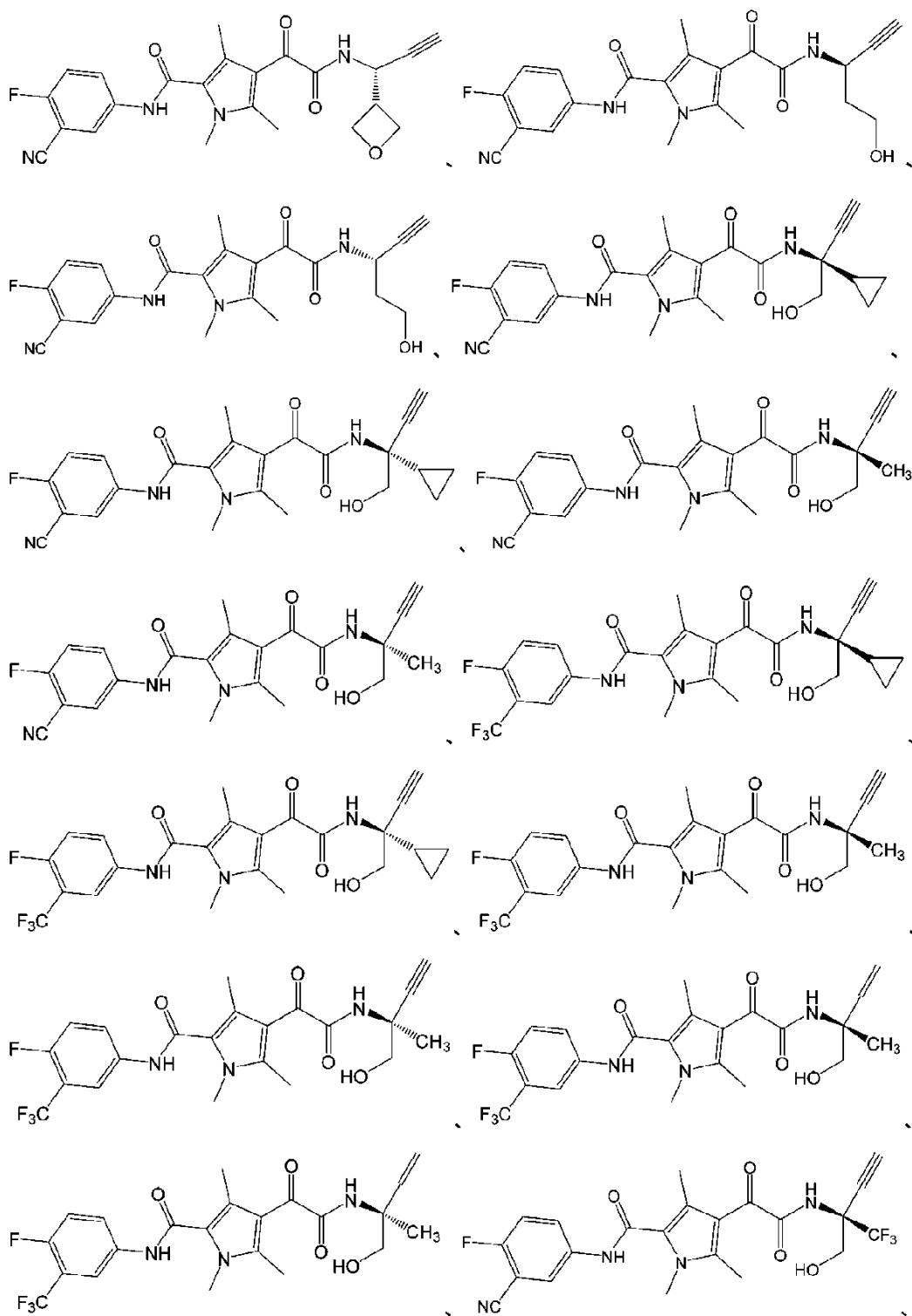
10

20

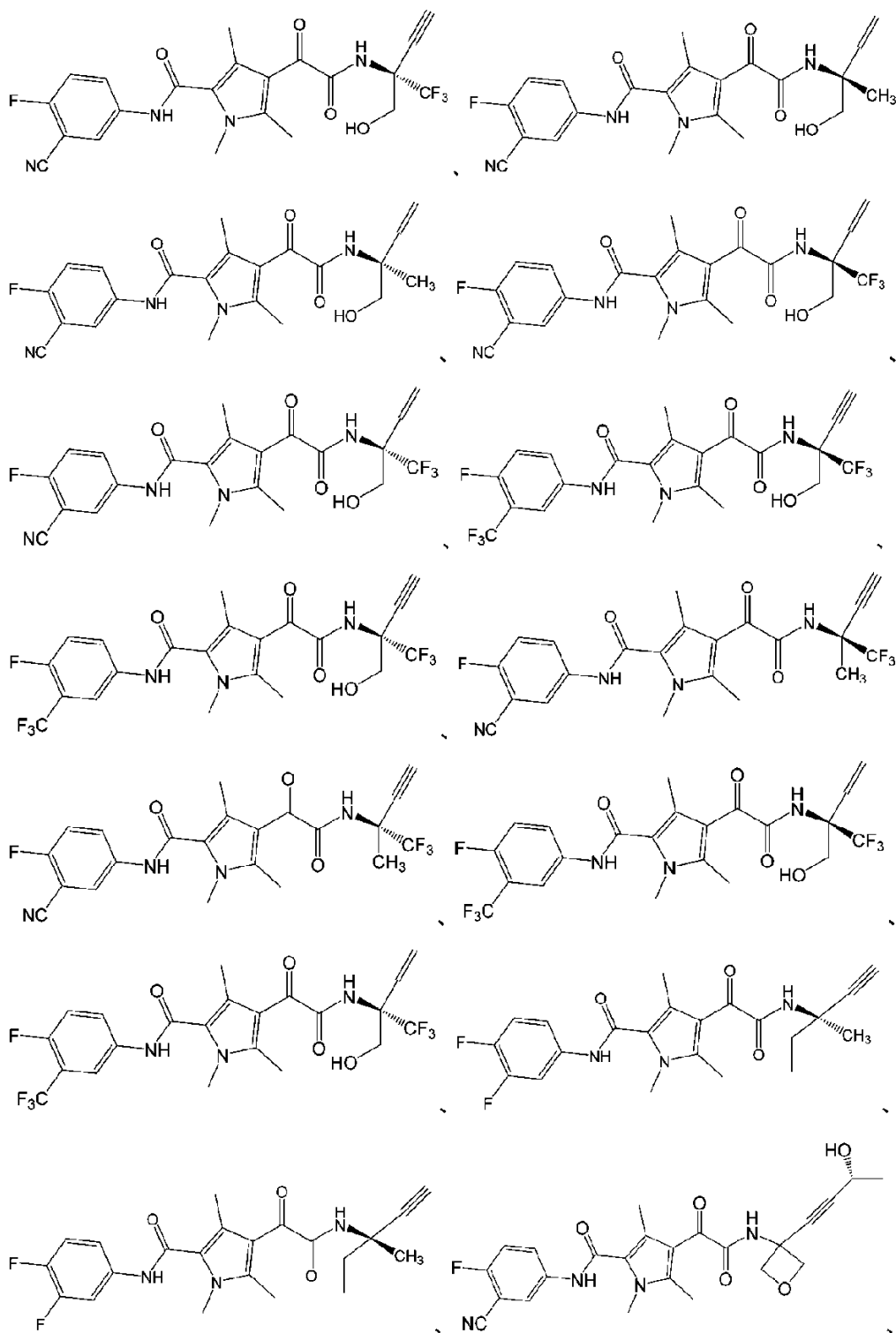
30

40

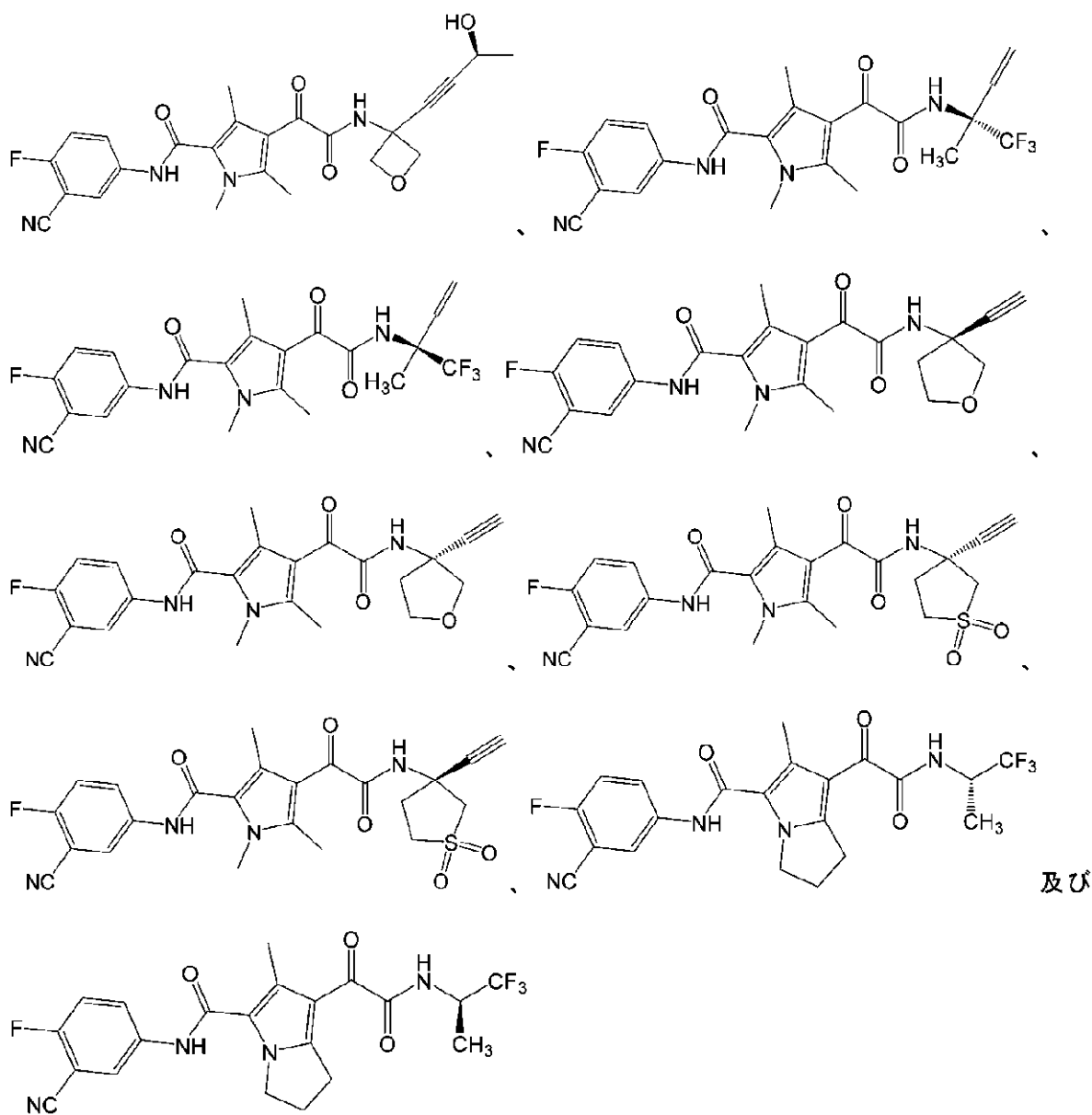
50



[化 2 1]

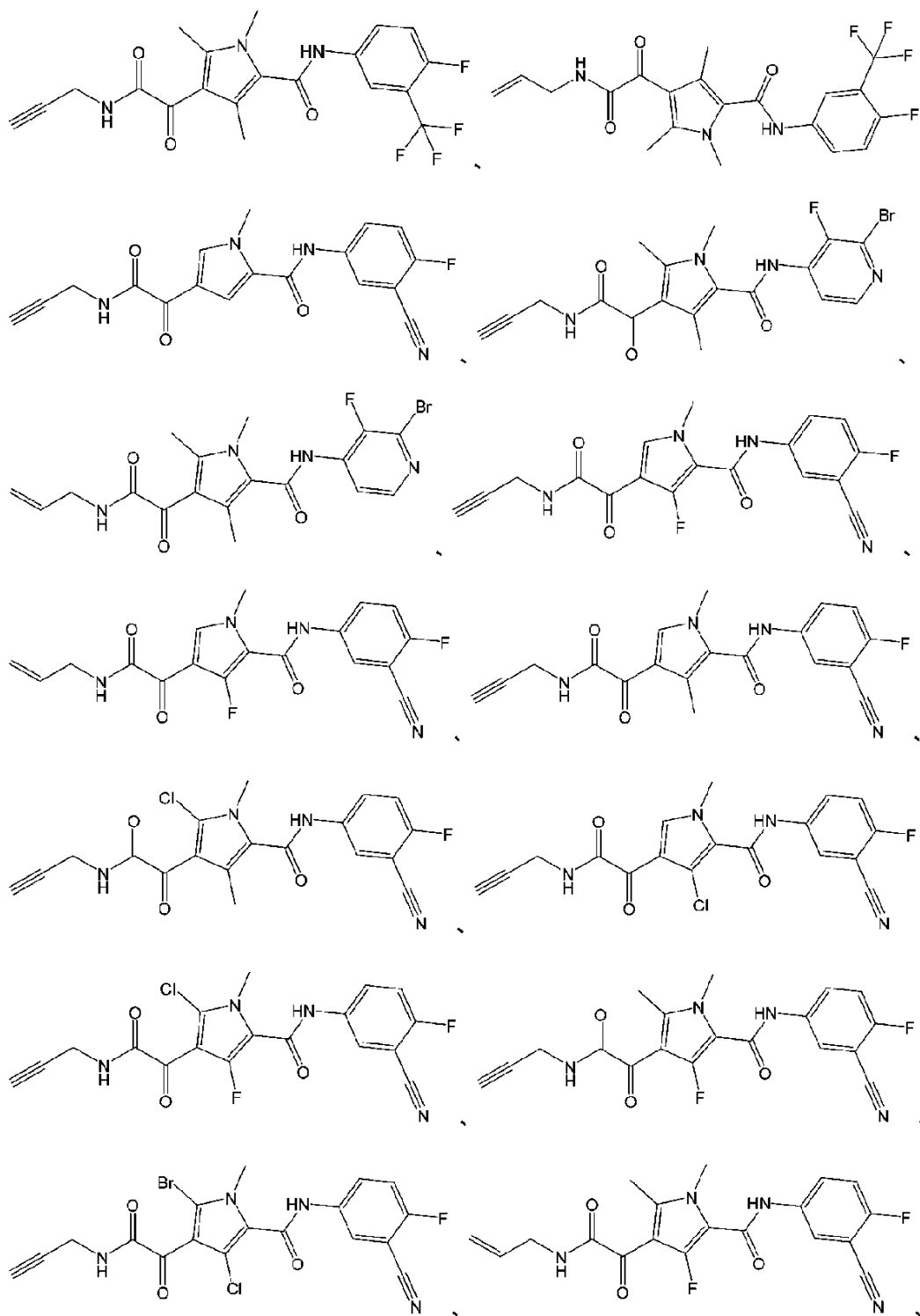


[化 2 2]

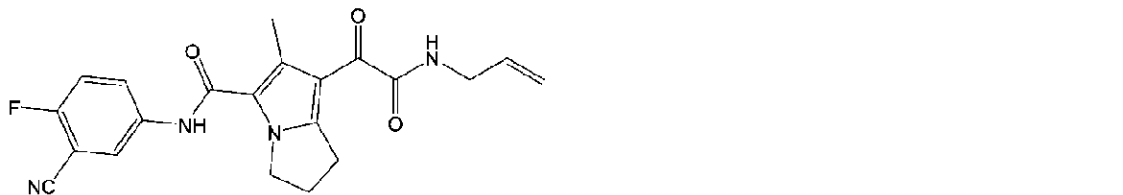
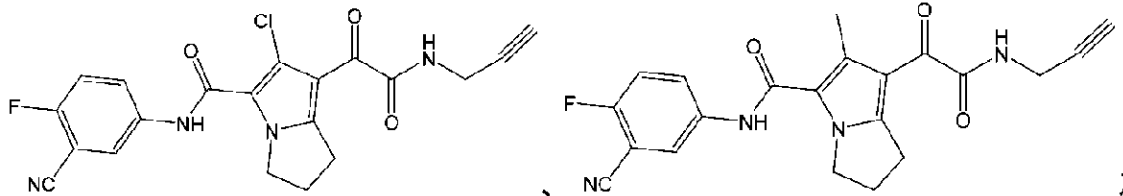
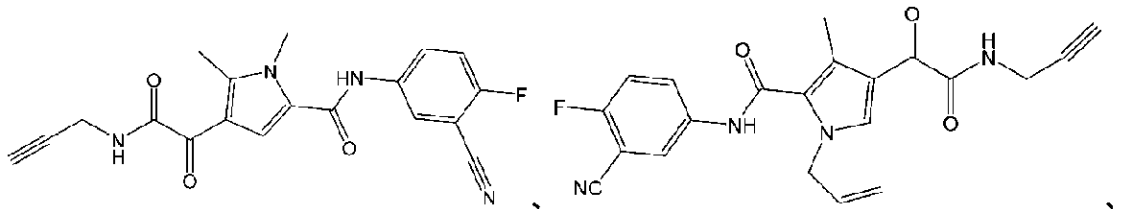
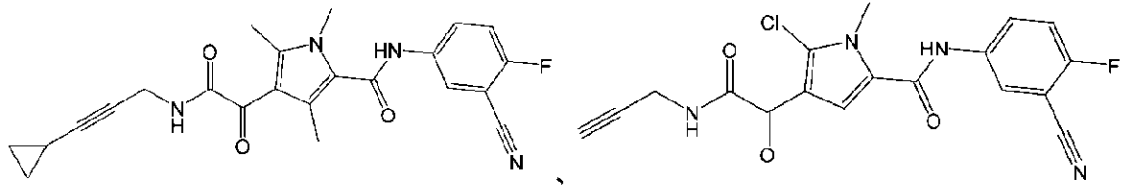
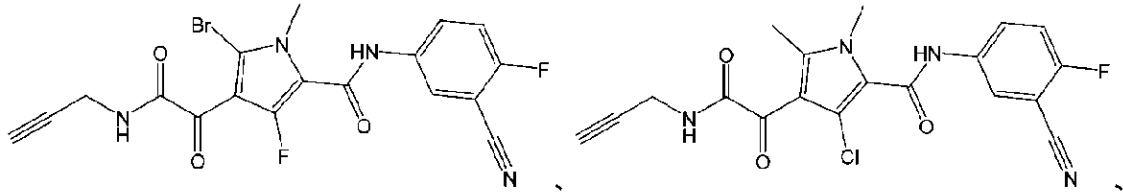


からなる群から選択される、前記〔78〕又は〔79〕に記載の化合物、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

〔80〕 [化23]



[化 2 4]



及び

からなる群から選択される、化合物、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

〔８１〕有効量の前記〔１〕～〔８０〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、賦形剤と、を含む、医薬組成物。

〔８２〕Ｂ型肝炎の治療のための薬剤の調製における、前記〔１〕～〔８０〕のいずれか一項に記載の化合物の使用。

〔８３〕Ｄ型肝炎の治療のための薬剤の調製における、前記〔１〕～〔８０〕のいずれか一項に記載の化合物の使用。

〔８４〕前記使用が、インターフェロン、ヌクレオシド類似体、ヌクレオチド類似体、配列特異的オリゴヌクレオチド、核酸ポリマー、エントリー阻害剤、及び小分子免疫調節剤からなる群から選択される、１つ以上の追加の薬剤の使用を含む、前記〔８２〕～〔８３〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８５〕前記１つ以上の追加の薬剤が、組み換えインターフェロン $\alpha 2b$ 、ＩＦＮ- α 、ＰＥＧ-ＩＦＮ- $\alpha -2a$ 、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルからなる群から選択される、前記〔８４〕に記載の使用。

〔８６〕Ｂ型肝炎の治療に使用するための、前記〔１〕～〔８０〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔８７〕Ｄ型肝炎の治療に使用するための、前記〔１〕～〔８０〕のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の化合物。

〔 8 8 〕 前記化合物が、インターフェロン、ヌクレオシド類似体、ヌクレオチド類似体、配列特異的オリゴヌクレオチド、核酸ポリマー、エントリー阻害剤、及び小分子免疫調節剤からなる群から選択される、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて使用される、前記〔 8 6 〕～〔 8 7 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 8 9 〕 前記1つ以上の追加の薬剤が、組み換えインターフェロン α 2b、IFN- α 、PEG-IFN- α -2a、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルからなる群から選択される、前記〔 8 8 〕に記載の化合物。

〔 9 0 〕 対象におけるB型肝炎を治療するための方法であって、有効量の前記〔 1 〕～〔 8 0 〕のいずれか一項に記載の化合物を、B型肝炎に罹患している、治療を必要とする前記対象に投与することを含む、方法。

10

〔 9 1 〕 対象におけるD型肝炎を治療するための方法であって、有効量の前記〔 1 〕～〔 8 0 〕のいずれか一項に記載の化合物を、D型肝炎に罹患している、治療を必要とする前記対象に投与することを含む、方法。

〔 9 2 〕 インターフェロン、ヌクレオシド類似体、ヌクレオチド類似体、配列特異的オリゴヌクレオチド、核酸ポリマー、エントリー阻害剤、及び小分子免疫調節剤からなる群から選択される追加の薬剤を投与することを更に含む、前記〔 9 0 〕～〔 9 1 〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 9 3 〕 前記追加の薬剤が、組み換えインターフェロン α 2b、IFN- α 、PEG-IFN- α -2a、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルジソプロキシルからなる群から選択される、前記〔 9 2 〕に記載の方法。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/20

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100103610

弁理士 ▲吉▼田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100183379

弁理士 藤代 昌彦

(72)発明者 ヴァンドヴィル サンドリーヌ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 スミス デヴィッド バーナード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ベイゲルマン レオニド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 セレブリヤニー ウラジミール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内

(72)発明者 シナジー レイモンド エフ

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 3 2 2 アトランタ クリフトン ロード ノースイースト 1 5
9 9 フォース フロア メールストップ 1 5 9 9 / 0 0 1 / 1 エイゼット エモリー・ユニバーシ
ティ内

(72)発明者 アンブラード フランク

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 3 2 2 アトランタ クリフトン ロード ノースイースト 1 5
9 9 フォース フロア メールストップ 1 5 9 9 / 0 0 1 / 1 エイゼット エモリー・ユニバーシ
ティ内

(72)発明者 バシット レダ

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 3 2 2 アトランタ クリフトン ロード ノースイースト 1 5
9 9 フォース フロア メールストップ 1 5 9 9 / 0 0 1 / 1 エイゼット エモリー・ユニバーシ
ティ内

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 特表 2 0 1 9 - 5 0 7 7 7 4 (J P, A)

特表 2 0 1 6 - 5 3 9 9 2 4 (J P, A)

特開 2 0 1 8 - 1 5 0 3 6 0 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 0 8 6 4 2 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 2 1 0 8 1 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 1 9 3 2 5 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 2 1 6 8 9 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5

A 6 1 K 3 8 / 2 1

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 1 / 2 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)