

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7641957号

(P7641957)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/501(2006.01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 60 (全209頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-525496(P2022-525496)

(86)(22)出願日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(65)公表番号 特表2023-501253(P2023-501253
A)

(43)公表日 令和5年1月18日(2023.1.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/057831

(87)国際公開番号 WO2021/087025

(87)国際公開日 令和3年5月6日(2021.5.6)

審査請求日 令和5年10月23日(2023.10.23)

(31)優先権主張番号 62/927,934

(32)優先日 令和1年10月30日(2019.10.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 520223354

ライボン・セラピューティクス・インコ
ーポレイテッドRibon Therapeutics,
Inc.アメリカ合衆国02140マサチューセ
ッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパー
ク・ドライブ35番、スウィート300

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 パール, ニコラス ロバート

アメリカ合衆国02140マサチューセ
ッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパー

最終頁に続く

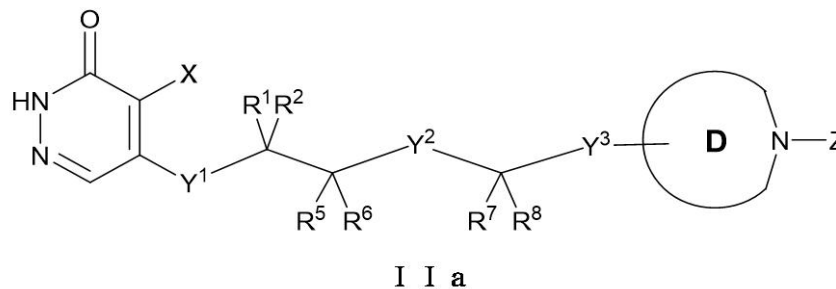
(54)【発明の名称】 PARP7阻害剤としてのピリダジノン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I Iaの化合物であって、

【化1】



式中、

Xが、CF₃、Br、またはClであり、

Y¹、Y²、及びY³が各々独立して、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)NR^Y、S(=O)₂NR^Y、またはNR^YC(=O)NR^Yから選択され、式中、各R^Yが独立して、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄ハロアルキルであり、

Zが、 Cy^Z であり、

Cy^Z が、ハロ、 C_{1-3} ハロアルキル、またはCNによって置換された、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリジニル基、またはチアゾリル基であり、

環Dが、OH、F、 $C(O)NH_2$ 、及びCNから選択される1または2個の基で任意に置換されるアゼチジン環またはピペリジン環であり、

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキルがCN、 NO_2 、 OR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されるか、または

R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^5 と R^7 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、かつ Y^2 と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R^a3 、 R^b3 、 R^c3 、及び R^d3 が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、前記 R^a3 、前記 R^b3 、前記 R^c3 、及び前記 R^d3 の前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、前記 C_{2-6} アルキニル、前記 C_{6-10} アリール、前記 C_{3-7} シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、前記 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、前記5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び前記4～10員ヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるか、または

R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と一緒に、 CN 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{1-6} ハロアルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、前記 C_{2-6} アルキニル、前記 C_{6-10} アリール、前記 C_{3-7} シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、前記 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、前記5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

各 R^e 及び R^e が独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、及び CN から選択され、

いずれの前述のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基も、 O 、 N 、及び S から独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を含み、

いずれの前述のヘテロシクロアルキル基の1個以上の環形成 C 原子または N 原子も、1または2個のオキソ(=O)基によって任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

X が、 CF_3 である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

Y^1 が、 NR^Y または O である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Y^1 が、 NR^Y である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Y^1 が、 NH である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

Y^1 が、 O である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

Y^2 が、O、 NR^Y 、または $C(=O)NR^Y$ である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

Y^2 が、O、NH、 NCH_3 、または $C(=O)NH$ である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Y^2 が、O または NR^Y である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Y^2 が、O、NH、または NCH_3 である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Y^2 が、O である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

Y^3 が、 $C(=O)NR^Y$ である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

Y^3 が、 $C(=O)NCH_3$ である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R^1 が、H または C_{1-6} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-6} アルキルが、 OR^{a3} 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ で任意に置換される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^1 が、H または C_{1-6} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-6} アルキルが、 OR^{a3} で任意に置換される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^1 が、H、メチル、メトキシメチル、 CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、または $CH_2NHCH(O)CH_3$ である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^1 が、H、メチル、またはメトキシメチルである、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^1 が、メチルである、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^1 が、H である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2$

10

20

30

40

50

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成する、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R^1 と Y^1 の R^{Y} 基が、それらが結合している原子と一緒に、かつ Y^1 を形成する原子と一緒に、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるアゼチジン環を形成する、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項22】

R^1 と Y^1 の R^{Y} 基が、それらが結合している原子と一緒に、かつ Y^1 を形成する原子と一緒に、アゼチジン環を形成する、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項23】

R^2 が、Hである、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

R^5 が、Hまたは C_{1-6} アルキルである、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

R^5 が、メチルである、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

R^5 が、Hである、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項27】

R^6 が、Hである、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

R^7 が、Hまたは C_{1-6} アルキルである、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

R^7 が、 CH_3 である、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項30】

R^7 が、Hである、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

R^8 が、Hである、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

Y^1 の R^{Y} が、Hである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 3 3】

Y^2 の R^Y が、H または C_{1-4} アルキルである、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

Y^2 の R^Y が、H またはメチルである、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

Y^3 の R^Y が、H または C_{1-4} アルキルである、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

Y^3 の R^Y が、H、メチル、またはエチルである、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

Y^3 の R^Y が、 CH_3 である、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換される 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル環を形成する、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で各々任意に置換されるオキソピロリジン環またはピロリジン環を形成する、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、オキソピロリジン環を形成する、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、オキソピペリジン環を形成する、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

環 D が、OH で任意に置換されるアゼチジン環またはピペリジン環である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

環 D が、OH、F、C(O)NH₂、または CN から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されるピペリジン環である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

環 D が、OH で任意に置換されるピペリジン環である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

環 D が、ピペリジン環である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

Cy^Z が、CF₃ で置換されるピリミジニルである、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

Cy^Z が、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-フルオロピリミジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、5-クロロピラジン-2-イル、5-ブromopirimidin-2-イル、5-シアノピリジン-2-イル、5-シアノチアゾール-2-イル、5-シアノピラジン-2-イル、5-メチルピリミジン-2-イルから選択される、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

Cy^Z が、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-シアノピリジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル、及び 5-ブromopirimidin-2-イルから選択される、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

Cy^Z が、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルである、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

X が CF₃ であり、Y¹ が NR^Y であり、Y² が O であり、Y³ が C(=O)NR^Y であり、R¹ がメチルであり、R² が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が H であり、R⁷ が CH₃ であり、R⁸ が H であり、環 D が OH で置換されるピペリジンであり、Cy^Z が CF₃ で置換されるピリミジニルである、請求項 1 ～ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

式 I I b を有する、請求項 1 ～ 4 1 及び 4 6 ～ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、

10

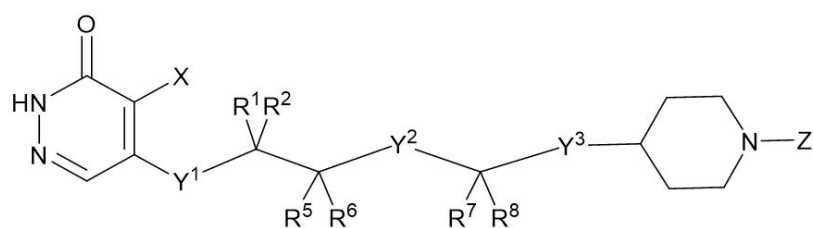
20

30

40

50

【化 2】



II b

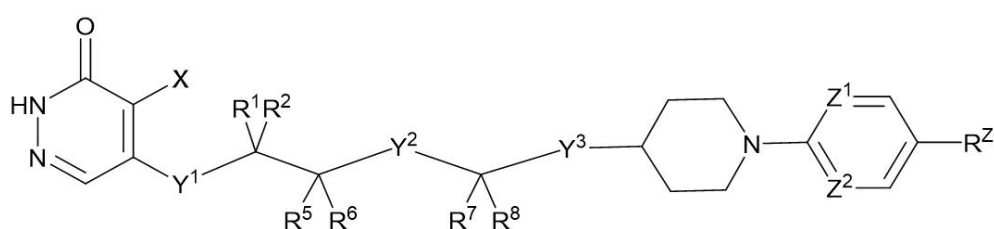
10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

式 II c を有し、

【化 3】



II c

20

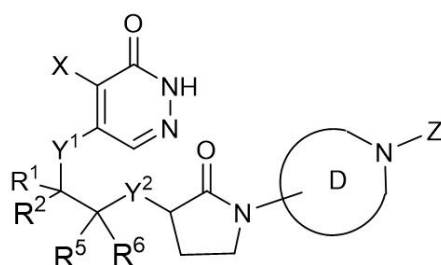
式中、 Z^1 及び Z^2 が各々独立して、N 及び CH から選択され、 R^Z が、ハロ、CN、または C_{1-3} ハロアルキルである、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

式 II d を有する、請求項 1 ~ 2 7 及び 4 2 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 4】

30



II d

40

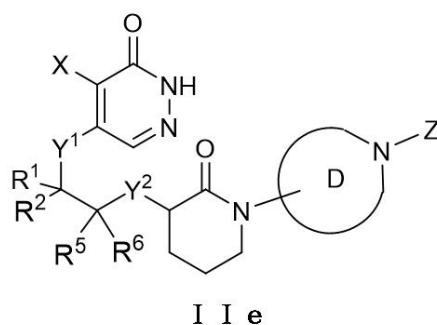
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

式 II e を有する、請求項 1 ~ 2 7 及び 4 2 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、

50

【化 5】



10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 55】

(S) - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

20

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

((S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) アセトアミド、

30

(S) - N - エチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - ((1 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アゼチジン - 2 - イル) メトキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (3 - メトキシ - 2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

40

5 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - ((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - クロロ - 5 - ((S) - 1 - (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) プロ

50

パン-2-イルアミノ) ピリダジン-3 (2H) -オン、

4-ブromo-5-((2S)-1-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3 (2H) -オン、

5-((S)-1-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

5-((S)-1-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

6-(4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロボキシ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル、

6-(4-((S)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロボキシ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル、

5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

6-(4-((S)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル、

6-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル、

5-((S)-1-メトキシ-3-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

(S)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロボキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

5-((S)-1-メトキシ-3-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

5-((S)-1-メトキシ-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

5-((S)-1-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3 (2H) -オン、

10

20

30

40

50

6-(4-(2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)ピロリジン-1

50

－イル) ピペリジン－1－イル) ニコチノニトリル、

5－((S)－1－((S)－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピラジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) オキシ)－4－(トリフルオロメチル) ピリダジン－3(2H)－オン、

5－((S)－1－((R)－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピラジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) オキシ)－4－(トリフルオロメチル) ピリダジン－3(2H)－オン、

4－ブromo－5－((S)－1－((R)－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) アミノ) ピリダジン－3(2H)－オン、

N－((3R, 4R)－3－ヒドロキシ－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル)－2－((S)－2－((6－オキソ－5－(トリフルオロメチル)－1, 6－ジヒドロピリダジン－4－イル) アミノ) プロボキシ) アセトアミド、及び

N－((3S, 4S)－3－ヒドロキシ－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル)－2－((S)－2－((6－オキソ－5－(トリフルオロメチル)－1, 6－ジヒドロピリダジン－4－イル) アミノ) プロボキシ) アセトアミドから選択される、請求項1に記載の化合物、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項56】

(S)－3－((S)－2－((6－オキソ－5－(トリフルオロメチル)－1, 6－ジヒドロピリダジン－4－イル) アミノ) プロボキシ)－1'－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル)－[1, 4'－ビペリジン]－2－オン、

(R)－3－((S)－2－((6－オキソ－5－(トリフルオロメチル)－1, 6－ジヒドロピリダジン－4－イル) アミノ) プロボキシ)－1'－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル)－[1, 4'－ビペリジン]－2－オン、

5－((S)－1－((S)－4, 4－ジメチル－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) アミノ)－4－(トリフルオロメチル) ピリダジン－3(2H)－オン、

5－((S)－1－((R)－4, 4－ジメチル－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) アミノ)－4－(トリフルオロメチル) ピリダジン－3(2H)－オン、

(R)－6－(4－(2－オキソ－3－(2－((6－オキソ－5－(トリフルオロメチル)－1, 6－ジヒドロピリダジン－4－イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル) ニコチノニトリル、

(S)－6－(4－(2－オキソ－3－(2－((6－オキソ－5－(トリフルオロメチル)－1, 6－ジヒドロピリダジン－4－イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン－1－イル) ピペリジン－1－イル) ニコチノニトリル、

5－((S)－1－((3S, 4R)－4－メチル－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) アミノ)－4－(トリフルオロメチル) ピリダジン－3(2H)－オン、

5－((S)－1－((3R, 4S)－4－メチル－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル) ピロリジン－3－イル) オキシ) プロパン－2－イル) アミノ)－4－(トリフルオロメチル) ピリダジン－3(2H)－オン、

5－((S)－1－((R)－1－((3R, 4R)－3－フルオロ－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリミジン－2－イル) ピペリジン－4－イル)－2－オキソピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-((3S, 4R)-3-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R, 4S)-3-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

6-((R)-3, 3-ジフルオロ-4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-((S)-3, 3-ジフルオロ-4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-クロロピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ピラジン-2-カルボニトリル、

4-ブromo-5-(((S)-1-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

4-ブromo-5-(((S)-1-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

4-クロロ-5-(((S)-1-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

4-クロロ-5-(((S)-1-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-ブromo-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロポキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-ブromo-6-オキソ-1, 6-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロボキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

6-(4-((S)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロボキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロボキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5-((S)-1-メトキシ-3-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-((S)-1-メトキシ-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-((S)-1-メトキシ-3-((S)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-((S)-1-メトキシ-3-((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-((S)-1-メトキシ-3-((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) チアゾール-5-カルボニトリル、

6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-ブロモ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) -3-メトキシプロボキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-ブロモ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) -3-メトキシプロボキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

4-ブロモ-5-((S)-1-メトキシ-3-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

4-ブロモ-5-((S)-1-メトキシ-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-((S)-1-((R)-1-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((S) -1 - (((R) -1 - ((3 S, 4 S) -3 -ヒドロキシ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) -2 -オキソピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) アミノ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((S) -1 - (((R) -1 - ((3 S, 4 R) -3 -ヒドロキシ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) -2 -オキソピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) アミノ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((S) -1 - (((R) -1 - ((3 R, 4 S) -3 -ヒドロキシ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) -2 -オキソピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) アミノ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

(S) -N - ((R) -2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) ピロリジン-3 -イル) -2 - ((6 -オキソ-5 - (トリフルオロメチル) -1, 6 -ジヒドロピリダジン-4 -イル) アミノ) プロパンアミド、

5 - (((S) -1 - (((R) -2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) ピロリジン-3 -イル) オキシ) -3 - ((2, 2, 2 -トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2 -イル) アミノ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((S) -1 -ヒドロキシ-3 - (((R) -2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) ピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) アミノ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((S) -1 - (((S) -1 - ((3 R, 4 S) -3 -ヒドロキシ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) -2 -オキソピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) オキシ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((S) -1 - (((R) -1 - ((3 S, 4 R) -3 -ヒドロキシ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) -2 -オキソピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) オキシ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

5 - (((2 S) -1 - ((1 - ((3 R, 4 R) -3 -ヒドロキシ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) -2 -オキソピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) オキシ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

N - ((S) -3 - (((R) -2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) ピロリジン-3 -イル) オキシ) -2 - ((6 -オキソ-5 - (トリフルオロメチル) -1, 6 -ジヒドロピリダジン-4 -イル) アミノ) プロピル) アセトアミド、

5 - (((2 R, 3 R) -3 -ヒドロキシ-1 - (((R) -2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イル) ピロリジン-3 -イル) オキシ) ブタン-2 -イル) アミノ) -4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) -オン、

4 - ((R) -2 -オキソ-3 - ((S) -2 - ((6 -オキソ-5 - (トリフルオロメチル) -1, 6 -ジヒドロピリダジン-4 -イル) アミノ) プロボキシ) ピロリジン-1 -イル) -1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2 -イル) ピペリジン-3 -カルボキサミド、及び

4 - ((R) -2 -オキソ-3 - ((S) -2 - ((6 -オキソ-5 - (トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリルから選択される、請求項 1 に記載の化合物、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

請求項 1 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 58】

PARP7 の活性を阻害するための医薬であって、請求項 1 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬。

10

【請求項 59】

治療を必要とする患者におけるがんを治療するための医薬であって、請求項 1 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬。

【請求項 60】

前記がんが、乳癌、中枢神経系癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌、肺癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌（上気道消化管癌）、尿路癌、または結腸癌である、請求項 59 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、PARP7 阻害剤であり、かつがんの治療に有用なピリダジノン及び関連化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) は、遺伝子発現、タンパク質分解、及び複数の細胞ストレス応答を含む基本的な細胞過程を調節する 17 個の酵素のファミリーのメンバーである (M. S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP - ribosylation. Nat Chem Biol 14, 236 - 243 (2018))。ストレス下で生存するがん細胞の能力は、根本的ながん機構であり、新規治療薬の新たなアプローチである。PARP ファミリーの 1 メンバーである PARP1 は、遺伝子変異または細胞傷害性化学療法 of のいずれかによって引き起こされる DNA 損傷によって誘導される細胞ストレスに関連して、有効ながん標的であることがすでに示されており、4 つの薬が診療所で承認されており、いくつかの他の薬剤が開発段階の後期にある (A. Ohmoto, S. Yachida, Current status of poly (ADP - ribose) polymerase inhibitors and future directions. Onco Targets Ther 10, 5195 - 5208 (2017))。

30

【0003】

PARP ファミリーの 17 個のメンバーは、それらの触媒ドメイン内の相同性に基づいてヒトゲノム内で同定された (S. Vyas, M. Chesarone - Cataldo, T. Todorova, Y. H. Huang, P. Chang, A systematic analysis of the PARP protein family identifies new functions critical for cell physiology. Nat Commun 4, 2240 (2013))。しかしながら、それらの触媒活性は、3 つの異なるカテゴリーに分類される (S. Vyas et al., Family - wide analysis of poly (ADP - ribose) polymerase activity. Nat Commun 5, 4426 (2014))。PARP ファミリーメンバーの大半が、モノ ADP リボース単位 (モノ PARP) のそれらの基質への移動を触媒する一方で、他のメンバー (PARP1、PARP2、T

40

50

NKS、TNKS2)は、ポリADPリボース単位(ポリPARP)の基質への移動を触媒する。最後に、PARP13は、それらの中でもインビトロまたはインビボのいずれでも触媒活性を示すことができなかった唯一のPARPである。

【0004】

アリール炭化水素受容体(AHR)は、炎症誘発応答及び異物代謝を含む複数の細胞機能の調節に関与するリガンド活性化転写因子である(S. Feng, Z. Cao, X. Wang, Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1836, 197-210 (2013)、及びB. Stockinger, P. Di Meglio, M. Gialitakis, J. H. Duarte, The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol* 32, 403-432 (2014))。AHRは、キヌレニンなどの内因性トリプトファン代謝産物(C. A. Opitz et al., An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478, 197-203 (2011))、及び2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン(TCDD)などのある特定の多環式芳香族炭化水素(K. W. Bock, Toward elucidation of dioxin-mediated chloracne and Ah receptor functions. *Biochem Pharmacol* 112, 1-5 (2016))を含む広範な数のリガンドによって活性化することができる。AHRの活性化により、シトクロムP4501A1及びP4501B1などの代謝に関与する遺伝子を含む標的遺伝子発現が誘導される。AHRの活性化により、ある特定のAHR転写標的の負の調節因子として機能するAHR標的遺伝子であるTCDD誘導性ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(TIPARP、PARP7とも称される)の増加も引き起こされる(L. MacPherson et al., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. *Int J Mol Sci* 15, 7939-7957 (2014)、及びL. MacPherson et al., 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. *Nucleic Acids Res* 41, 1604-1621 (2013))。

【0005】

PARP7は、アンドロゲン受容体(E. C. Bolton et al., Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev* 21, 2005-2017 (2007))、血小板由来成長因子(J. Schmahl, C. S. Raymond, P. Soriano, PDGF signaling specificity is mediated through multiple immediate early genes. *Nat Genet* 39, 52-60 (2007))、及び低酸素誘導性因子1(N. Hao et al., Xenobiotics and loss of cell adhesion drive distinct transcriptional outcomes by aryl hydrocarbon receptor signaling. *Mol Pharmacol* 82, 1082-1093 (2012))を含む他の転写因子及びシグナル伝達経路によって調節することもできる。PARP7遺伝子は、扁平上皮癌組織学で頻繁に増幅される領域内の染色体3(3q25)上に位置する(<http://www.cbioportal>

10

20

30

40

50

.org/index.do?session_id=5ae1bcde498eb8b3d565d8b2)。ゲノム規模での関連研究により、3q25が卵巣癌の感受性遺伝子座として同定され、このがん型におけるPARP7の役割を示唆した(E. L. Goode et al., A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. Nat Genet 42, 874–879 (2010))。PARP7は、複数の細胞機能を有する。AHRシグナル伝達との関連で、PARP7は、P4501A1及びP4501B1の発現を調節する負のフィードバック機構として機能する(L. MacPherson et al., Aryl hydrocarbon receptor repressor and TIPARP (ARTD14) use similar, but also distinct mechanisms to repress aryl hydrocarbon receptor signaling. Int J Mol Sci 15, 7939–7957 (2014)、及びL. MacPherson et al., 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin poly(ADP-ribose) polymerase (TIPARP, ARTD14) is a mono-ADP-ribosyltransferase and repressor of aryl hydrocarbon receptor transactivation. Nucleic Acids Res 41, 1604–1621 (2013))。PARP7は、転写活性の調節をもたらすADP-リボシレート肝臓X受容体としても記載されている(C. Bindesboll et al., TCDD-inducible poly-ADP-ribose polymerase (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors. Biochem J 473, 899–910 (2016))。ウイルス感染中、PARP7は、シンドビスウイルス(SINV)に結合して、ウイルスRNA分解を促進することができる(T. Kozaki et al., Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. Proc Natl Acad Sci U S A 114, 2681–2686 (2017))。また、ウイルス感染との関連で、AHR誘導性PARP7は、I型インターフェロン応答及び抗ウイルス免疫の活性化をもたらす病原体関連分子パターン経路の発症中に活性化される主要なキナーゼであるTBK1と相互作用することができる(T. Yamada et al., Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains Type I interferon-mediated antiviral innate defense. Nat Immunol 17, 687–694 (2016))。PARP7は、その活性化を防止し、それにより、I型インターフェロン応答を抑制するADP-リボシレートTBK1であることが示された。

【0006】

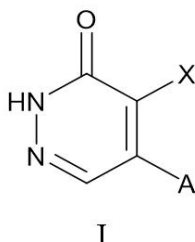
ウイルス感染からのこれらの結果に基づいて、がん細胞が、異常発現及び／または活性化されたPARP7を、I型インターフェロンの抑制及びそれによるT細胞媒介性抗腫瘍免疫により宿主免疫系を回避する機構として使用できると仮定することができた。実際に、T細胞活性化を抑制する腫瘍因子を同定するための最近の遺伝子スクリーニングでは、PARP7はヒットとして同定された(D. Pan et al., A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. Science 359, 770–775 (2018))。マウス黒色腫細胞株におけるPARP7ノックアウトが共培養T細胞の増殖及び活性化を増加させることが示され、PARP7阻害がT細胞媒介性腫瘍死滅を活性化するための実行可能な戦略であり得ることを示唆した。したがって、PARP7阻害剤の開発が継続的に必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、式Ⅰの化合物であって、

【化1】



10

構成員が以下に定義される、上記化合物、またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0008】

本発明はさらに、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

【0009】

本発明はさらに、PARP7の活性を阻害する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩をPARP7と接触させることを含む、上記方法に関する。

20

【0010】

本発明はさらに、治療を必要とする患者における疾患または障害を治療する方法であって、疾患または障害がPARP7の過剰発現または増加した活性を特徴とし、患者に、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、上記方法に関する。

【0011】

本発明はさらに、がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、対象に、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩などのPARP7活性を阻害する薬剤の治療有効量を投与することを含む、上記方法に関する。本開示は、療法に使用するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使用も提供する。本開示は、療法に使用するための本明細書に記載の化合物も提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

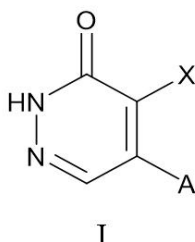
【図1】実施例Bに記載の動物モデルにおける平均腫瘍体積に対する本発明の化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、式Ⅰの化合物であって、

【化2】



40

式中、

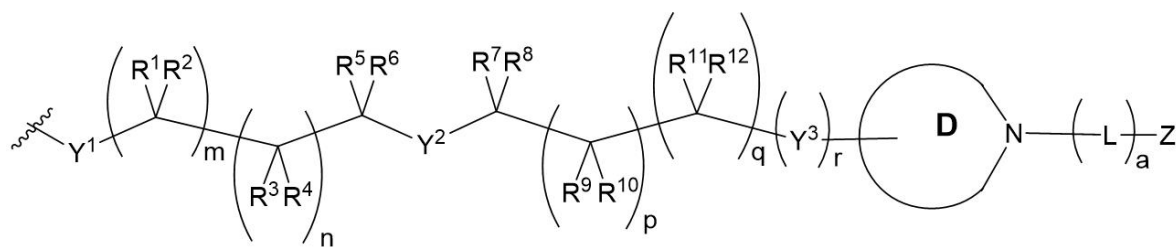
Xが、Cl、Br、F、CH₃、CF₃、CF₂H、CN、OCH₃、エチル、シクロプ

50

ロピル、SCH₃、またはイソプロピルであり、

Aが、(A-1)の式を有する基であり、

【化3】



(A-1)

Y¹、Y²、及びY³が各々独立して、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)NR^Y、S(=O)₂NR^Y、またはNR^YC(=O)NR^Yから選択され、式中、各R^Yが独立して、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄ハロアルキルであり、

Lが、C₁₋₃アルキレン、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)NR^Y、またはNR^YC(=O)NR^Yであり、

Zが、H、Cy^Z、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、及びS(O)₂NR^cR^dであり、ここで、Zの当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、及びC₁₋₆ハロアルキルが各々、Cy^Z、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、及びS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換され、

Cy^Zが、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって各々任意に置換される、C₆₋₁₀アリール、C₃₋₇シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、当該アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルが、ハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

環Dが、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a2 、 SR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 $OC(O)R^b2$ 、 $OC(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2C(O)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2S(O)R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2NR^c2R^d2$ 、 $S(O)R^b2$ 、 $S(O)NR^c2R^d2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換される単環式または多環式4～10員ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが各々、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a2 、 SR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 $OC(O)R^b2$ 、 $OC(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2C(O)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2S(O)R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2NR^c2R^d2$ 、 $S(O)R^b2$ 、 $S(O)NR^c2R^d2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から選択され、ここで、当該 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} の当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されるか、または

R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されるか、または

10

20

30

40

50

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒に、かつ Y^3 を形成する原子と一緒に、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒に、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^1 と R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^3 と R^5 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^7 と R^9 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^9 と R^{11} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)$

50

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^5 と R^7 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、かつ Y^2 と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^1 と R^3 が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^3 と R^5 が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^7 と R^9 が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^9 と R^{11} が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^9 と R^{10} と R^{11} と R^{12} が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に三重結合を形成し、

各 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{d} 、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}3}$ が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、当該 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{d} 、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}3}$ の当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}7})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}7})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるか、または

R^{c} と R^{d} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、 CN 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}7}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}7})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}7})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}7}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{d}7}$ 、

及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換される 4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換される 4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

10

R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換される 4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

20

R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換される 4～7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換され、

40

各 R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、及び R^{e7} が独立して、H、 C_{1-4} アルキル、及び C N から選択され、

a が、0 または 1 であり、

m が、0 または 1 であり、

n が、0 または 1 であり、

p が、0 または 1 であり、

q が、0 または 1 であり、

r が、0 または 1 であり、

いずれの前述のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基も、O、N、及び S か

50

ら独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を含み、

いずれの前述のヘテロシクロアルキル基の1個以上の環形成C原子またはN原子も、1または2個のオキソ(=O)基によって任意に置換される、該化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0014】

いくつかの実施形態では、Xは、 CF_3 、Br、またはClである。いくつかの実施形態では、Xは、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、Xは、BrまたはClである。いくつかの実施形態では、Xは、Brである。いくつかの実施形態では、Xは、Clである。

【0015】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 NR^{Y} またはOである。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 NR^{Y} である。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、NHである。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、Oである。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、NHまたはOである。

【0016】

いくつかの実施形態では、 Y^2 は、O、 NR^{Y} 、または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}$ である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、O、NH、 NCH_3 、または $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、Oまたは NR^{Y} である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、Oである。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 NR^{Y} である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、O、NH、または NCH_3 である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、NHまたは NCH_3 である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、NHである。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 NCH_3 である。

【0017】

いくつかの実施形態では、 Y^3 は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}$ である。いくつかの実施形態では、 Y^3 は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ である。いくつかの実施形態では、 Y^3 は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_3$ である。いくつかの実施形態では、 Y^3 は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2$ である。いくつかの実施形態では、 Y^3 は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ または $\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_3$ である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 Y^1 の R^{Y} は、Hである。

【0019】

いくつかの実施形態では、 Y^2 の R^{Y} は、Hまたは C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 Y^2 の R^{Y} は、Hまたはメチルである。いくつかの実施形態では、 Y^2 の R^{Y} は、Hである。いくつかの実施形態では、 Y^2 の R^{Y} は、メチルである。

【0020】

いくつかの実施形態では、 Y^3 の R^{Y} は、Hまたは C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 Y^3 の R^{Y} は、H、メチル、またはエチルである。いくつかの実施形態では、 Y^3 の R^{Y} は、Hである。いくつかの実施形態では、 Y^3 の R^{Y} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 Y^3 の R^{Y} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 Y^3 の R^{Y} は、 CH_2 である。

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ から選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが、ハロ、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ から独立して選択される

10

20

30

40

50

1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換される。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換される。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが OR^a で任意に置換される。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換される。

20

【0025】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換される。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが OR^a で任意に置換される。

【0027】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが、 OR^a 、 NR^cR^d 、及び $NR^cC(O)R^b$ で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、ここで、当該 C_{1-6} アルキルが OR^a で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、ここで、当該 C_{1-6} アルキルがメトキシで任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hまたはメチルであり、ここで、当該メチルがメトキシで任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、メトキシメチル、 CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、または $CH_2NHC(O)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、またはメトキシメチルである。

40

【0028】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 OR^a で任意に置換される C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メトキシで任意に置換される C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メトキシで任意に置換されるメチルである。いくつ

50

かの実施形態では、 R^1 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メトキシメチルである。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hである。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、Hまたは C_{1-6} アルキルである。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルである。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、Hである。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、Hである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hまたは C_{1-6} アルキルである。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 CH_2 である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hである。

20

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、Hである。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^1 と Y^1 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

30

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^1 と Y^1 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるアゼチジン環を形成する。

40

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^1 と Y^1 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成する。

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^7 と Y^3 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11}

50

、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4~10員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^7 と Y^3 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(=NR^e3)R^b3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるオキソピロリジン環またはピロリジン環を形成する。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^7 と Y^3 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環またはオキソピロリジン環を形成する。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^7 と Y^3 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、オキソピロリジン環を形成する。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^7 と Y^3 の R^Y 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、オキソペリジン環を形成する。

【0047】

いくつかの実施形態では、環Dは、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a2 、 SR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 $OC(O)R^b2$ 、 $OC(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2C(O)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2S(O)R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2NR^c2R^d2$ 、 $S(O)R^b2$ 、 $S(O)NR^c2R^d2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換される単環式または多環式4~10員ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、当該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、及び C_2-6 アルキニルが各々、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^a2 、 SR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 $OC(O)R^b2$ 、 $OC(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(=NR^e2)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2C(=NR^e2)NR^c2$

10

20

30

40

50

R^d2 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2C(O)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2S(O)R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2NR^c2R^d2$ 、 $S(O)R^b2$ 、 $S(O)NR^c2R^d2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の基で任意に置換される。

【0048】

いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 CN 、 OR^a2 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される単環式または多環式 4～6 員ヘテロシクロアルキル基である。

【0049】

いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される単環式または多環式 4～6 員ヘテロシクロアルキル基である。

【0050】

いくつかの実施形態では、環 D は、3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンである。

【0051】

いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される単環式 4～6 員ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される多環式 10 員ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、環 D は、アゼチジン環またはピペリジン環であり、それらは各々、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換されるピペリジン環である。いくつかの実施形態では、環 D は、 OH 、 F 、 $C(O)NH_2$ 、または CN から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されるピペリジン環である。いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換されるアゼチジン環である。

【0052】

いくつかの実施形態では、環 D は、単環式 4～6 員ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、環 D は、多環式 10 員ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、環 D は、アゼチジン環またはピペリジン環である。いくつかの実施形態では、環 D は、ピペリジン環である。いくつかの実施形態では、環 D は、アゼチジン環である。

【0053】

いくつかの実施形態では、環 D は、ハロ、 OR^a2 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意に置換される単環式 4～6 員ヘテロシクロアルキル基である。

【0054】

いくつかの実施形態では、環 D は、 OR^a2 で任意に置換されるアゼチジン環またはピペリジン環である。

【0055】

いくつかの実施形態では、環 D は、 OH で任意に置換されるピペリジン環である。

【0056】

いくつかの実施形態では、環 D は、ピペリジン環である。

【0057】

いくつかの実施形態では、Z は、 H 、 Cy^Z 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケ

10

20

30

40

50

ニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ であり、ここで、 Z の当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルが各々、 Cy^Z 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換される。

【0058】

いくつかの実施形態では、 Z は、 Cy^Z 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ であり、ここで、 Z の当該 C_{1-6} アルキルが、 Cy^Z 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換される。

【0059】

いくつかの実施形態では、 Z は、 Cy^Z 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または CN である。

【0060】

いくつかの実施形態では、 Z は、 Cy^Z である。

【0061】

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって任意に置換される5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、当該アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される。

【0062】

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、 CN 、メチル、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される5員または6員ヘテロアリール基である。

【0063】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CN、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される5員ヘテロアリアル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CN、メチル、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される6員ヘテロアリアル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CN、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される6員ヘテロアリアル基である。

【0064】

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CNまたは C_{1-3} ハロアルキルで置換されるピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、またはチアゾリル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CNまたは C_{1-3} ハロアルキルで置換されるピリミジニル、ピラジニル、またはピリジニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CNまたは C_{1-3} ハロアルキルで置換されるピリミジニル基またはピラジニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、 CF_3 で置換されるピリミジニルである。いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、ハロ、CNまたは C_{1-3} ハロアルキルで置換されるチアゾリル基である。

【0065】

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-フルオロピリミジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、5-クロロピラジン-2-イル、5-ブロモピリミジン-2-イル、5-シアノピリミジン-2-イル、5-シアノチアゾール-2-イル、5-シアノピラジン-2-イル、5-メチルピリミジン-2-イルから選択される。

【0066】

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-シアノピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル、及び5-ブロモピリミジン-2-イルから選択される。

【0067】

いくつかの実施形態では、 Cy^Z は、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルである。

【0068】

いくつかの実施形態では、 m は、1である。

【0069】

いくつかの実施形態では、 n は、0である。

【0070】

いくつかの実施形態では、 p は、0である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 q は、0である。

【0072】

いくつかの実施形態では、 r は、1である。いくつかの実施形態では、 r は、0である。

【0073】

いくつかの実施形態では、 a は、0である。

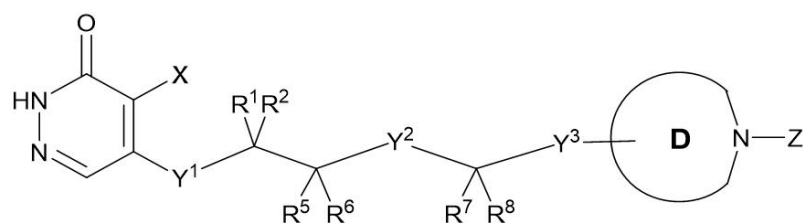
【0074】

いくつかの実施形態では、 X は CF_3 であり、 Y^1 は NR^Y であり、 Y^2 はOであり、 Y^3 は $C(=O)NR^Y$ であり、 R^1 はメチルであり、 R^2 はHであり、 R^5 はHであり、 R^6 はHであり、 R^7 は CH_2 であり、 R^8 はHであり、環DはOHで置換されるピペリジンであり、 Z は Cy^Z であり、ここで、 Cy^Z が CF_3 で置換されるピリミジニルである。

【0075】

いくつかの実施形態では、式IIaを有する化合物、

【化 4】



I I a

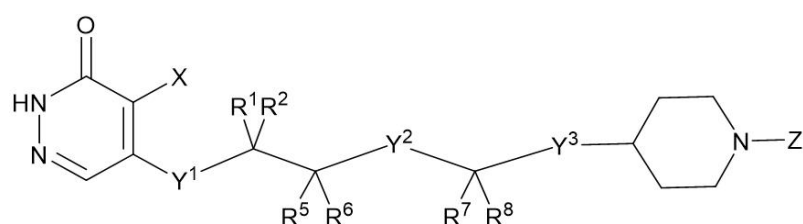
10

またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0076】

いくつかの実施形態では、式 I I b を有する化合物、

【化 5】



I I b

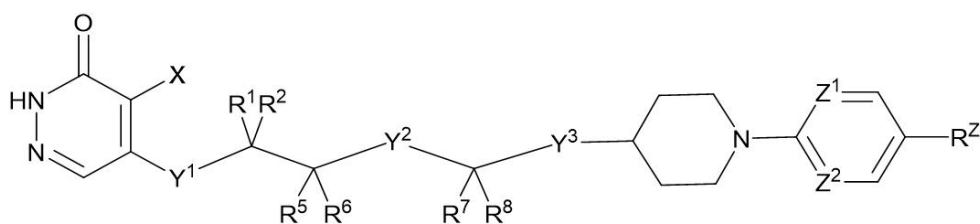
20

またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0077】

いくつかの実施形態では、式 I I c を有する化合物であって、

【化 6】



I I c

30

式中、 Z^1 及び Z^2 が各々独立して、N 及び CH から選択され、 R^Z が、ハロ、CN、または C_{1-3} ハロアルキルである、該化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、 R^Z は、 CF_3 、CN、 CF_2H 、及び Cl から選択される。

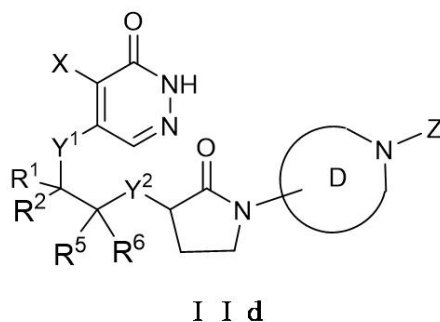
40

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式 I I d を有する、

50

【化 7】



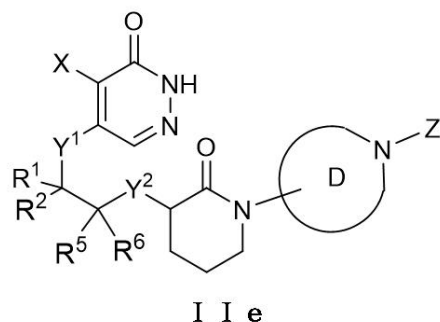
10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式 I I e を有する、

【化 8】



20

またはその薬学的に許容される塩である。

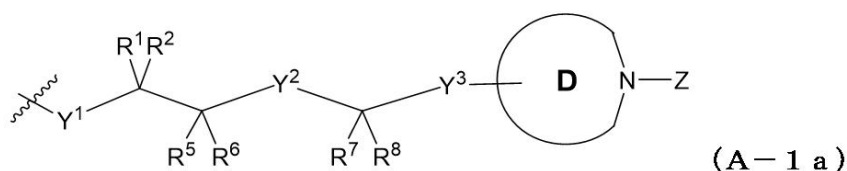
【0080】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物であって、式中、

X が、Cl、Br、または CF₃ であり、

A が、(A-1 a) の式を有する基であり、

【化 9】



40

Y¹、Y²、及び Y³ が各々独立して、O、NR^Y、C(=O)、及び C(=O)NR^Y から選択され、式中、各 R^Y が独立して、H または C₁₋₄ アルキルであり、

Z が、Cy^Z であり、

Cy^Z が、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、及び S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から独立して選択

50

される1、2、3、または4個の置換基によって任意に置換される5～10員ヘテロアリーールから選択され、ここで、当該アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

環Dが、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換される単環式または多環式4～10員ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが各々、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換され、

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリーール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリーール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択され、ここで、当該 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 の当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリーール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリーール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されるか、または

10

20

30

40

50

R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、当該 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} の当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 CN 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるか、または

R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、

10

20

30

40

50

C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、及び C₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換され、

各 R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、及び R^{e7} が独立して、H、C₁₋₄ アルキル、及び CN から選択され、

いずれの前述のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基も、O、N、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を含み、

いずれの前述のヘテロシクロアルキル基の 1 個以上の環形成 C 原子または N 原子も、1 または 2 個のオキソ (=O) 基によって任意に置換される、該化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0081】

いくつかの実施形態では、

(S) - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

((S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イルアミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (1 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) アセトアミド、

(S) - N - エチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - N - メチル - 2 - (1 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アゼチジン - 2 - イル) メトキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (3 - メトキシ - 2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

5 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - ((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - クロロ - 5 - ((S) - 1 - (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - ブロモ - 5 - ((2S) - 1 - (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ

10

20

30

40

50

) プロパン-2-イル) アミノ) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

6 - (4 - ((R) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6 - (4 - ((S) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - クロロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

6 - (4 - ((S) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) - 2 - オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) - 2 - オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オ

10

20

30

40

50

ン、

4 - (トリフルオロメチル) - 5 - (((2S) - 1 - ((1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

(S) - N - メチル - 2 - (2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロボキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((R) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((R) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((2S) - 1 - ((1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

(S) - 2 - (2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロボキシ) - N - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

5 - (((2S) - 1 - (メチル (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

6 - (4 - (2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロボキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロ

10

20

30

40

50

パン-2-イル) オキシ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 5- (((S) -1- ((R) -2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロ
 パン-2-イル) オキシ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 4-ブromo-5- (((S) -1- ((R) -2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) ピリダジン-3 (2H) -オン、

N- ((3R, 4R) -3-ヒドロキシ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2- ((S) -2- ((6-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) アセトアミド、及び

10

N- ((3S, 4S) -3-ヒドロキシ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2- ((S) -2- ((6-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) アセトアミドから選択される化合物、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0082】

いくつかの実施形態では、

(S) -3- ((S) -2- ((6-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) -1' - (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) - [1, 4' -ビペリジン] -2-オン、

20

(R) -3- ((S) -2- ((6-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ) -1' - (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) - [1, 4' -ビペリジン] -2-オン、

5- (((S) -1- ((S) -4, 4-ジメチル-2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5- (((S) -1- ((R) -4, 4-ジメチル-2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

30

(R) -6- (4- (2-オキソ-3- (2- ((6-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

(S) -6- (4- (2-オキソ-3- (2- ((6-オキソ-5- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5- (((S) -1- ((3S, 4R) -4-メチル-2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

40

5- (((S) -1- ((3R, 4S) -4-メチル-2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

5- (((S) -1- ((R) -1- ((3R, 4R) -3-フルオロ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、

50

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3R, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

6 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

6 - ((S) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (4 - ((R) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - クロロ - 5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - クロロ - 5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-ブロモ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

6-(4-((S)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) プロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5-(((S)-1-メトキシ-3-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-メトキシ-3-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-メトキシ-3-(((S)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-メトキシ-3-(((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-メトキシ-3-(((R)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ)-4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

2-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) チアゾール-5-カルボニトリル、

6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-ブロモ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ)-3-メトキシプロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-ブロモ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ)-3-メトキシプロボキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

4-ブロモ-5-(((S)-1-メトキシ-3-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

4-ブロモ-5-(((S)-1-メトキシ-3-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((S)-1-(((R)-1-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-1-(5

10

20

30

40

50

4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3

50

ーカルボキサミド、及び

4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボニトリルから選択される化合物、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0083】

明確にするために別個の実施形態との関連で記載される本発明のある特定の特徴を単一の実施形態では組み合わせで提供することもできることがさらに理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態との関連で記載される本発明の様々な特徴を別個にまたは任意の好適な部分組み合わせで提供することもできる。

【0084】

本明細書の様々な場所で、本発明の化合物の置換基が群または範囲で開示される。この記述がかかる群及び範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分組み合わせを含むことが具体的に意図されている。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、及びC₆アルキルを個別に開示するよう具体的に意図されている。

【0085】

本明細書の様々な場所で、様々なアリール環、ヘテロアリール環、シクロアルキル環、及びヘテロシクロアルキル環が記載されている。別途明記されない限り、これらの環は、原子価によって許容される任意の環員で分子の残りに結合することができる。例えば、「ピリジニル」、「ピリジル」、または「ピリジン環」という用語は、ピリジン-2-イル環、ピリジン-3-イル環、またはピリジン-4-イル環を指し得る。

【0086】

「n」が整数である「n員」という用語は、典型的には、環形成原子の数が「n」である部分における環形成原子の数を示す。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリール環の例であり、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは、10員シクロアルキル基の例である。

【0087】

可変物が複数回出現する本発明の化合物について、各可変物は、変数を定義する群から独立して選択される異なる部分とすることができる。例えば、同じ化合物上に同時に存在する2つのR基を有する構造について記載される場合、これらの2つのR基は、Rについて定義される基から独立して選択される異なる部分を表すことができる。

【0088】

本明細書で使用される場合、「任意に置換される」という語句は、非置換または置換を意味する。

【0089】

本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、水素原子が非水素基によって置き換えられることを意味する。所与の原子での置換が原子価によって制限されることを理解されたい。

【0090】

本明細書で使用される場合、i及びjが整数であり、化学基と組み合わせで用いられる「C_{i-j}」という用語は、i-jが範囲を定義する化学基中の炭素原子の数の範囲を指定する。例えば、C₁₋₆アルキルとは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

【0091】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせで用いられる「アルキル」という用語は、直鎖状または分岐状であり得る飽和炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~7個、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子

10

20

30

40

50

を有する。アルキル部分の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチル-1-ブチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、*n*-ヘプチルなどの化学基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、またはプロピルである。

【0092】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを含む。いくつかの実施形態では、ハロは、FまたはClである。

【0093】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルキル」という用語は、同じであっても異なってもよいハロゲン原子置換基の最大原子価を有するアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子は、フルオロ原子である。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個または1~4個の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 などが挙げられる。

【0094】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指す。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシ（例えば、*n*-プロポキシ及びイソプロポキシ）、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個または1~4個の炭素原子を有する。

【0095】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルコキシ」とは、式-O-（ハロアルキル）の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個または1~4個の炭素原子を有する。例示的なハロアルコキシ基は、-OCF₃である。

【0096】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アミノ」とは、NH₂を指す。

【0097】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキルアミノ」とは、式-NH（アルキル）の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキルアミノ基は、1~6個または1~4個の炭素原子を有する。例示的なアルキルアミノ基には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ（例えば、*n*-プロピルアミノ及びイソプロピルアミノ）などが挙げられる。

【0098】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ジアルキルアミノ」とは、式-N(alkyl)₂の基を指す。例示的なジアルキルアミノ基には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ（例えば、ジ(*n*-プロピル)アミノ及びジ(イソプロピル)アミノ)などが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は各々独立して、1~6個または1~4個の炭素原子を有する。

【0099】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する環構造の一部として1つ以上のアルケニレン基またはアルキニレン基を任意に有し得る非芳香族環または環系を指す。ヘテロシクロアルキル基には、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環、架橋環、またはスピロ環を有する）環系が含まれ得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原

10

20

30

40

50

子を有する単環式または二環式基である。非芳香族ヘテロシクロアルキル環、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンなどに縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つ以上の芳香族環（例えば、アリール環またはヘテロアリール環）を有する部分もヘテロシクロアルキルの定義に含まれる。ヘテロシクロアルキル基には、橋頭ヘテロシクロアルキル基（例えば、アザアドマンタン-1-イルなどの少なくとも1つの橋頭原子を有するヘテロシクロアルキル部分）及びスピロヘテロシクロアルキル基（例えば、[1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-N-イルなどの単一の原子で縮合した少なくとも2つの環を有するヘテロシクロアルキル部分）も含まれ得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、3～10個の環形成原子、4～10個の環形成原子、または約3～8個の環形成原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、2～20個の炭素原子、2～15個の炭素原子、2～10個の炭素原子、または約2～8個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、または1～2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の環中の炭素原子またはヘテロ原子が酸化して、カルボニル、N-オキシド、またはスルホニル基（または他の酸化結合）を形成することができるか、または窒素原子が四級化され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル部分は、C₂₋₇単環式ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、モルホリン環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロピリジン環、アゼチジン環、またはテトラヒドロフラン環である。

【0100】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、式ヘテロシクロアルキル-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、メチレンである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル部分は、3～10個の環員、4～10個の環員、または約3～7個の環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、単環式または二環式である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル部分は、単環式である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル部分は、C₂₋₇単環式ヘテロシクロアルキル基である。

【0101】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどであるが、これらに限定されない、単環式または多環式（例えば、縮合環系）芳香族炭化水素部分を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～10個の炭素原子または6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、単環式または二環式基である。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。

【0102】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリールアルキル」という用語は、式アリール-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、メチレンである。いくつかの実施形態では、アリール部分は、フェニルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、単環式または二環式基である。いくつかの実施形態では、アリールアルキル基は、ベンジルである。

【0103】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」という用語は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子環員を有する単環式または多環式（例えば、縮合環系）芳香族炭化水素部分を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。例

示的なヘテロアリアル基には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ピロリル、アゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイソオキサゾリル、イミダゾ[1, 2-b]チアゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基の環中の炭素原子またはヘテロ原子が酸化して、カルボニル、N-オキシド、またはスルホニル基（または他の酸化結合）を形成することができるか、または窒素原子が四級化され得るが、但し、環の芳香族性質が保存されることを条件とする。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～5個の炭素原子、1～5個の炭素原子、または約5～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、3～14個、4～12個、4～8個、9～10個、または5～6個の環形成原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、1～4個、1～3個、または1～2個のヘテロ原子を有する。

【0104】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、式ヘテロアリアル-アルキル-の基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、1～4個、1～3個、1～2個、または1個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、メチレンである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル部分は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル部分は、5～10個の炭素原子を有する。

【0105】

本明細書に記載の化合物は、不斉（例えば、1つ以上の立体中心を有する）とすることができる。別途指示されない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図される。不斉に置換された炭素原子を有する本発明の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離することができる。光学不活性出発材料から光学活性形態を調製する方法、例えば、ラセミ化合物の分割または立体選択的合成は、当該技術分野で既知である。オレフィンの幾何異性体、C=N二重結合の幾何異性体なども、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、全てのかかる安定した異性体が本発明で企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体は、異性体の混合としてまたは分離された異性形態として単離され得る。

【0106】

本発明の化合物は、互変異性形態も含む。互変異性形態は、プロトンの同時移動とともに、単結合を隣接する二重結合と交換することによって生じる。互変異性形態には、同じ経路式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態にあるプロトトロピー互変異性体が含まれる。プロトトロピー互変異性体の例には、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及び環状形態（プロトンが複素環系の2つ以上の位置、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-、及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールを占有することができる）が挙げられる。互変異性形態は、平衡状態にあり得るか、または適切な置換によって1つの形態に立体的にロックされ得る。互変異性形態の例であるピリダジン-3(2H)-オン及びピリダジン-3-オールが以下に示される。

10

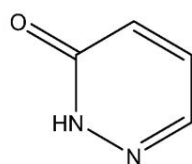
20

30

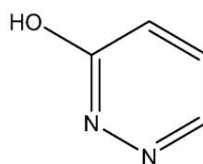
40

50

【化 10】



ピリダジン-3 (2H) -オン



ピリダジン-3-オール

【0107】

本発明の化合物は、中間体または最終化合物に生じる原子の全ての同位体も含む。同位体には、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子が含まれる。例えば、水素の同位体には、トリチウム及び重水素が含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含む。

【0108】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、別途明記されない限り、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むよう意図されている。

【0109】

全ての化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物の形態）などの他の物質と一緒に見つけることができるか、または単離することができる。

【0110】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはそれらの塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、本化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的分離は、例えば、本発明の化合物が豊富な組成物を含むことができる。実質的な分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本発明の化合物またはそれらの塩を含む組成物を含むことができる。化合物及びそれらの塩を単離するための方法は、当該技術分野で通例である。

【0111】

「薬学的に許容される」という語句が本明細書で用いられ、正しい医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合う、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を引き起こすことなくヒト及び動物の組織と接触させる際の使用に好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【0112】

本発明は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で 사용되는場合、「薬学的に許容される塩」とは、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾される、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水中もしくは有機溶媒中、またはそれらの2つの混合物中で、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418、及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)で見つけれ、

これらは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0113】

合成

本発明の化合物（それらの塩を含む）は、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。

【0114】

本発明の化合物を調整するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行することができる。好適な溶媒は、反応が実行される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲に及び得る温度で、出発物質（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に反応しないものとして行うことができる。所定の反応は、1つの溶媒中または2つ以上の溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、その特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

【0115】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)で見つけることができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0116】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光測光法（例えば、紫外可視）、もしくは質量分析法などの分光手段によって、または高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーによって監視することができる。

【0117】

本明細書で使用される「周囲温度」、「室温」、及び「RT」という語句は、当該技術分野で理解されており、一般に、温度、例えば、反応温度、すなわち、反応が実行される室内の温度、例えば、約20℃～約30℃の温度を指す。

【0118】

式Iの化合物は、文献中の既知の多数の調製経路に従って調製することができる。本発明の化合物を調製するための合成方法の例は、以下のスキームに提供される。別途記載されない限り、全ての置換基は、本明細書に定義される通りである。

【0119】

スキーム1に示されるプロセスでは、適切に置換された式(1-1)のハロゲン含有化合物（すなわち、 X^a がClまたはBrである）は、水素化ナトリウム（NaH）の存在下でp-メトキシベンジルクロリド（「PMB-Cl」）で処理することによって、式(1-2)のp-メトキシベンジルーエーテル（「PMB」）化合物として保護される。

10

20

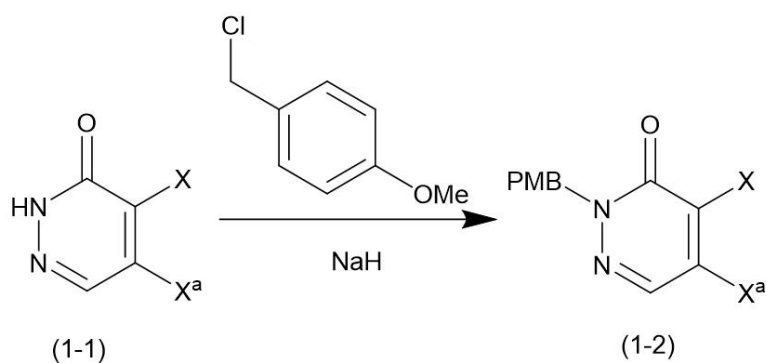
30

40

50

【化 1 1】

スキーム 1



10

【0 1 2 0】

スキーム 2～4 に示されるように、式 (1-2) の化合物が様々な求核剤と反応して、PMB 保護基の脱保護後に式 (I) の化合物を得ることができる。

【0 1 2 1】

スキーム 2 に示されるプロセスでは、式 (1-3) の化合物 (式中、Y^a が、O、NR^Y、または S である) が、塩基 (例えば、トリエチルアミン、Cs₂CO₃、またはカリウム *tert*-ブトキシド) の存在下で、式 (1-2) を有する化合物と反応して、式 (1-4) の化合物が得られる。酸 (例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸中のトリフルオロメタンスルホン酸) での脱保護により、式 (IA) の化合物が得られる。

20

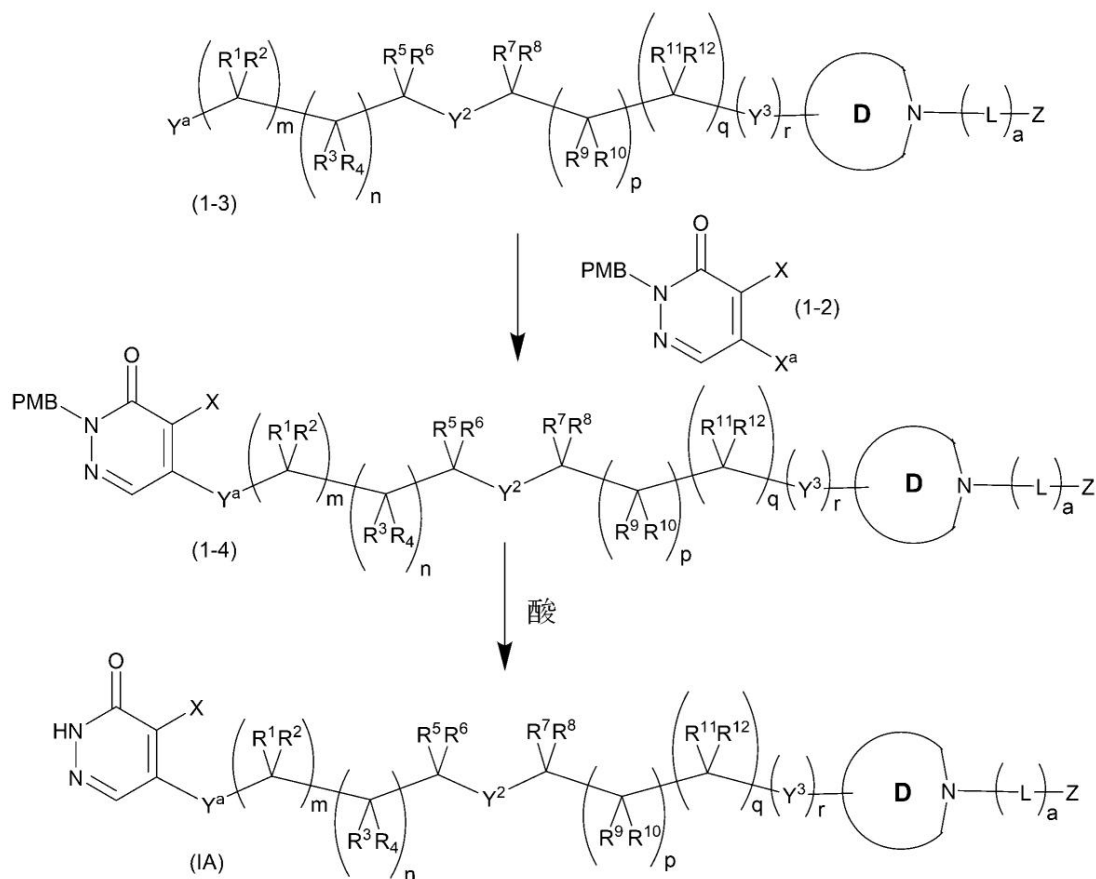
30

40

50

【化 1 2】

スキーム 2



【0 1 2 2】

使用法

本発明の化合物は、PARP7の活性を阻害することができる。例えば、本発明の化合物は、本発明の化合物の阻害量を細胞、個体、または患者に投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞または個体もしくは患者におけるPARP7の活性を阻害するために使用することができる。

【0 1 2 3】

PARP7阻害剤として、本発明の化合物は、PARP7の異常発現または活性に関連する様々な疾患の治療に有用である。例えば、本発明の化合物は、がんの治療に有用である。いくつかの実施形態では、本発明により治療可能ながんには、乳癌、中枢神経系癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌、肺癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部（上気道消化管）癌、尿路癌、結腸癌、及び他のがんが含まれる。

【0 1 2 4】

いくつかの実施形態では、本発明により治療可能ながんには、白血病及びリンパ腫などの造血器悪性腫瘍が含まれる。リンパ腫の例には、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL））、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、T細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、及びバーケットリンパ腫が挙げられる。白血病の例には、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML）が挙げられる。

【0 1 2 5】

本発明の化合物の投与によって治療可能な他のがんには、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）

、膀胱癌、骨癌、神経膠腫、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮内膜癌、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫、膵臓癌、胆嚢癌、胃癌（*gastric cancer*）、胃腸腫瘍、頭頸部癌（上気道消化管癌）、腸癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、肺癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌（*stomach cancer*）、精巣癌、甲状腺癌、及び子宮癌が含まれる。

【0126】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の投与によって治療可能ながんは、多発性骨髄腫、DLBCL、肝細胞癌、膀胱癌、食道癌、頭頸部癌（上気道消化管癌）、腎臓癌、前立腺癌、直腸癌、胃癌、甲状腺癌、子宮癌、及び乳癌である。

【0127】

本発明のPARP7阻害剤は、特に疾患がPARP7の過剰発現または増加した活性を特徴とする、心臓病学、ウイルス学、神経変性、炎症、及び疼痛などの疾患分野におけるPARP7関連障害にも治療的有用性を有し得る。

【0128】

本明細書で使用される場合、「細胞」という用語は、インビトロ細胞、エキスビボ細胞、またはインビボ細胞を指すよう意図されている。いくつかの実施形態では、エキスビボ細胞は、哺乳動物などの生物から切除された組織試料の一部とすることができる。いくつかの実施形態では、インビトロ細胞は、細胞培養物中の細胞とすることができる。いくつかの実施形態では、インビボ細胞は、哺乳動物などの生物における生きている細胞である。

【0129】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において指示された部分を接合することを指す。例えば、PARP7を本発明の化合物と「接触させること」または細胞を本発明の化合物と「接触させること」とは、PARP7を有するヒトなどの個体または患者に本発明の化合物を投与することを含み、例えば、PARP7を含む細胞調製物または精製調製物を含有する試料中に本発明の化合物を導入することを含む。

【0130】

本明細書で使用される場合、「個体」または「患者」という用語は、互換的に使用され、哺乳動物、具体的には、ヒトを指す。

【0131】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって探究されている組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生体応答または薬物応答を引き出す活性化合物または医薬品の量を指す。

【0132】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、1) 疾患の病変または症候を経験しているまたは呈している個体における疾患を抑制すること（すなわち、病変及び／または症候のさらなる発症を停止させること）、または2) 疾患の病変または症候を経験しているまたは呈している個体における疾患を改善すること（すなわち、病変及び／または症候を逆転させること）を指す。

【0133】

本明細書で使用される場合、「予防すること」または「予防」という用語は、疾患に罹り易い可能性があるが、まだ疾患の病変または症候を経験していないまたは呈していない個体における疾患を予防することを指す。

【0134】

併用療法

1つ以上の追加の医薬品または治療法、例えば、化学療法剤または他の抗がん剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、免疫療法、放射線、抗腫瘍及び抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、IL2、GM-CSFなど）、及び／またはキナーゼ（チロシンまたはセリン／スレオニン）、エピジェネティックまたはシグナル伝達阻害剤などを本発明の化合物と併用することができる。これらの薬剤は、単一の剤形で本発明の化合物と組み合わせ

10

20

30

40

50

ることができるか、または別個の剤形として同時にまたは順次投与することができる。

【0135】

がんの治療用の本発明の化合物との併用に好適な薬剤には、化学療法剤、標的がん療法、免疫療法、または放射線療法が含まれる。本発明の化合物は、乳癌及び他の腫瘍の治療用の抗ホルモン剤と組み合わせて有効であり得る。好適な例は、タモキシフェン及びトレミフェンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタンを含むがこれらに限定されないアロマターゼ阻害剤、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲスチン（例えば、酢酸メガストロール）、ならびにエストロゲン受容体拮抗薬（例えば、フルベストラント）である。前立腺癌及び他のがんの治療に使用される好適な抗ホルモン剤も本発明の化合物と組み合わせられ得る。これらには、フルタミド、ピカルタミド、及びニルタミドを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、及びヒストレリンを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）類似体、LHRH拮抗薬（例えば、デガレリクス）、アンドロゲン受容体遮断薬（例えば、エンザルタミド）、ならびにアンドロゲン産生を阻害する薬剤（例えば、ビラテロン）が含まれる。

10

【0136】

血管新生阻害剤は、VEGFR阻害剤と組み合わせていくつかの腫瘍において有効であり得る。これらには、VEGFもしくはVEGFRに対する抗体、またはVEGFRのキナーゼ阻害剤が含まれる。VEGFに対する抗体または他の治療タンパク質には、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが含まれる。VEGFRキナーゼ阻害剤及び他の抗血管新生阻害剤には、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セディラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、プリバニブ、及びバンデタニブが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0137】

好適な化学療法剤または他の抗がん剤には、例えば、アルキル化剤（窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素、及びトリアゼンを含むが、これらに限定されない）、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Cytosan（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンーメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドが挙げられる。

30

【0138】

他の抗がん剤には、それぞれ、CTLA-4、PD-1、PD-L1、もしくは4-1BBなどのチェックポイントもしくは共刺激分子に対する抗体治療薬、またはサイトカインに対する抗体（IL-10、TGF- β など）が含まれる。例示的ながん免疫療法抗体には、ペムブロリズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、及びデュルバルマブが挙げられる。追加の抗がん剤には、オフアツムマブ、リツキシマブ、及びアレムツマブなどの血液癌の表面分子を対象とする抗体治療薬が含まれる。

【0139】

これらの化学療法剤の多くを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与は、標準文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、Physicians' Desk Reference（PDR、例えば、1996年版、Medical Economics Company（Montvale, NJ））に記載されており、その開示は、その全体が記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0140】

医薬製剤及び剤形

医薬品として用いられる場合、本発明の化合物は、医薬組成物の形態で投与することができる。医薬組成物とは、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体との組み合わせを指す。これらの組成物は、医薬分野で周知の様式で調製することができ、局所治療または全身治療が所望されるか及び治療され

50

る領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、経口、局部（例えば、眼、粘膜への投与の場合、例えば、鼻腔内、膣、及び直腸送達）、肺（例えば、粉末またはエアロゾルの吸入または吹送（例えば、噴霧器による）、気管内、鼻腔内、表皮、及び経皮）、眼内、または非経口投与であり得る。

【0141】

本開示は、1つ以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて、上記の本発明の化合物のうちの1つ以上を活性成分として含む医薬組成物も含む。本発明の組成物を作製する際に、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、またはかかる担体中に、例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態で封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体材料とすることができる。したがって、本組成物は、錠剤、丸剤、粉末剤、舐剤、小袋、カセット、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤（固体としてまたは液体媒質中のもの）、例えば最大10重量%の活性化合物を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル剤、坐薬、滅菌注射液、ならびに滅菌包装粉末剤の形態とすることができる。

10

【0142】

本組成物は、単位剤形で製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、各単位が、好適な医薬賦形剤と共に、所望の治療効果を生み出すように計算された既定量の活性物質を含む、ヒト対象及び他の哺乳動物に単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指す。

20

【0143】

活性化合物は、幅広い投薬量範囲にわたって有効であり得、一般に、医薬有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量が、通常、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従って、医師によって決定されることになることが理解されよう。

【0144】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要活性成分が医薬賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一混合物を含む固体予備製剤組成物が形成される。これらの予備製剤組成物を均一と称する場合、活性成分は、典型的には、組成物全体に均一に分散しており、これにより、この組成物を、錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの同等に有効な単位剤形に容易に細分することができるようになる。その後、この固体予備製剤は、例えば、約0.1〜約500mgの本発明の活性成分を含む上記の種類の単位剤形に細分される。

30

【0145】

本発明の錠剤または丸剤がコーティングされるか、または別様に化合されて、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量構成要素及び外側投薬量構成要素を含み得、後者は前者を覆う外被の形態である。これらの2つの構成要素は、胃内での分解に抵抗する役割を果たす腸溶層によって分離され、内側構成要素が十二指腸を無傷で通過するか、または放出遅延されることを可能にし得る。様々な材料がかかる腸溶層またはコーティングに使用することができ、かかる材料には、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

40

【0146】

本発明の化合物及び組成物が経口投与または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ剤、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び同様の医薬ビヒクルが含まれる。

【0147】

吸入または吹送用の組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末剤が含まれる。液体または固体組成物は、

50

上記の好適な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、本組成物は、局所または全身効果をもたらすために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧することができる。噴霧された溶液が噴霧デバイスから直接吸い込まれ得るか、または噴霧デバイスが、顔面マスク、テント、もしくは間欠的陽圧呼吸機器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末剤組成物は、製剤を適切な様式で送達するデバイスから経口または経鼻投与することができる。

【0148】

患者に投与される化合物または組成物の量は、何が投与されるか、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与様式などに応じて変化することになる。治療用途では、組成物は、疾患にすでに罹患している患者に、その疾患及びその合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で投与することができる。有効用量は、治療される疾患状態に依存し、疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身状態などの要因に応じて担当臨床医の判断にも依存することになる。

10

【0149】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態とすることができる。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって滅菌することができるか、または滅菌濾過されてもよい。水溶液をそのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥させることができ、凍結乾燥させた調製物が投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。

【0150】

本発明の化合物の治療投薬量は、治療が行われる特定の用途、本化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断によって変化し得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて変化し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1～約10% w/vの本化合物を含む生理緩衝水溶液中に提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり約1 µg/kg体重～約1 g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日あたり約0.01 mg/kg体重～約100 mg/kg体重である。投薬量は、疾患または障害の種類及びその進行の程度、特定の患者の全般的な健康状態、選択された化合物の相対的生物学的効率、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの可変物に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導き出された用量反応曲線から外挿することができる。

20

30

【0151】

本発明の化合物は、抗ウイルス剤、抗がん剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などの任意の医薬品を含み得る1つ以上の追加の活性成分と組み合わせ製剤化することもできる。

【実施例】

【0152】

機器：¹H NMRスペクトルを、Bruker AVANCE 300 MHz/400 MHz分光計を使用して、300 MHzまたは400 MHzで記録した。NMR解釈を、Bruker Topspinソフトウェアを使用して行い、化学シフト及び多重度を割り当てた。均等な高さまたは不均等な高さの2つの隣接するピークが観察された場合、これらの2つのピークを多重線または二重線のいずれかとしてラベル付けすることができる。二重線の場合、このソフトウェアを使用してカップリング定数を割り当てることができる。任意の所与の例では、水及び／または溶媒ピークにより不明瞭になるため、1つ以上のプロトンが観察されない場合がある。LCMS機器及び条件は、以下の通りである。

40

1. LC（塩基性条件）：Shimadzu LC-20AD、バイナリポンプ、ダイオードアレイ検出器。カラム：Kinetex 2.6 µm EVO C18 100 Å、50×3.0 mm、2.6 µm。移動相：A：水/5 mM NH₄HCO₃、B：アセトニトリル。流量：40℃で1.2 mL/分。検出器：254 nm、220 nm。勾配停止時間：2.9分。時刻表：

50

【表 1】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0. 0 1	9 0	1 0
2. 1 0	5	9 5
2. 7 0	5	9 5
2. 9 0	9 0	1 0

10

2. LC (塩基性条件) : Shimadzu LC-20ADXR、バイナリポンプ、ダイオードアレイ検出器。カラム: Poroshell HPH-C18、50×3.0 mm、2.7 μm。移動相 A : 0.04% 水酸化アンモニウム、移動相 B : アセトニトリル。流量 : 40℃で1.2 mL / 分。検出器 : 254 nm、220 nm。勾配停止時間 : 3.0 分。時刻表 :

【表 2】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0. 0 1	9 0	1 0
2. 0	5	9 5
2. 7	5	9 5
2. 8	9 0	1 0

20

3. LC (酸性条件) : Shimadzu LC-20AD、バイナリポンプ、ダイオードアレイ検出器。カラム: Ascentis Express C18、50×3.0 mm、2.7 μm。移動相 : A : 水 / 0.05% TFA、B : アセトニトリル / 0.05% TFA。流量 : 40℃で1.5 mL / 分。検出器 : 254 nm、220 nm。勾配停止時間 : 2.9 分。時刻表 :

30

【表 3】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0. 0 1	9 0	5
2. 1 0	5	9 5
2. 7 0	5	9 5
2. 9 0	9 0	5

40

4. LC (酸性条件) : Shimadzu LC-30AD、バイナリポンプ、ダイオードアレイ検出器。カラム: Accucore C18、50×2.1 mm、2.6 μm。移動相 A : 水 / 0.1% FA、移動相 B : アセトニトリル / 0.1% FA。流量 : 40℃で1.0 mL / 分。検出器 : 254 nm、220 nm。勾配停止時間 : 3.0 分。時刻表 :

50

【表 4】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0. 0 1	9 5	5
2. 0	5	9 5
2. 7	5	9 5
2. 8	9 5	5

1. S : LCMS-2020、四重極 LC/MS、イオン源 : ES-API、TIC : 90~900 m/z、フラグメンター : 60、乾燥ガス流量 : 15 L/分、噴霧ガス流量 : 1.5 L/分、乾燥ガス温度 : 250°C、Vcap : 1100 V。

2. 試料調製 : 試料を ACN または メタノール 中に 1~10 mg/mL で溶解させ、その後、0.22 μm フィルター膜を通して濾過した。注入体積 : 1~10 μL。

【0153】

定義 : ACN (アセトニトリル)、CH₃CN (アセトニトリル)、CDCl₃ (重水素化クロロホルム)、CD₃OD (重水素化メタノール)、DCM (ジクロロメタン)、DEA (ジエチルアミン)、DIEA (ジイソプロピルエチルアミン)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、DMAP (4-ジメチル アミノピリジン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d₆ (重水素化ジメチルスルホキシド)、equiv (当量)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、EtOH (エタノール)、g (グラム)、h (時間)、HATU (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)、¹H NMR (プロトン核磁気共鳴)、HCl (塩酸)、Hz (ヘルツ)、H₂O (水)、Hex (ヘキサン)、i-PrOH (イソプロピルアルコール)、K₂CO₃ (炭酸カリウム)、L (リットル)、LCMS (液体クロマトグラフィー質量分析)、M (モル)、MeCN (アセトニトリル)、MeOH (メタノール)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、min (分)、MtBE (メチル tert-ブチルエーテル)、mL (ミリリットル)、mmol (ミリモル)、N (規定濃度)、NaBH(AcO)₃ (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)、NaCl (塩化ナトリウム)、NaH (水素化ナトリウム)、NaHCO₃ (重炭酸ナトリウム)、n-BuOH (n-ブチルアルコール)、NH₄Cl (塩化アンモニウム)、NMP (N-メチル-2-ピロリドン)、PE (石油エーテル)、PMB (パラメトキシベンジル)、prep-HPLC (分取高速液体クロマトグラフィー)、RT (室温)、TEA (トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、tR (保持時間)、triflic (トリフルオロメタンスルホン酸)、AcOH (酢酸)、HATU (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)、Na₂CO₃ (炭酸ナトリウム)、NaBH₃CN (シアノ水素化ホウ素ナトリウム)、NaOH (水酸化ナトリウム)、NH₃ (アンモニア)、Pd/C (パラジウム炭素)、PMB (p-メトキシベンジル)、STAB (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)、t-BuOK (カリウム tert-ブトキシド)、TEMPO ((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシリ)、Tf₂O (トリフルオロメタンスルホン酸無水物)、TfOH (トリフルオロメタンスルホン酸)、THF (テトラヒドロフラン)、Ti(Oi-Pr)₄ (チタンイソプロポキシド)。

【0154】

中間体 I-1 : 5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

10

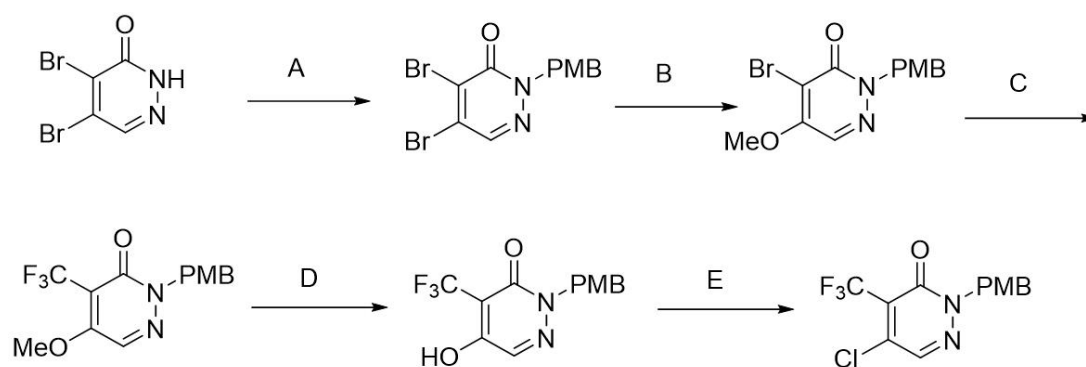
20

30

40

50

【化 13】



10

【0155】

ステップA

4,5-ジブロモ-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン (250 g、984.71 mmol、1当量) のDMF (2.5 L) 溶液にNaH (59.1 g、1477.07 mmol、1.50当量、60%) を数回に分けて0~10℃で添加し、その後、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (230.3 g、1470.53 mmol、1.49当量) を0℃で添加した。結果として得られた溶液を室温で3時間攪拌した。その後、5 Lの水/氷を添加して反応物をクエンチし、2.5 LのDCMで2回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。固体をMeOH (500 mL×2) で洗浄して、固体として290 g (79%収率) の4,5-ジブロモ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS [M+H]⁺ 378.00.

20

【0156】

ステップB

4,5-ジブロモ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン (290 g、775.33 mmol、1当量) 及び水酸化カリウム (130.5 g、2326.00 mmol、3.00当量) のMeOH (2.5 L) 溶液を室温で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を500 mLに濃縮し、固体を濾過により収集した。結果として得られたケーキを水 (1 L) 中で1時間かけてスラリーにして、固体として232 g (92%収率) の4-ブロモ-5-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS [M+H]⁺ 326.90.

30

【0157】

ステップC

4-ブロモ-5-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン (232 g、713.49 mmol、1当量)、2,2-ジフルオロ-2-スルホ酢酸メチル (411.2 g、2140.44 mmol、3.00当量)、及びCuI (67.9 g、356.52 mmol、0.50当量) のNMP (1.2 L) 溶液を100℃で3時間攪拌した。その後、1.5 Lの水を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた溶液を1 LのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残渣をEtOAc/石油エーテル (1/1) を用いたシリカゲルカラムに適用した。収集した画分を合わせ、濃縮して粗油を得て、これに1 Lの水を添加した。固体を濾過により収集し、100 mLのMeOHで洗浄して、固体として170 g (76%収率) の5-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS [M+H]⁺ 315.10.

40

【0158】

ステップD

5-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -4-(トリフルオロメチル)

50

)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン (170 g、540.95 mmol、1当量) のDMF (850 mL) 溶液にTMSI (140 g、699.67 mmol、1.29当量) を20℃で滴加した。結果として得られた溶液を85℃で20時間攪拌した。その後、850 mLの水を添加して反応混合物をクエンチし、結果として得られた溶液を850 mLのDCMで3回抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を真空下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、その後、MtBEで再結晶させて、白色の固体として120 g (74%収率) の5-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS [M+H]⁺ 301.07.

【0159】

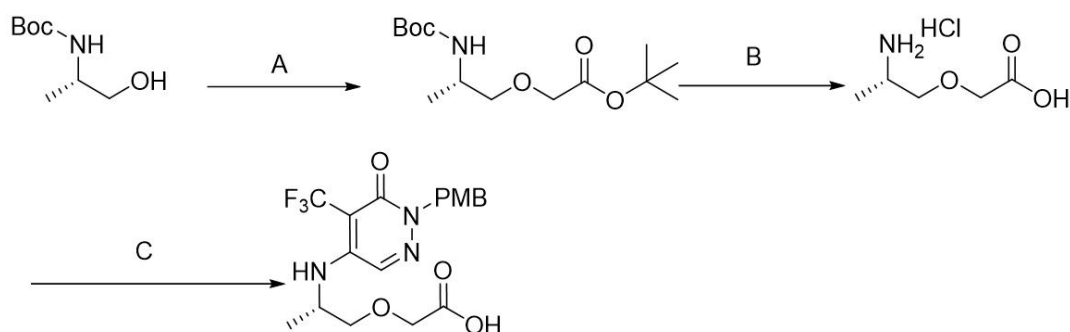
ステップE

5-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン (110 g、366.38 mmol、1当量) のDMF (550 mL) 溶液にシュウ酸二塩化物 (93 g、732.75 mmol、2.00当量) を0~5℃で滴加した。結果として得られた溶液を室温で8時間攪拌した。その後、550 mLの水を添加して反応物をクエンチした。固体を濾過により収集して、白色の固体として108 g (93%) の5-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS [M+H]⁺ 319.04 [M+H]⁺, ¹H NMR (30 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.94-6.84 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

【0160】

中間体I-2: (S)-2-(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸の合成

【化14】



【0161】

ステップA

(S)-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (5.00 g、28.5 mmol、1.0当量) のDMF (80 mL) 溶液にNaH (油中60%分散液、3.4 g、85.6 mmol、3.0当量) を数回に分けて0℃で添加した。混合物をその温度で20分間攪拌し、この懸濁液に2-ブロモ酢酸tert-ブチル (7.30 g、57 mmol、2.00当量) を添加した。結果として得られた溶液を0℃で30分間攪拌し、その後、水 (60 mL) を添加した。溶液を100 mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、50 mLのブラインで3回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (3:7) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、無色の油として2.8 g (34%収率) の(S)-2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロポキシ)酢酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 290.20 [M+H]⁺.

【0162】

ステップB

2-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロポキシ]酢酸tert-ブチル(2.80g、9.7mmol、1.0当量)のジオキサン中4N HCl(30mL)溶液を室温で14時間撹拌した。混合物を濃縮して、赤色の油として2.5gの粗(S)-2-(2-アミノプロポキシ)酢酸塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 133.15 [M+H]⁺.

【0163】

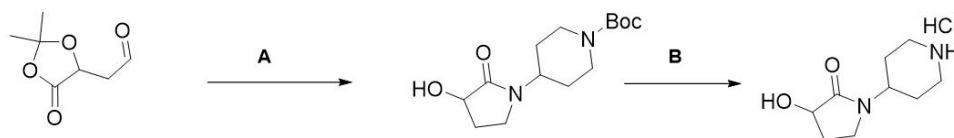
ステップC

5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(3.00g、9.4mmol、1.00当量、中間体I-1)、TEA(2.86g、28.2mmol、3.0当量)、及び(S)-2-(2-アミノプロポキシ)酢酸塩酸塩(2.50g、14.7mmol、1.6当量)のi-PrOH(100mL)溶液を60℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール(10:1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として1.9g(49%収率)の(S)-2-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸を得た。LCMS(ESI, m/z): 415.2 [M+H]⁺.

【0164】

中間体I-3: 3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩の合成

【化15】



【0165】

ステップA

2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド(6.00g、37.9mmol、1.0当量)、酢酸(2.73g、45.5mmol、1.2当量)、及び4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(15.2g、75.9mmol、2.0当量)のDCE(100mL)溶液を1時間撹拌し、その後、STAB(24.0グラム、114mmol、3.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を室温で14時間撹拌した。溶液のpH値を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH8に調整した。結果として得られた溶液を100mLのジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせ、50mLの10%クエン酸水溶液及び50mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(8:2)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として5.1g(47%収率)の4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 285.2 [M+H]⁺.

【0166】

ステップB

4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g、1.0当量)のジオキサン中4N HCl(30mL)溶液を室温で1時間撹拌した。結果として得られた混合物を濃縮して、白色の固体として1.8gの粗3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。LCMS(ESI, m/z): 1

10

20

30

40

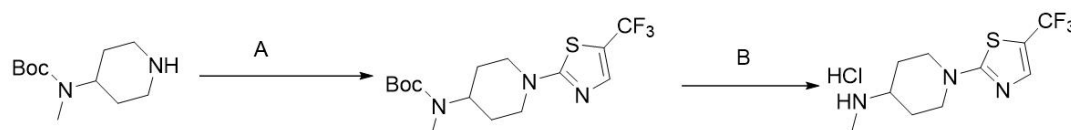
50

85.1 [M+H]⁺.

【0167】

中間体I-4：N-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-アミンの合成

【化16】



10

【0168】

ステップA

メチル(ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(214mg、0.99mmol、1.0当量)、2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(232mg、0.99mmol、1.0当量)、及びK₂CO₃(207mg、1.49mmol、1.5当量)のNMP(5mL)溶液を80℃で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、結果として得られた溶液を15mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(2/3)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として343mg(94%収率)のメチル(1-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 366.1 [M+H]⁺.

20

【0169】

ステップB

メチル(1-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(343mg、0.94mmol、1.00当量)のジオキサン中4N HCl(5mL)溶液を1時間攪拌し、その後、混合物を濃縮して、白色の固体として275mg(97%収率)のN-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 266.00 [M+H]⁺.

30

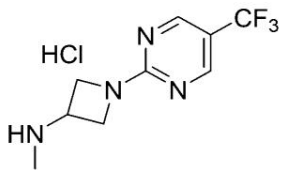
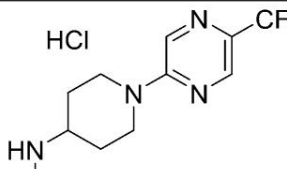
【0170】

中間体I-5～I-6を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件(試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など)を使用して、N-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-アミン(中間体I-4)の合成について記載した手順に従って合成した。

40

50

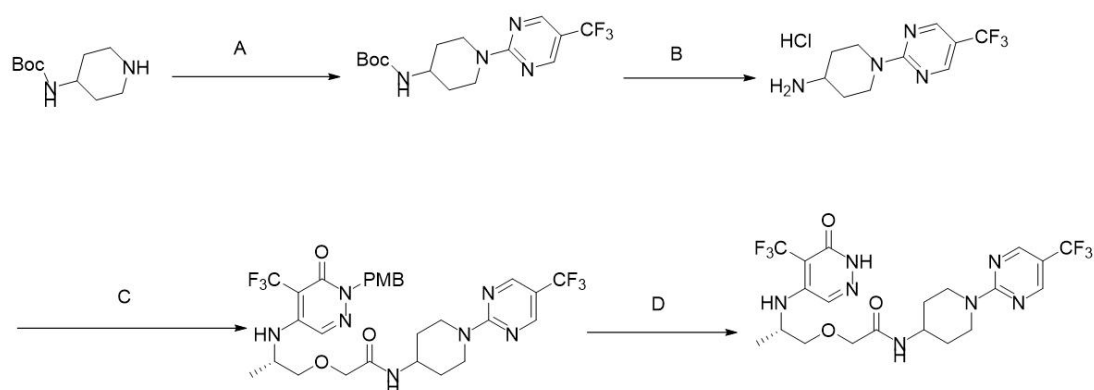
【表 5】

中間体番号	構造	分析データ
I - 5	 (N-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン塩酸塩)	LCMS (ESI, m/z): 233.25 [M+H] ⁺
I - 6	 N-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩	LCMS (ESI, m/z): 261.1 [M+H] ⁺

【0171】

実施例1：(S)-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

【化17】



【0172】

ステップA

ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(2.00g、9.98mmol、1.0当量)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.82g、9.99mmol、1.0当量)、及びK₂CO₃(1.38g、9.99mmol、1.0当量)のNMP(50mL)溶液を80℃で2時間攪拌した。水(200mL)を添加し、固体を濾過により収集して、白色の固体として1-(5-(トリフルオロメチル)ピ

リミジン-2-イル) ピペリジン-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (3.7 g、96%収率、90%純度) を得た。LCMS (ESI, *m/z*): 347.15 [M+H]⁺.

【0173】

ステップB

1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (2.31 g、6.0 mmol、1.0当量、90%純度) の1,4-ジオキサン中4N HCl (20 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。固体を濾過により収集して、白色の固体として1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (1.27 g、82%収率) を得た。LCMS (ESI, *m/z*): 247.20 [M+H]⁺.

【0174】

ステップC

(S)-2-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸 (200 mg、0.48 mmol、1.0当量、50%純度、中間体I-2)、DIEA (187 mg、1.44 mmol、3.0当量)、HATU (183 mg、0.48 mmol、1.0当量)、及び1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (119 mg、0.48 mmol、1.0当量) のDMF (2.0 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。濃縮した後、残渣を、H₂O/CH₃CN (31/69) で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の油として(S)-2-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (51 mg、15%収率) を得た。LCMS (ESI, *m/z*): 644.20 [M+H]⁺.

【0175】

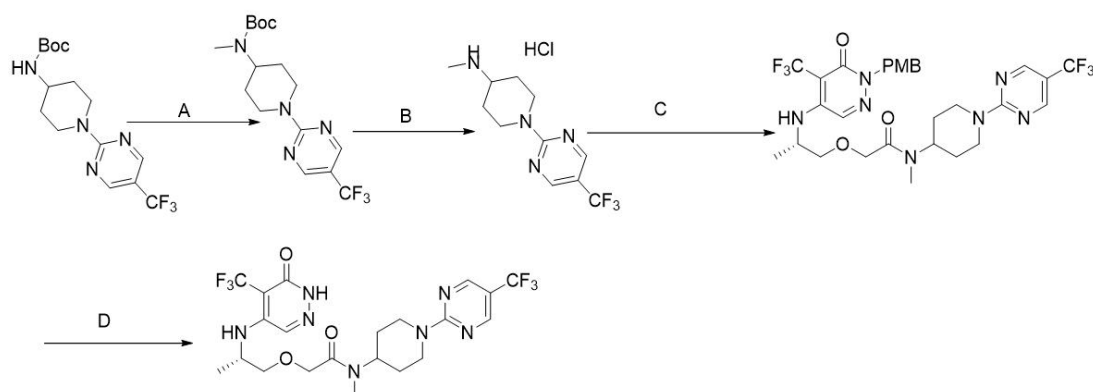
ステップD

(S)-2-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (49 mg、0.076 mmol、1.0当量) のTFA (1.00 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 (0.10 mL) を0℃で添加し、溶液をその温度で1時間維持した。氷水 (30 mL) を添加し、溶液のpH値を飽和NaHCO₃水溶液でpH7に調整した。結果として得られた溶液を60 mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、H₂O/CH₃CN (50/50) で溶出する逆相カラムに適用して、白色の固体として(S)-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (14 mg、35%収率) を得た。LCMS (ESI, *m/z*): 524.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 4.62 (d, J=13.5 Hz, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.52 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J=12.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.6 Hz, 3H).

【0176】

実施例2: (S)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

【化 18】



10

【0177】

ステップA

1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (2.31 g、6.67 mmol、1.00当量、実施例1、ステップA)のDMF溶液を0℃でNaH (800 mg、20.0 mmol、3.0当量、鉱油中60%分散液)で処理した。15分後、ヨードメタン (0.95 g、6.67 mmol、1.0当量)を添加し、溶液を室温で1時間撹拌した。50 mLの水を添加し、固体を濾過により収集して、白色の固体としてメチル(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.65 g、63%収率)を得た。LCMS (ESI, m/z): 361.20 [M+H]⁺.

20

【0178】

ステップB

メチル(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.65 g、4.578 mmol、1.00当量)の1,4-ジオキサン中4N HCl (16 mL)溶液を室温で1時間撹拌した。固体を濾過により収集して、白色の固体としてN-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (1.21 g、96%収率)を得た。LCMS (ESI, m/z): 261.20 [M+H]⁺.

30

【0179】

ステップC

(S)-2-(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸 (200 mg、0.48 mmol、1.0当量、中間体I-2)、N-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (125 mg、0.48 mmol、1.0当量)、DIEA (187 mg、1.44 mmol、3.0当量)、及びHATU (183 mg、0.48 mmol、1.0当量)のDMF (2 mL)溶液を室温で1時間撹拌した。濃縮した後、残渣を、H₂O/CH₃CN (26/74)で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の油として(S)-2-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-メチル-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (117 mg、29%収率)を得た。LCMS (ESI, m/z): 658.25 [M+H]⁺.

40

【0180】

ステップD

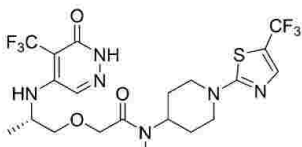
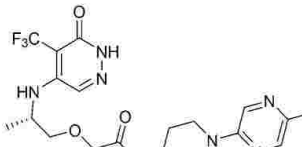
(S)-2-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-メチル

50

－N－（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（１１５mg、０．１８mmol、１．０当量）のTFA（２．００mL）溶液を０℃でトリフルオロメタンスルホン酸（０．２０mL）で処理し、その温度で２０分間維持した。氷水（３０mL）を添加し、溶液のpH値を飽和NaHCO₃水溶液でpH7に調整した。結果として得られた溶液を１００mLの酢酸エチルで３回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、H₂O／CH₃CN（４２／５８）で溶出する逆相カラムに適用して、白色の固体として（S）－N－メチル－２－（２－（６－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，６－ジヒドロピリダジン－４－イルアミノ）プロポキシ）－N－（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（１８mg、１９％収率）を得た。LCMS（ESI，m/z）：５３８．２[M+H]⁺；¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ １２．２２（s，１H），８．６５（s，２H），７．８９（s，１H），６．７５－６．５０（br，１H），４．８６（d，J＝１２．６Hz，２H），４．６０－４．４０（回転異性体A，m，１H），４．３０（s，１H），４．２２－４．１２（m，３H），３．８５－３．７９（回転異性体B，m，１H），３．５２－３．４８（m，２H），３．１０－２．８９（m，２H），２．６５－２．７２（m，３H），１．８０－１．５０（m，４H），１．２３（d，J＝６．６Hz，３H）。【０１８１】

実施例３～５を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件（試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など）を使用して、（S）－N－メチル－２－（２－（６－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，６－ジヒドロピリダジン－４－イルアミノ）プロポキシ）－N－（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（実施例２を参照されたい）の合成について記載した手順に従って合成した。

【表 6 - 1】

実施例番号	構造	分析データ
3	 (S) - N - メチル - 2 - (2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダ ジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イ ル) ピペリジン - 4 - イ ル) アセトアミド	LCMS (ESI, m/z): 543.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D MSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.59 (m, 1H), 4. 57 - 4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.2 5 - 4.15 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2 H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.27 - 3. 12 (m, 2H), 2.68 (d, J = 8.7 Hz, 3 H), 1.91 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1. 55 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).
4	 (S) - N - メチル - 2 - (2 - (6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダ ジン - 4 - イルアミノ) プロ ポキシ) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペ リジン - 4 - イル) アセト アミド	LCMS (ESI, m/z): 538.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D MSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7. 95 (s, 1H), 6.73 - 6.50 (m, 1H), 4.6 2 - 4.58 (m, 3H), 4.34 - 4.19 (m, 3 H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.10 - 2. 91 m, 2H), 2.68 (d, J = 9.3 Hz, 3 H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

10

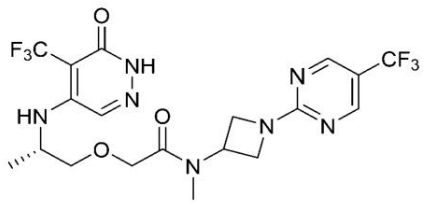
20

30

40

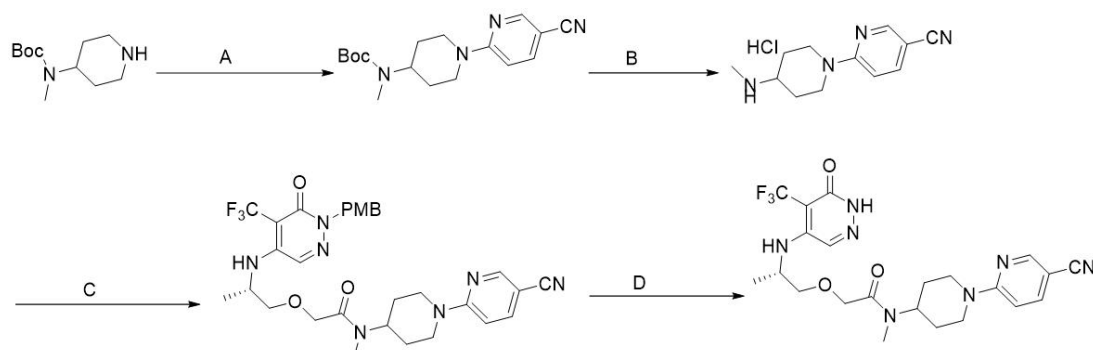
50

【表 6 - 2】

5	 ((S)-N-メチル-2-(2-(6-トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド	LCMS (ESI, m/z): 510.20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.45-4.15 (m, 7H), 3.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
---	---	---

【0182】

実施例6：(S)-N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-(2-(6-トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)アセトアミドの合成
【化19】



【0183】

ステップA

メチル(ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.00g、4.666mmol、1.00当量)、6-クロロニコチノニトリル(0.52g、3.733mmol、0.80当量)、及びK₂CO₃(0.64g、4.666mmol、1.0当量)のNMP(50mL)溶液を80℃で2時間攪拌した。150mLの水を添加し、固体を濾過により収集して、白色の固体として(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(970mg、59%収率)を得た。LCMS: [M+H]⁺ 317.10.

【0184】

ステップB

(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバミ

ン酸tert-ブチル(960mg、3.034mmol、1.00当量)の1,4-ジオキサン中4N HCl(20mL)溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮して、黄色の油として6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(810mg、99%収率)を得た。LCMS: $[M+H]^+$ 217.20.

【0185】

ステップC

(S)-2-(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸(77mg、0.185mmol、1.00当量、中間体I-2)、6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(26mg、0.120mmol、0.65当量)、DIEA(23mg、0.185mmol、1当量)、及びHATU(46mg、0.120mmol、0.65当量)のDMF(2mL)溶液を1時間攪拌した。濃縮した後、残渣を、H₂O/CH₃CN(37/63)で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の油として(S)-N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-メチルアセトアミド(51mg、43%収率)を得た。LCMS: $[M+H]^+$ 614.25.

【0186】

ステップD

(S)-N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-メチルアセトアミド(50mg、0.081mmol、1.00当量)のTFA(1.00mL)溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(0.10mL)を0℃で添加し、混合物をその温度で1時間攪拌した。氷水(30mL)を添加し、溶液のpH値を飽和NaHCO₃水溶液で7に調整した。結果として得られた溶液を60mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、H₂O/CH₃CN(51/49)で溶出する逆相カラムに適用して、白色の固体として(S)-N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-(2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)アセトアミド(15mg、36%収率)を得た。LCMS: $[M+H]^+$ 494.20. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.48(s, 1H), 8.48(d, J=3.0Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.83(dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 6.97(d, J=9.1Hz, 1H), 6.73-6.65(m, 1H), 4.71-4.50(m, 2H), 4.33(s, 1H), 4.15(s, 2H), 3.80-3.75(m, 1H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.01-2.88(m, 2H), 2.67(d, J=9.6Hz, 3H), 1.78-1.52(m, 4H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H).

【0187】

実施例7: (S)-N-エチル-2-(2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

10

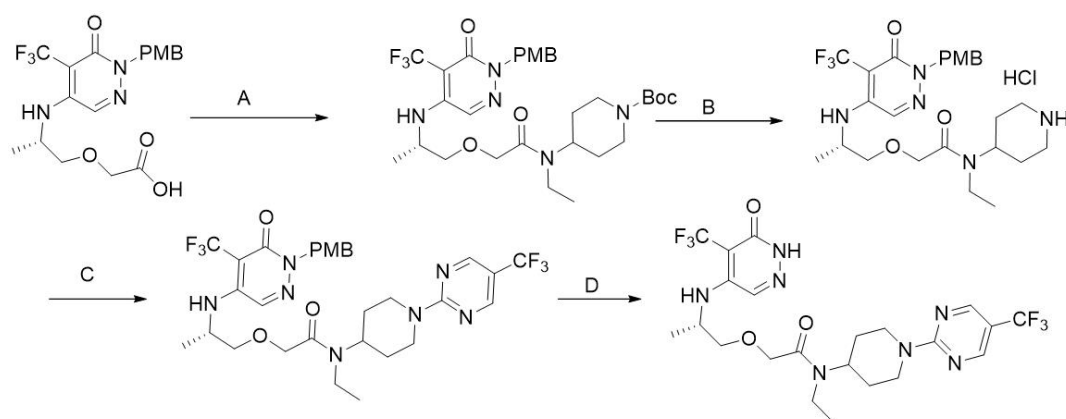
20

30

40

50

【化20】



10

【0188】

ステップA

(S)-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propanoic acid (414 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv, intermediate I-2), HATU (380 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), DIEA (260 mg, 2 mmol, 2.0 equiv), and 4-(ethylamino)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl (230 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (4 mL) solution was stirred at room temperature for 1 hour. The residue was extracted with H_2O/CH_3CN and purified by reverse-phase chromatography to give a yellow oil as 200 mg (32% yield) of (S)-4-(N-ethyl-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propanoic acid tert-butyl (200 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) in a 4 N HCl (5 mL) solution was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was concentrated under vacuum to give a yellow oil as 130 mg (78% yield) of (S)-N-ethyl-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propanoic acid tert-butyl (130 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv), and 2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidine hydrochloride (46 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5 mL) solution was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added, the resulting solution was extracted with dichloromethane. The organic layer was combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under vacuum. The residue was extracted with H_2O/CH_3CN and purified by reverse-phase chromatography to give a yellow solid as 140 mg (83% yield) of (S)-N-ethyl-2-

20

【0189】

ステップB

(S)-4-(N-ethyl-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propanoic acid tert-butyl (200 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) in a 4 N HCl (5 mL) solution was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was concentrated under vacuum to give a yellow oil as 130 mg (78% yield) of (S)-N-ethyl-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propanoic acid tert-butyl (130 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv), and 2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidine hydrochloride (46 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5 mL) solution was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added, the resulting solution was extracted with dichloromethane. The organic layer was combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under vacuum. The residue was extracted with H_2O/CH_3CN and purified by reverse-phase chromatography to give a yellow solid as 140 mg (83% yield) of (S)-N-ethyl-2-

30

【0190】

ステップC

(S)-N-ethyl-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propanoic acid tert-butyl (130 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv), and 2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidine hydrochloride (46 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5 mL) solution was stirred at room temperature for 2 hours. Water was added, the resulting solution was extracted with dichloromethane. The organic layer was combined, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under vacuum. The residue was extracted with H_2O/CH_3CN and purified by reverse-phase chromatography to give a yellow solid as 140 mg (83% yield) of (S)-N-ethyl-2-

40

50

(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドを得た。LCMS(ESI, m/z): 672.25 [M+H]⁺。

【0191】

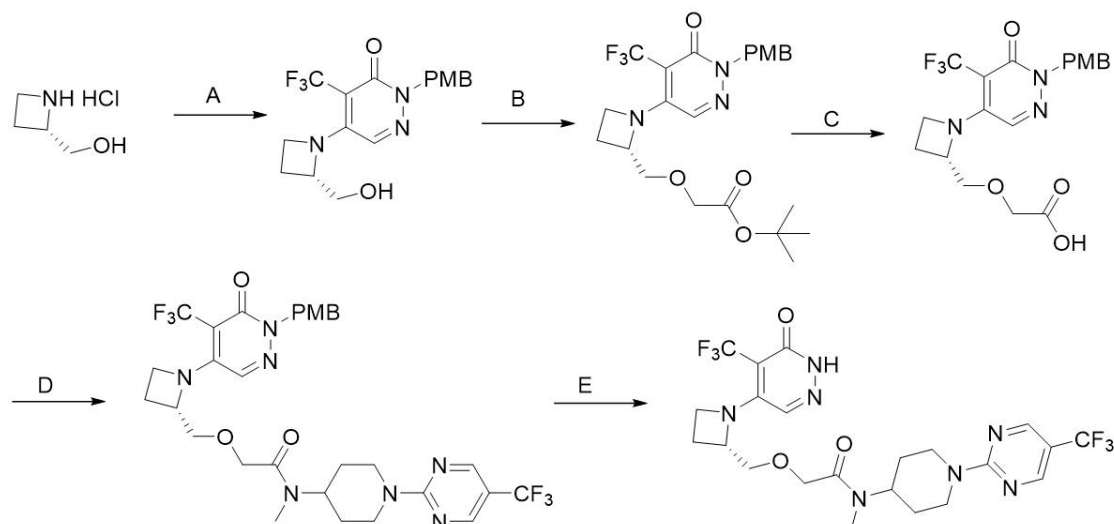
ステップD

(S)-N-エチル-2-(2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(140mg、0.21mmol、1.00当量)のトリフルオロ酢酸(3mL)溶液を0℃でトリフルオロメタンスルホン酸(0.3mL)で処理し、その温度で1時間維持した。水を添加し、pH値を飽和Na₂CO₃水溶液で6に調整した。結果として得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、H₂O/CH₃CNで溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として80mg(69%収率)の(S)-N-エチル-2-(2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドを得た。LCMS(ESI, m/z): 552.20 [M+H]⁺; ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 12.47(s, 1H), 8.69(s, 2H), 7.93(s, 1H), 6.75-6.68(m, 1H), 4.82(d, J=13.1Hz, 2H), 4.27(s, 1H), 4.18(d, J=3.5Hz, 2H), 3.80-3.71(m, 1H), 3.56(d, J=5.6Hz, 2H), 3.15(d, J=7.3Hz, 2H), 3.01-2.89(m, 2H), 1.78-1.62(m, 4H), 1.18(t, J=5.8Hz, 3H), 1.12-0.93(m, 3H)。

【0192】

実施例8: (S)-N-メチル-2-(2-((1-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

【化21】



【0193】

ステップA

(S)-アゼチジン-2-イルメタノール塩酸塩(1.20g、9.71mmol、1

・0当量)、TEA(2.80mL)、及び5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(3.20g、10.0mmol、1.03当量、中間体I-1)のエタノール(20mL)溶液を60℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、溶液を真空下で濃縮した。粗生成物を、H₂O/CH₃CNで溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として2.0g(55%収率)の(S)-5-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 370.15 [M+H]⁺.

【0194】

ステップB

(S)-5-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(738mg、1.99mmol、1.0当量)、2-クロロ酢酸tert-ブチル(604mg、4.01mmol、2.01当量)、及びNaH(油中60%分散液、240mg、6.0mmol、3.0当量)のDMF(10mL)溶液を0℃で2時間攪拌した。濃縮した後、残渣を、H₂O/CH₃CNで溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として(S)-2-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)酢酸tert-ブチル430mg(44%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 483.15 [M+H]⁺.

【0195】

ステップC

(S)-2-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)酢酸tert-ブチル(420mg、0.87mmol、1.0当量)のTFA(5mL)及びDCM(5mL)溶液を室温で2時間攪拌し、溶液を濃縮して、茶色の油として490mg(92%収率)の(S)-2-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)酢酸を得た。LCMS(ESI, m/z): 428.10 [M+H]⁺.

【0196】

ステップD

(S)-2-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)酢酸(274mg、1.05mmol、1.0当量)、DIEA(408mg、3.16mmol、3.0当量)、及びHATU(600mg、1.58mmol、1.5当量)のDMF(5mL)溶液を室温で1時間攪拌した。残渣を、H₂O/CH₃CNで溶出する逆相クロマトグラフィーにより直接精製して、無色の油として533mgの(S)-2-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(76%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 670.20 [M+H]⁺.

【0197】

ステップE

(S)-2-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-N-メチル-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(520mg、0.76mmol、1.0当量)及びトリフルオロメタンスルホン酸(0.33mL)のトリフルオロ酢酸(3.3mL)溶液

10

20

30

40

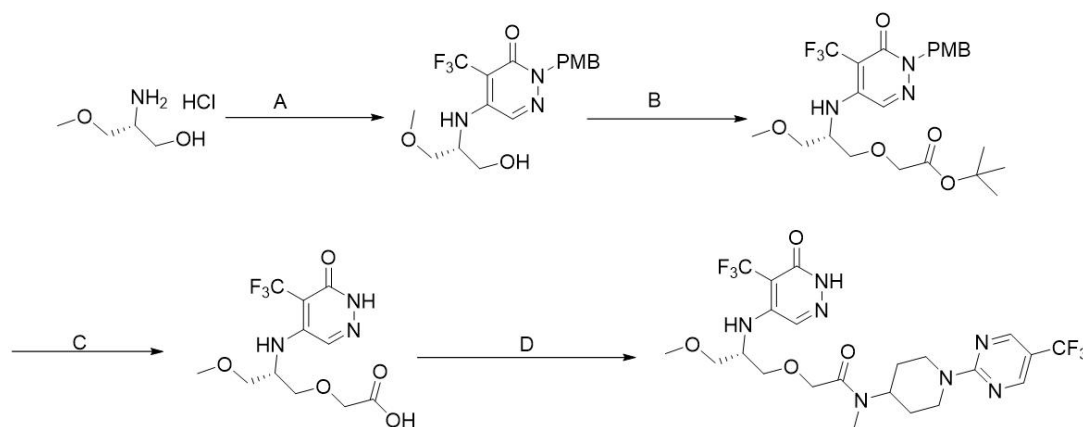
50

を室温で1時間攪拌した。20 mLの水を添加し、溶液のpH値を飽和Na₂CO₃水溶液で8に調整した。結果として得られた溶液を15 mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、H₂O/C H₃CNで溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として65 mgの(S)-N-メチル-2-((1-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メトキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(15%)を得た。LCMS(ESI, m/z): 550.15 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (d, J=10.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J=0.9 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.89-4.78 (m, 3H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.88 (dr, 1H), 3.77 (dd, J=10.2, 4.5 Hz, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.67 (d, J=16.7 Hz, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 4H).

【0198】

実施例9: (S)-2-(3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-メチル-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

【化22】



【0199】

ステップA

メチル(R)-2-アミノ-3-メトキシプロパン-1-オール塩酸塩(4.00 g、28.3 mmol、1.0当量)、TEA(8.58 g、84.8 mmol、3.0当量)、及び5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(9.00 g、28.24 mmol、1.0当量、中間体I-1)のi-PrOH(40 mL)溶液を60℃で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(7:3)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として10.5 g(96%収率)の(R)-5-((1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 388.10 [M+H]⁺.

【0200】

ステップB

(R)-5-((1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-

(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (2.0 g、5.16 mmol、1.0当量)のDMF (40 mL)溶液にNaH (鉱油中60%分散液、207 mg、5.16 mmol、1.0当量)を少量ずつに分けて0℃で添加した。溶液を15分間攪拌し、その後、2-ブロモ酢酸tert-ブチル (2.01 g、10.33 mmol、2.0当量)を結果として得られた溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。30 mLの水を添加し、結果として得られた溶液を50 mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として300 mg (12%収率)の(S)-2-(3-メトキシ-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 502.20 [M+H]⁺.

【0201】

ステップC

(S)-2-(3-メトキシ-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸tert-ブチル (240 mg、0.48 mmol、1.0当量)のトリフルオロ酢酸/トリフルオロメタンスルホン酸 (5:1、2.4 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。水 (20 mL)を添加し、溶液のpH値を飽和NaHCO₃水溶液で8に調整した。結果として得られた溶液を50 mLのジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、H₂O/CH₃CN (7:3)で溶出するC18逆相カラムに適用して、黄色の固体として60 mg (39%収率)の(S)-2-(3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸を得た。LCMS (ESI, m/z): 326.10 [M+H]⁺.

【0202】

ステップD

(S)-2-(3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)酢酸 (55 mg、0.17 mmol、1.0当量)、N-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン (48 mg、0.19 mmol、1.10当量)、HATU (71 mg、0.19 mmol、1.10当量)、及びDIEA (44 mg、0.34 mmol、2.0当量)のDMF (1 mL)溶液を室温で2時間攪拌した。10 mLの水を添加し、結果として得られた溶液を50 mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮した後、粗生成物を、H₂O/CH₃CN (45:55)で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として16 mg (17%収率)の(S)-2-(3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-メチル-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドを得た。LCMS (ESI, m/z): 568.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.48 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 4.82 (d, J=13.2 Hz, 2H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.48-4.29 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.58 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.65 (d, J=8.9 Hz, 3H), 1.80-1.61 (m, 4H).

【0203】

実施例10: 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)

10

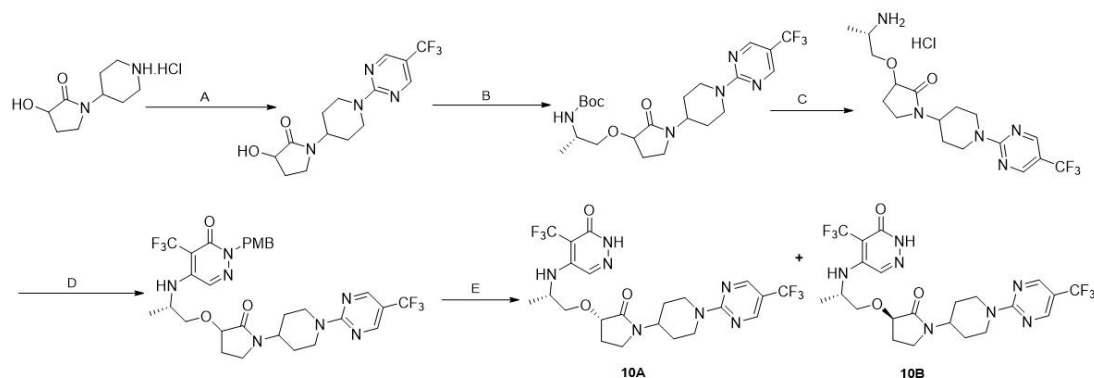
20

30

40

50

ーオン (10A) 及び 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (10B) の合成
【化23】



10

【0204】

ステップA

3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (600 mg、2.72 mmol、1.0当量、中間体I-3)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (496 mg、2.72 mmol、1.0当量)、及び K_2CO_3 (751 mg、5.44 mmol、2.0当量) の DMF (40 mL) 溶液を 60℃ で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、固体を濾過により収集し、減圧下のオープン内で乾燥させて、白色の固体として 550 mg (61% 収率) の 1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 331.1 [M+H]⁺。

【0205】

ステップB

1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (550 mg、1.67 mmol、1.00 当量) の DMF (60 mL) 溶液を NaH (油中 60% 分散液、200 mg、4.99 mmol、3.0 当量) で少量ずつに分けて 0℃ で処理した。混合物を 0℃ で 15 分間攪拌した。その後、(S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2,2-ジオキソド (593 mg、2.5 mmol、1.5 当量) を少量ずつに分けて添加した。その温度で 1 時間攪拌した後、30 mL の水を添加した。結果として得られた溶液を 50 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、30 mL のブラインで 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (9:1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 480 mg (59% 収率) の (S)-1-(1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 488.2 [M+H]⁺。

【0206】

ステップC

(S)-1-(1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルカルバミン酸 tert-ブチル (480 mg、1.00 当量) のジオキサン中 4N HCl (30 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、黄色の固体として 420 m

20

30

40

50

g の 3 - ((S) - 2 - アミノプロポキシ) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル)
ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 388.2 [M+H]⁺.

【0207】

ステップD

3 - ((S) - 2 - アミノプロポキシ) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピ
リミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (220mg
、0.52mmol、1.0当量)、トリエチルアミン (157mg、1.56mmol
、3.0当量)、及び 5 - クロロ - 2 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - (ト
リフルオロメチル) ピリダジン - 3 - オン (165mg、0.52mmol、1.00当
量) の EtOH (40mL) 溶液を 60℃ で 2 時間攪拌した。濃縮した後、粗生成物を、
酢酸エチル / 石油エーテル (9 : 1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油
として 280mg (81% 収率) の 5 - ((S) - 1 - (1 - (1 - (5 - (トリフルオ
ロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3
- イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (ト
リフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オンを得た。LCMS (ESI, m/z)
: 670.2 [M+H]⁺.

【0208】

ステップE

5 - ((S) - 1 - (1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル
) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イ
ルアミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン -
3 (2 H) - オン (280mg、0.42mmol、1.0当量) の TFA (15mL)
溶液を 0℃ で トリフルオロメタンスルホン酸 (1.50mL) で処理した。0℃ で 1 時間
攪拌した後、溶液の pH 値を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 8 に調整した。結果として得
られた溶液を 70mL のジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナト
リウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製し、キラル
分取 HPLC (カラム : CHIRALPAK IA、2×25cm、5μm、移動相 A :
ヘキサン : DCM = 3 : 1 (10mM NH₃-MeOH を含む)、移動相 B : EtOH
、流量 : 20mL / 分、14 分かけて 10% B、220 / 254nm) によりさらに精製
して、分離した化合物を得た。立体化学を実施例 10 異性体 B (10B) の X 線結晶構造
に基づいて割り当てた。

【0209】

実施例 10 異性体 A (10A) : 5 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (1 - (5 - (ト
リフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリ
ジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - イルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリ
ダジン - 3 (2 H) - オン (59mg、35%、白色の固体)。LC-MS : (ESI,
m/z) : 550.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ
12.47 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.39-6
.30 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H
) , 4.10-4.04 (dt, J=12.7, 6.8Hz, 2H), 3.83 (dd,
J=10.0, 6.5Hz, 1H), 3.61 (dd, J=10.1, 4.7Hz, 1H
) , 3.25-3.14 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.13-3
.01 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 5H
) , 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H)。キラル HPLC : CHIRALPAK IA-3、4.6×50mm、3μm、254nm で検出、移動相 A : ヘキサン : DCM =
3 : 1 (0.1% DEA を含む)、移動相 B : EtOH、15% 移動相 B、流量 : 1mL
/ 分、保持時間 = 1.472 分

【0210】

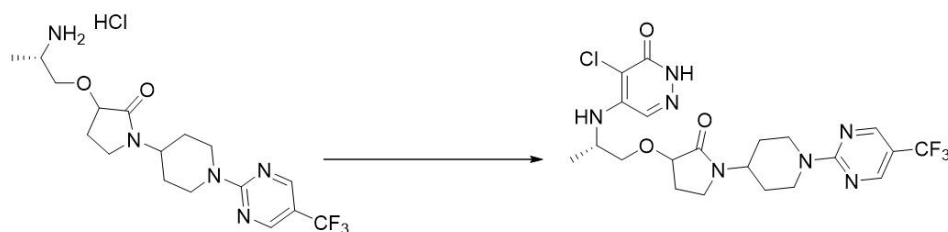
実施例 10 異性体 B (10B) : 5 - ((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - (ト

リフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イルオキシ) プロパン-2-イルアミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン(92mg、54%、白色の固体)。LC-MS: (ESI, m/z): 550.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 3H), 3.83 (dd, $J=10.0$, 6.5Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=10.1$, 4.7Hz, 1H), 3.25-3.24 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.79-1.45 (m, 5H), 1.18 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。キラルHPLC: C H I R A L P A K I A-3、 4.6×50 mm、 $3 \mu m$ 、 254 nmで検出、移動相A: ヘキサン: DCM = 3:1 (0.1% DEAを含む)、移動相B: EtOH、15%移動相B、流量: 1mL/分、保持時間 = 2.209分

【0211】

実施例11: 4-クロロ-5-((S)-1-(2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

【化24】



【0212】

3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン(60mg、0.16mmol、1.0当量、実施例10ステップCを参照されたい)、4,5-ジクロロピリダジン-3(2H)-オン(38mg、0.23mmol、1.5当量)、及びTEA(83mg、0.82mmol、5.3当量)のn-BuOH(3mL)溶液を100°Cで15時間攪拌した。残渣を、H₂O/CH₃CN(60/40)で溶出する逆相カラムにより精製した。生成物を分取HPLCによりさらに精製して、白色の固体として6mg(8%収率)の4-クロロ-5-((S)-1-(2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 516.20 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ 8.55 (s, 2H), 7.96 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.01-4.91 (m, 2H), 4.24-4.06 (m, 3H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=9.7$, 4.6Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.31 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0213】

実施例12: 4-ブロモ-5-(((2S)-1-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

10

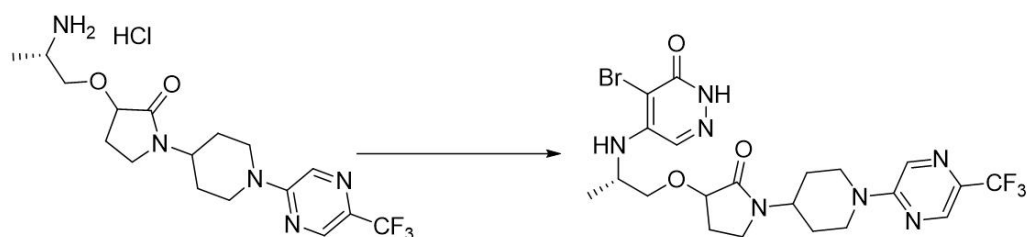
20

30

40

50

【化 2 5】



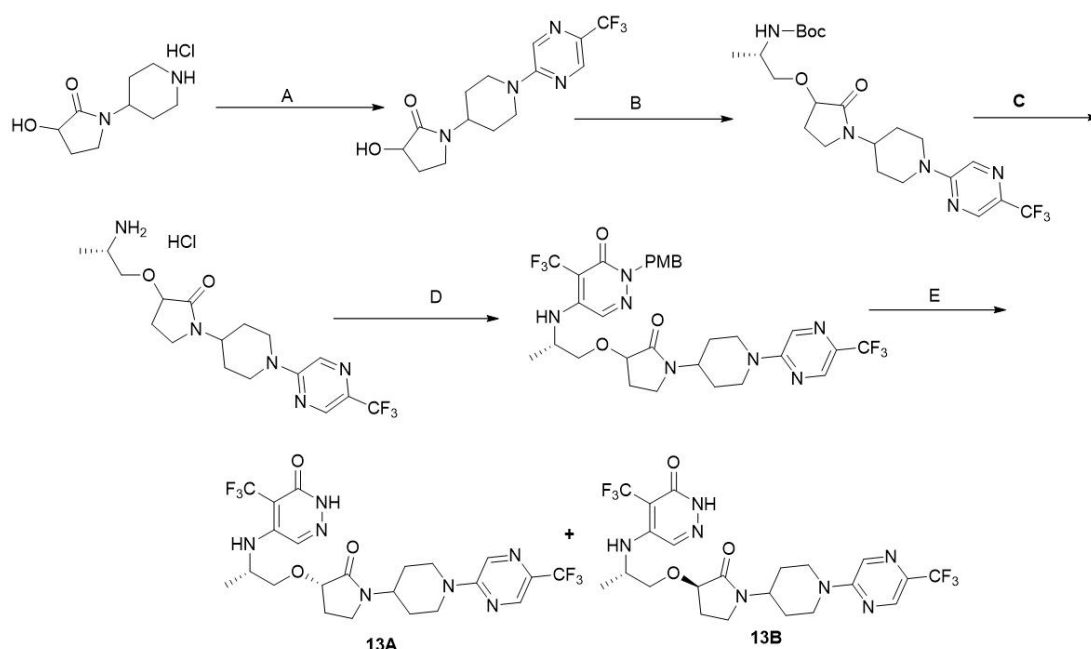
【0214】

3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩(90mg、0.212mmol、1.00当量、実施例13ステップCを参照されたい)、4,5-ジブロモピリダジン-3(2H)-オン(54mg、0.213mmol、1.00当量)、及びEt₃N(65mg、0.637mmol、3.00当量)のn-ブチルアルコール(2mL)溶液を100℃で3日間攪拌した。結果として得られた溶液を濃縮し、H₂O/CH₃CN(53/47)で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、不純な所望の生成物を得た。生成物を分取HPLCによりさらに精製して、白色の固体として11mg(9%収率)の4-ブromo-5-(((2S)-1-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 560.10 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.53(s, 1H), 8.47(s, 2H), 7.82(s, 1H), 5.90-5.79(m, 1H), 4.65-4.45(m, 2H), 4.20-4.00(m, 3H), 3.90-3.78(m, 1H), 3.62-3.48(m, 1H), 3.30-2.90(m, 4H), 2.30-2.11(m, 1H), 1.79-1.51(m, 5H), 1.15(d, J=6.5Hz, 3H)。

【0215】

実施例13: 5-(((S)-1-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(13A)及び5-(((S)-1-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(13B)

【化 2 6】



10

20

【 0 2 1 6】

ステップ A

3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (717 mg、3.26 mmol、1.0 当量、中間体 I-3)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン (654 mg、3.58 mmol、1.1 当量)、及び K_2CO_3 (900 mg、6.51 mmol、2.0 当量) の DMF (8 mL) 溶液を 60℃ で 2 時間攪拌した。水を添加し、結果として得られた溶液を 10 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を 50 mL のブラインで 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール (97:3) で溶出して、黄色の固体として 702 mg (65% 収率) の 3-ヒドロキシ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ES, m/z): 331.15 [M+H]⁺。

30

【 0 2 1 7】

ステップ B

メチル 3-ヒドロキシ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (680 mg、2.06 mmol、1.0 当量) の DMF (6 mL) 溶液に NaH (油中 60% 分散液、82 mg、2.06 mmol、1.0 当量) を少量ずつに分けて 0℃ で添加した。結果として得られた溶液をその温度で 15 分間攪拌し、その後、(S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2,2-ジオキシド (537 mg、2.27 mmol、1.1 当量) を結果として得られた溶液に添加した。0℃ で 2 時間攪拌した後、5 mL の水を添加し、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (39:61) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として 500 mg (50% 収率) の ((2S)-1-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ES, m/z): 488.25 [M+H]⁺。

40

【 0 2 1 8】

ステップ C

50

((2S) -1- ((2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (300mg、0.62mmol、1.0当量) のジオキサン中 4N HCl (5mL) 溶液を室温で1時間攪拌し、その後、真空下で濃縮して、黄色の固体として200mg (84%収率) の3- ((S) -2-アミノプロポキシ) -1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 388.20 [M+H]⁺.

【0219】

ステップD

3- ((S) -2-アミノプロポキシ) -1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩 (150mg、0.39mmol、1.0当量)、トリエチルアミン (78mg、0.77mmol、2.0当量)、及び5-クロロ-2- (4-メトキシベンジル) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン (136mg、0.43mmol、1.1当量、中間体I-1) のEtOH (5.00mL) 溶液を60℃で1時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル (85:15) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として160mg (62%収率) の2- (4-メトキシベンジル) -5- (((2S) -1- ((2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オンを得た。(ESI, m/z) : 670.20 [M+H]⁺.

【0220】

ステップE

2- (4-メトキシベンジル) -5- (((2S) -1- ((2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン (150mg、0.22mmol、1.0当量) のTFA (3.00mL) 溶液を-10℃でトリフルオロメタンスルホン酸 (0.3mL) で処理し、-10℃で1時間攪拌した。5mLの氷水を添加し、pH値を飽和Na₂CO₃水溶液で8に調整した。結果として得られた溶液を10mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、異性体混合物を得た。混合物をキラル分取HPLC: (CHIRALPAK IG, 2.0×25cm, 5μm、移動相A: ヘキサン: DCM=3:1 (10mM NH₃-MeOHを含む)、移動相B: EtOH、流量: 16mL/分、19分かけて50%B、220/254nm) によりさらに精製して、所望の異性体を得た。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

【0221】

実施例13 異性体A (13A) : 白色の固体として5- (((S) -1- (((S) -2-オキソ-1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン (23mg、27%収率)。LCMS (ESI, m/z) : 550.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.47 (d, J=3.1Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.45-6.32 (m, 1H), 4.59 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.18-4.07 (m, 3H), 3.84 (dd, J=10.0, 4.2Hz, 1H), 3.60 (dd, J=10.0, 6.9Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 5H), 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H). キラルHPLC

10

20

30

40

50

：（CHIRALPAK IG-3、4.6×50mm、3μm、ヘキサン：DCM=3：1（0.1%DEAを含む）：EtOH=80：20、1.0mL／分、保持時間=2.423分）

【0222】

実施例13異性体B（13B）：白色の固体として5-（（（S）-1-（（（R）-2-オキソ-1-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）オキシ）プロパン-2-イル）アミノ）-4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3（2H）-オン（45mg、53%収率）。LCMS（ESI，m/z）：550.20 [M+H]⁺；¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 12.48（s，1H），8.47（d，J=3.9Hz，2H），7.95（s，1H），6.46-6.32（m，1H），4.59（d，J=13.4Hz，2H），4.18-4.07（m，3H），3.83（dd，J=10.0，6.6Hz，1H），3.60（dd，J=10.0，6.9Hz，1H），3.25-3.19（m，1H），3.16-2.99（m，3H），2.25-2.17（m，1H），1.81-1.56（m，5H），1.17（d，J=6.4Hz，3H）。キラルHPLC：（CHIRALPAK IG-3、4.6×50mm、3μm、ヘキサン：DCM=3：1（0.1%DEAを含む）：EtOH=80：20、1.0mL／分、保持時間=3.085分）

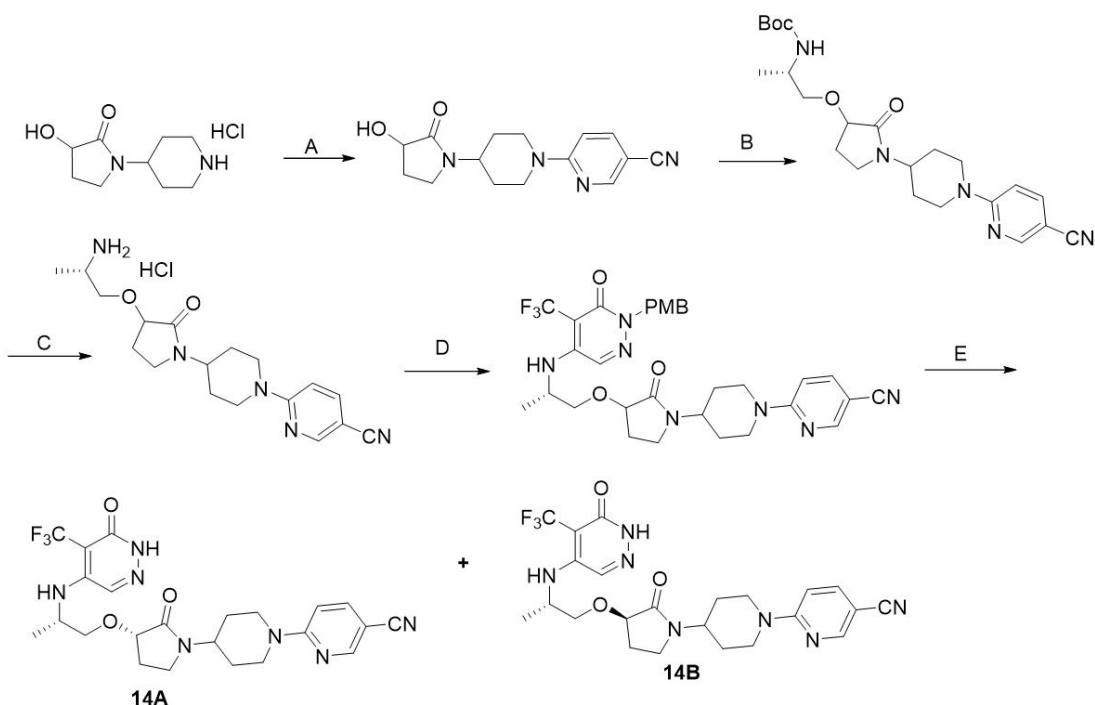
10

【0223】

実施例14：6-（4-（（S）-2-オキソ-3-（（S）-2-（（6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1，6-ジヒドロピリダジン-4-イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）ニコチノニトリル（14A）及び6-（4-（（R）-2-オキソ-3-（（S）-2-（（6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1，6-ジヒドロピリダジン-4-イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）ニコチノニトリル（14B）の合成

20

【化27】



30

40

【0224】

ステップA

3-ヒドロキシー-1-（ピペリジン-4-イル）ピロリジン-2-オン塩酸塩（700

50

mg、3.17 mmol、1.0当量、中間体I-3)、6-クロロニコチノニトリル(440 mg、3.18 mmol、1.0当量)、及びK₂CO₃(1.30 g、9.41 mmol、2.97当量)のDMF(5 mL)溶液を50℃で2時間攪拌した。結果として得られた溶液を10 mLの水で希釈した。固体を濾過により収集して、茶色の固体として530 mg(58%収率)の6-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た。LCMS(ESI, m/z): 287.20 [M+H]⁺.

【0225】

ステップB

6-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(286 mg、0.99 mmol、1.0当量)のDMF(5 mL)溶液にNaH(鉱油中60%懸濁液、133 mg、3.33 mmol、3.3当量)を0℃で添加し、溶液を15分間攪拌した。(S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル2,2-ジオキシド(261 mg、1.10 mmol、1.10当量)を添加し、溶液を0℃で2時間攪拌した。水を添加し、結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、H₂O/CH₃CN(40/60)で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、200 mg(45%収率)の黄色の油として((2S)-1-((1-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 444.30 [M+H]⁺.

【0226】

ステップC

((2S)-1-((1-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(180 mg、1.0当量)のジオキサン中4N HCl(5 mL)溶液を室温で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空下で濃縮して、白色の固体として120 mg(78%収率)の6-(4-(3-((S)-2-アミノプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 344.15 [M+H]⁺.

【0227】

ステップD

6-(4-(3-((S)-2-アミノプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(110 mg、0.32 mmol、1.0当量)、5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(101 mg、0.32 mmol、1.0当量、中間体I-1)、及びN-メチルモルホリン(97 mg、0.96 mmol、3.0当量)のMeCN(2 mL)溶液を60℃で12時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(9/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として70 mg(23%収率)の6-(4-(3-((S)-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た。LCMS(ESI, m/z): 626.25 [M+H]⁺.

【0228】

ステップE

6-(4-(3-((S)-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(40 mg、0.064 mmol、1.0当量)のTFA(3 mL)溶液を0℃でトリフルオ

10

20

30

40

50

ロメタンスルホン酸（0.3 mL）で処理し、その温度で1時間攪拌した。10 mLの氷水を添加し、溶液のpH値を飽和Na₂CO₃水溶液で5～6に調整した。結果として得られた溶液を10 mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、H₂O／CH₃CN（60／40）で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、異性体混合物を得た。生成物を、以下の条件のキラル分取HPLC：（CHIRALPAK IA、2×25 cm、5 μm、移動相A：ヘキサン：EtOH＝1：1（8 mmol／L NH₃－MeOHを含む）、移動相B：EtOH、流量：16 mL／分、18分かけて50％B、220／254 nm）によりさらに精製して、分離した異性体を得た。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

10

【0229】

実施例14異性体A（14A）：白色の固体として6－（4－（（S）－2－オキソ－3－（（S）－2－（（6－オキソ－5－（トリフルオロメチル）－1，6－ジヒドロピリダジン－4－イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－イル）ニコチノニトリル（11 mg、33％収率）。LCMS（ESI，m／z）：506.20 [M+H]⁺；¹H-NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 8.40（s，1H），7.98（s，1H），7.72（dd，J＝9.1，2.4 Hz，1H），6.90（dd，J＝9.2，0.8 Hz，1H），4.64（m，J＝13.5 Hz，2H），4.19－4.10（m，3H），3.99（dd，J＝9.8，3.8 Hz，1H），3.63（dd，J＝9.8，6.8 Hz，1H），3.38（dd，J＝9.7，3.6 Hz，1H），3.29－3.21（m，2H），3.10－2.98（m，2H），2.42－2.29（m，1H），2.42－2.29（m，1H），1.92－1.79（m，1H），1.78－1.65（m，4H），1.30（d，J＝6.6 Hz，3H）。キラルHPLC：（CHIRALPAK IA-3、4.6×50 mm、3 μm、ヘキサン（0.1％DEAを含む）：EtOH＝50：50、流量：1 mL／分、保持時間＝2.167分）

20

【0230】

実施例14異性体B（14B）：白色の固体として6－（4－（（R）－2－オキソ－3－（（S）－2－（（6－オキソ－5－（トリフルオロメチル）－1，6－ジヒドロピリダジン－4－イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－イル）ニコチノニトリル（14 mg、43％収率）。LCMS（ESI，m／z）：506.20 [M+H]⁺；¹H-NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.40（dd，J＝2.4，0.7 Hz，1H），8.00（s，1H），7.72（dd，J＝9.1，2.4 Hz，1H），6.90（dd，J＝9.2，0.8 Hz，1H），4.64（m，J＝13.5 Hz，2H），4.19－4.10（m，3H），3.99（dd，J＝9.8，3.8 Hz，1H），3.63（dd，J＝9.8，6.8 Hz，1H），3.38（dd，J＝9.7，3.6 Hz，1H），3.29－3.21（m，2H），3.10－2.98（m，2H），2.42－2.29（m，1H），1.92－1.79（m，1H），1.78－1.65（m，4H），1.30（d，J＝6.6 Hz，3H）。キラルHPLC：（CHIRALPAK IA-3、4.6×50 mm、3 μm、ヘキサン（0.1％DEAを含む）：EtOH＝50：50、流量：1 mL／分、保持時間＝3.159分）

30

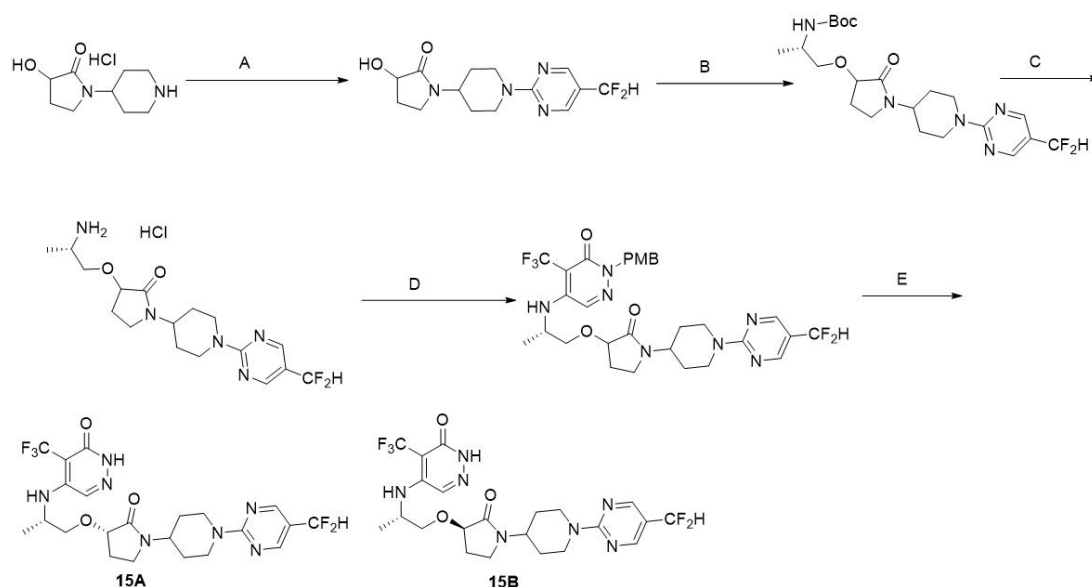
40

【0231】

実施例15：5－（（（S）－1－（（（S）－1－（1－（5－（ジフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－4－イル）－2－オキソピロリジン－3－イル）オキシ）プロパン－2－イル）アミノ）－4－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3（2H）－オン（15A）及び5－（（（S）－1－（（（R）－1－（1－（5－（ジフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－4－イル）－2－オキソピロリジン－3－イル）オキシ）プロパン－2－イル）アミノ）－4－（トリフルオロメチル）ピリ

50

ダジン-3 (2H)-オン (15B) の合成 【化28】



10

20

【0232】

ステップA

3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (1.20 g、5.437 mmol、1.99 当量、中間体 I-3)、2-クロロ-5-(ジフルオロメチル)ピリミジン (450 mg、2.735 mmol、1.00 当量)、及び K_2CO_3 (2.27 g、16.43 mmol、6.01 当量) の DMF (15 mL) 溶液を 80℃ で 15 時間攪拌した。濾過した後、濾液を真空下で濃縮し、粗生成物を、 H_2O/CH_3CN (1:1) で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の固体として 450 mg (46% 収率) の 1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 313.20 $[M+H]^+$.

30

【0233】

ステップB

1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (150 mg、0.480 mmol、1.00 当量) の DMF (10 mL) 溶液に NaH (120 mg、3.00 mmol、6.25 当量、鉱油中 60% 分散液) を 0℃ で添加し、10 分間攪拌した。溶液に (S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2,2-ジオキシド (177 mg、0.746 mmol、1.55 当量) を 0℃ で添加した。結果として得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。その後、0.2 mL の 20% 炭酸ナトリウム水溶液を添加して反応物をクエンチした。溶液を濃縮し、粗生成物を、 H_2O/CH_3OH (40/60) で溶出する逆相カラムに適用して、オレンジ色の固体として 224 mg (50% 収率) の ((2S)-1-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 470.15 $[M+H]^+$.

40

【0234】

ステップC

((2S)-1-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イ

50

ル)カルバミン酸tert-ブチル(250mg、0.532mmol、1.00当量)のジオキサン中4N HCl(5mL)溶液を室温で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮して、オレンジ色の固体として220mg(71%収率)の3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 370.15 [M+H]⁺.

【0235】

ステップD

3-[(2S)-2-アミノプロポキシ]-1-[1-[5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]ピロリジン-2-オン塩酸塩(220mg、0.542mmol、1.00当量)、5-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-オン(189mg、0.593mmol、1.09当量)、及びTEA(180mg、1.779mmol、3.28当量)のEtOH(5mL)溶液を60℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、100mLの酢酸エチルで希釈し、20mLの飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。水層を合わせ、50mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として107mg(30%収率)の5-((2S)-1-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 652.50 [M+H]⁺.

【0236】

ステップE

5-((2S)-1-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(100mg、0.153mmol、1.00当量)のトリフルオロメタンスルホン酸/TFA=1:10(1.5mL)溶液を室温で2時間攪拌した。結果として得られた溶液を15mLのH₂Oで希釈した。溶液のpH値を20%炭酸ナトリウム水溶液で7~8に調整した。結果として得られた溶液を20mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、H₂O/CH₃CNで溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物をキラル分取HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25cm、5μm、移動相A:ヘキサン(8mmol/L NH₃-MeOHを含む)、移動相B:EtOH、流量:20mL/分、勾配:16分かけて50%B、220/254nm)によりさらに精製した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

【0237】

実施例15異性体A(15A):5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(16mg、32%収率、オフホワイトの固体)。LCMS(ESI, m/z): 532.25 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44(s, 1H), 8.54(s, 2H), 7.91(s, 1H), 6.96(t, J=55.5Hz, 1H), 6.41-6.32(m, 1H), 4.86-4.75(m, 2H), 4.21-4.14(m, 1H), 4.08-4.04(m, 2H), 3.83(dd, J=10.0, 4.3Hz, 1H), 3.59(dd, J=10.1, 7.0Hz, 1H), 3.25-3.19(m, 1H), 3.15-3.0

8 (m, 1H), 3.02–2.95 (m, 2H), 2.25–2.16 (m, 1H), 1.73–1.48 (m, 5H), 1.16 (d, J=6.5 Hz, 3H). キラルHPLC: CHIRAL Cellulose-SB、0.46×10cm、3μm、ヘキサン (0.1%DEAを含む): EtOH=50:50、流量: 1.0mL/分、保持時間=2.642分

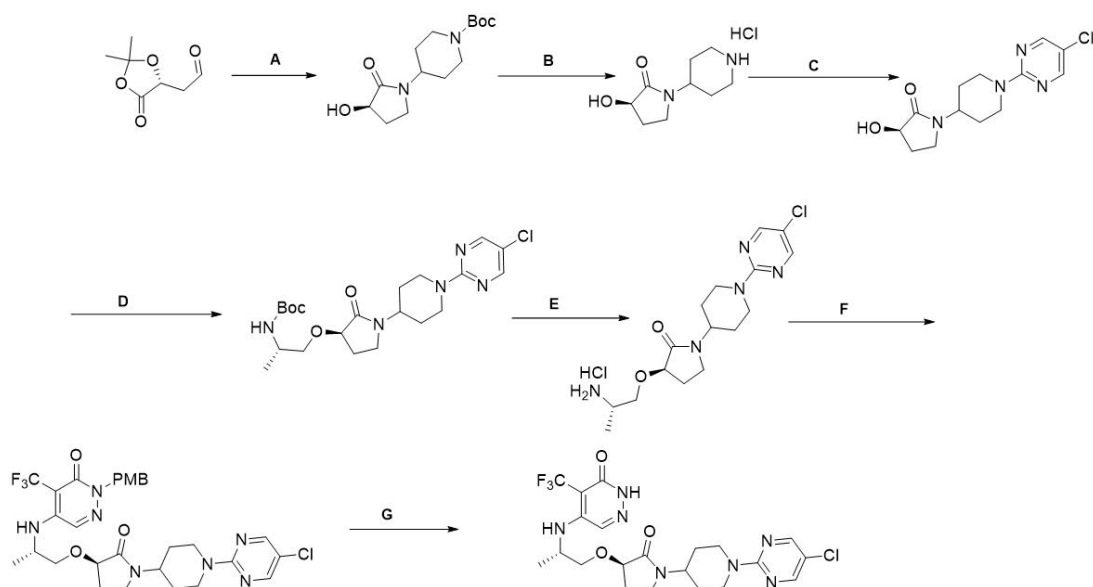
【0238】

実施例15 異性体B (15B): 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの (25mg、50%収率、オフホワイトの固体)。LCMS (ESI, m/z): 532.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (t, J=55.5 Hz, 1H), 6.41–6.32 (m, 1H), 4.86–4.75 (m, 2H), 4.21–4.14 (m, 1H), 4.08–4.03 (m, 2H), 3.83 (dd, J=10.0, 4.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.25–3.20 (m, 1H), 3.15–3.09 (m, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.25–2.17 (m, 1H), 1.73–1.66 (m, 1H), 1.61–1.48 (m, 4H), 1.17 (d, J=6.5 Hz, 3H). キラルHPLC: CHIRAL Cellulose-SB、0.46×10cm、3μm、ヘキサン (0.1%DEAを含む): EtOH=50:50、流量: 1.0mL/分、保持時間=4.415分

【0239】

実施例16: 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

【化29】



【0240】

ステップA

(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド (3.47g、21.941mmol、1.00当量)、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.40g、31.955mmol、1.4

6 当量)、及び酢酸 (2.64 g、43.962 mmol、2.00 当量) の DCM (200 mL) 溶液を 15 分間攪拌した。NaBH (AcO)₃ (14.00 g、66.042 mmol、3.01 当量) を添加し、溶液を室温でさらに 2 時間攪拌した。300 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加した。層を分離し、水層を 200 mL のジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (75/25) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 2.9 g (46% 収率) の (R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 285.15 [M+H]⁺.

【0241】

10

ステップ B

(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.90 g、10.2 mmol、1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 及びジオキサン中 4N HCl (30 mL) 溶液を室温で 15 時間攪拌した。溶液を濃縮して、黄色の固体として 2.2 g (98% 収率) の (R)-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z): 185.15 [M+H]⁺.

【0242】

ステップ C

(R)-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩 (700 mg、3.172 mmol、1.00 当量)、K₂CO₃ (1310 mg、9.479 mmol、2.99 当量)、及び 2,5-ジクロロピリミジン (492 mg、3.303 mmol、1.04 当量) の DMF (5 mL) 溶液を 80°C で 4 時間攪拌した。25 mL の水を添加し、結果として得られた溶液を 20 mL のジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン/MeOH (10:1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、薄黄色の固体として 750 mg (80% 収率) の (R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 297.05 [M+H]⁺.

【0243】

20

ステップ D

(R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (350 mg、1.179 mmol、1.00 当量) の DMF (6 mL) 溶液に NaH (鉱油中 60% 分散液、236 mg、5.901 mmol、5 当量) を少量ずつに分けて 0°C で添加した。溶液に (S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2,2-ジオキシド (420 mg、1.770 mmol、1.50 当量) を添加した。結果として得られた溶液を室温に加温させた。0.5 mL の水を添加し、溶媒を真空内で除去した。粗生成物を、H₂O/CH₃OH (7/3) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の固体として 490 mg (82% 収率) の ((S)-1-((R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 454.15 [M+H]⁺.

【0244】

30

ステップ E

((S)-1-((R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (490 mg、1.079 mmol、1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (10.00 mL) 及びジオキサン中 4N HCl (5.00 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮して、薄黄色の固体として 42

40

50

0 mg (90%収率) の (R) - 3 - ((S) - 2 - アミノプロポキシ) - 1 - (1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 354.15 [M+H]⁺.

【0245】

ステップ F

(R) - 3 - ((S) - 2 - アミノプロポキシ) - 1 - (1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (210 mg、0.538 mmol、1.00 当量)、TEA (190 mg、1.878 mmol、3.49 当量)、及び 5 - クロロ - 2 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - オン (205 mg、0.643 mmol、1.20 当量) の EtOH (5 mL) 溶液を 50℃ で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、60 mL の酢酸エチルで希釈し、20 mL の飽和 NH₄Cl 水溶液で 2 回洗浄した。層を分離し、水層を 50 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (3/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 240 mg (70%収率) の 5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 652.50 [M+H]⁺.

【0246】

ステップ G

5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (230 mg、0.362 mmol、1.00 当量) のトリフルオロメタンスルホン酸/TFA = 1:10 (2.50 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。15 mL の水を添加し、溶液の pH 値を 20% 重炭酸ナトリウム水溶液で 7~8 に調整した。溶液を 20 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、H₂O/CH₃CN で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、99 mg の 5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 516.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.36 - 6.33 (m, 1H), 4.70 - 4.67 (m, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 3H), 3.83 (dd, J = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.25 - 2.23 (m, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0247】

実施例 17: 6 - (4 - ((S) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル (17A) 及び 6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル (17B) の合成

10

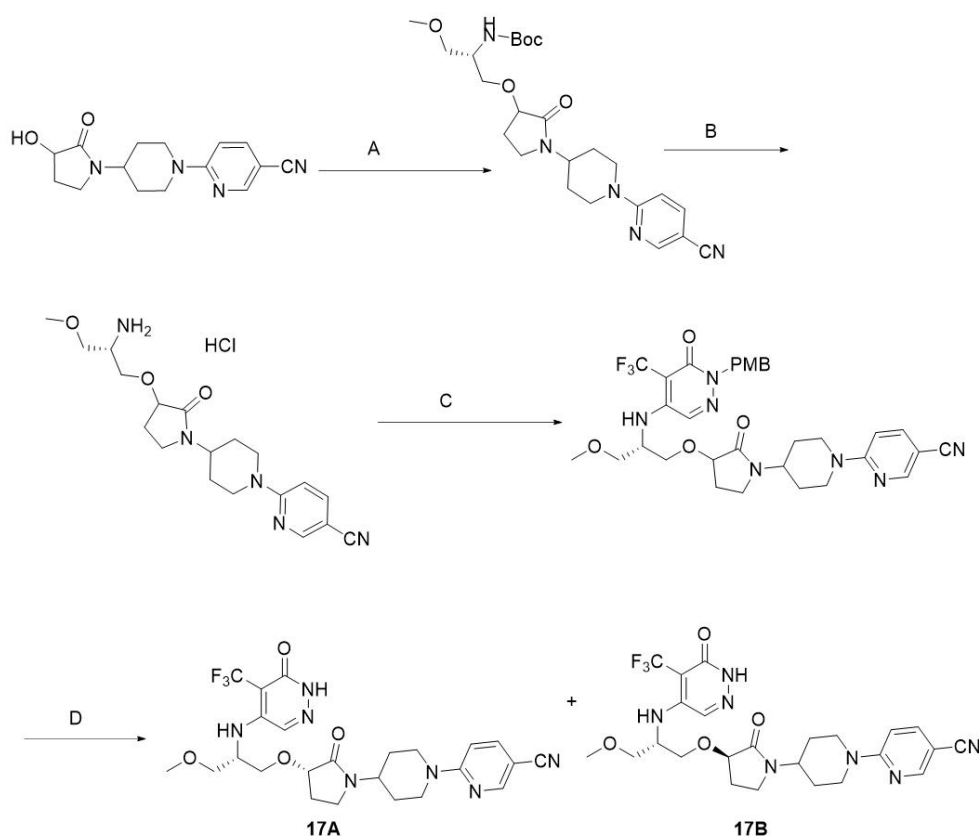
20

30

40

50

【化 30】



【0248】

ステップA

6-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(300mg、1.048mmol、1.00当量、実施例14、ステップA)のDMF(5mL)溶液にNaH(126mg、5.239mmol、5当量)を0℃で添加した。溶液を0℃で10分間攪拌し、その後、(S)-4-(メトキシメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル2,2-ジオキシド(336mg、1.26mmol、1.2当量)を添加した。溶液を0℃でさらに1時間攪拌した。20mLのメタノールを添加し、溶液を濃縮した。粗生成物を、水/ACN(30/70)で溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として121mg(24%収率)の((2S)-1-((1-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)-3-メトキシプロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 474.25 [M+H]⁺。

【0249】

ステップB

((2S)-1-((1-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)-3-メトキシプロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(121mg、0.256mmol、1.00当量)のジオキサン中4N HCl(8mL)溶液を室温で1.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、黄色の油として89mg(93%収率)の6-(4-(3-(S)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 374.10 [M+H]⁺。

【0250】

ステップC

5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(61mg、0.191mmol、1.00当量、中間体I-1)、6-(4-(3-((S)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル塩酸塩(71mg、0.191mmol、1.0当量)、及びTEA(58mg、0.574mmol、3.0当量)のエタノール(4.00mL)溶液を油浴中で70℃で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(10:1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として60mg(48%収率)の6-(4-(3-((S)-3-メトキシ-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た。LCMS(ESI, m/z): 656.20 [M+H]⁺.

【0251】

ステップD

6-(4-(3-((S)-3-メトキシ-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(54mg、0.082mmol、1.00当量)のTFA(2mL)溶液を0℃でトリフルオロメタンスルホン酸(0.2mL)で処理し、同じ温度で30分間攪拌した。10mLの氷水を添加し、溶液のpH値を40%水酸化ナトリウム水溶液で8に調整した。結果として得られた溶液を20mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、水/ACN(60/40)で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、異性体混合物を得た。ジアステレオマーを以下の条件のキラル分取HPLC: CHIRALPAK IF、2×25cm、5μm、移動相A: ヘキサン(8mM NH₃-MeOHを含む)、移動相B: EtOH、流量: 2.0mL/分、勾配: 22分かけて50%B、220/254nm)により分離した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

【0252】

実施例17異性体A(17A): 6-(4-(3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(5.3mg、12%収率、白色の固体)。LCMS(ESI, m/z): 536.20 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.48(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.83(d, J=9.1Hz, 1H), 6.96(d, J=9.2Hz, 1H), 6.33-6.28(m, 1H), 4.58-4.50(m, 2H), 4.33-4.26(m, 1H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.92-3.87(m, 1H), 3.69-3.63(m, 1H), 3.48(d, J=5.7Hz, 2H), 3.28-3.27(m, 3H), 3.23-3.19(m, 1H), 3.15-3.08(m, 1H), 3.03-2.95(m, 2H), 2.27-2.19(m, 1H), 1.73-1.48(m, 5H)。キラルHPLC: CHIRALPAK IF-3、4.6×50mm、3μm、ヘキサン(0.1%DEAを含む): EtOH=50:50、流量: 1mL/分、保持時間=2.405分

【0253】

実施例17異性体B(17B): 6-(4-(3-((R)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)

ニコチノニトリル (9 mg、20%収率、白色の固体)。LCMS (ESI, m/z) : 536.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33–6.28 (m, 1H), 4.58–4.50 (m, 2H), 4.33–4.26 (m, 1H), 4.11–4.01 (m, 2H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.49 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29–3.26 (m, 3H), 3.23–3.19 (m, 1H), 3.15–3.08 (m, 1H), 3.03–2.94 (m, 2H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.73–1.48 (m, 5H)。キラルHPLC: CHIRALPAK IF-3、4.6×50 mm、3 μm、ヘキサン (0.1% DEAを含む): EtOH = 50:50、流量: 1 mL/分、保持時間 = 3.678分

【0254】

実施例18を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件 (試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など) を使用して、6-(4-((S)-3-(3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル及び6-(4-((R)-3-(3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (実施例17を参照されたい) の合成について記載した手順に従って合成した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

10

20

30

40

50

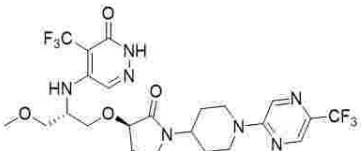
実施例番号	構造	分析データ
18A	5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z): 580.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.41-6.29 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.31-3.30 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H); キラル HPLC: CHIRALPAK IF-3、4.6 × 50 mm、3 μm、ヘキサン (0.1% DEA を含む): EtOH = 50 : 50、流量: 1 mL / 分、保持時間 = 1.858 分

30

40

50

【表 7 - 2】

18B	 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジニン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z): 580.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.27 (m, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 5H); キラル HPLC: CHIRALPAK IF-3, 4.6 × 50 mm, 3 μm, ヘキサン (0.1% DEA を含む): EtOH = 50 : 50、流量: 1 mL/分、保持時間 = 2.577 分
-----	--	---

【0255】

実施例 19: 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (19A) 及び 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (19B) の合成

[illegible]

3-ヒドロキシ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン(500mg、1.51mmol、1.00当量)のDMF(5mL)溶液にNaH(鉱油中60%分散液、121mg、3.02mmol、2.0当量)を0℃で添加した。その温度で15分間攪拌した後、(S)-4-(メトキシメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル2,2-ジオキシド(605mg、2.26mmol、1.50当量)のDMF(3mL)溶液を0℃で滴加した。結果として得られた溶液を0℃で2時間攪拌した。50mLの水を添加し、溶液を50mLのEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(11:9)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、茶色の油として500mg(64%収率)の((2S)-1-メトキシ-3-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 518.20 [M+H]⁺

((2 S) - 1 - メトキシ - 3 - ((2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (500 mg 、 0 . 97 mmol 、 1 . 00 当量) の 1 , 4 - ジオキサソ中 4 N HCl (4 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。濃縮した後、粗生成物を、H₂O / CH₃CN (1 : 1) で溶出する C18 逆相クロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として 260 mg (65 % 収率) の 3 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メトキシプロポキシ) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オンを得た。LC

MS (ESI, m/z) : 418.20 [M+H]⁺.

【0258】

ステップC

3-((S)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (250mg、0.60mmol、1.00当量)、5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (286mg、0.90mmol、1.50当量、中間体I-1)、及びN-メチルモルホリン (91mg、0.90mmol、1.50当量)のCH₃CN (4mL)溶液を60℃で1時間攪拌した。溶液を50mLの水で希釈し、50mLのEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc/石油エーテル (7:13)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として100mg (24%収率)の5-((2S)-1-メトキシ-3-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 700.20 [M+H]⁺

【0259】

ステップD

5-((2S)-1-メトキシ-3-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (90mg、0.13mmol、1.00当量)のTFA (1.00mL)及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.20mL)溶液を室温で1時間攪拌した。残渣を20mLの水で希釈し、pHを飽和Na₂CO₃水溶液で7~8に調整した。結果として得られた溶液を20mLのEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、20mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、H₂O/CH₃CN (16:29)で溶出するC18逆相カラムにより精製した。生成物をキラル分取HPLC (CHIRALPAK IA、2×25cm、5µm、移動相A:ヘキサン (8mmol/L NH₃-MeOH)、移動相B: EtOH、流量:18mL/分、20分かけて50%B、220/254nm)によりさらに精製した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

【0260】

実施例19異性体A (19A) : 5-((S)-1-メトキシ-3-((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (20.8mg、28%収率、白色の固体)。LCMS (ESI, m/z) : 580.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.37-6.30 (m, 1H), 4.88-4.74 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.90 (dd, J=10.0Hz, 3.6Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.17-2.97 (m, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.78-1.49 (m, 5H); キラルHPLC: CHIRALPAK IA-3、4.6×50mm、3µm、ヘキサン: EtOH=50:50、流量=1.3mL/分、保持時間=1.33分

【0261】

10

20

30

40

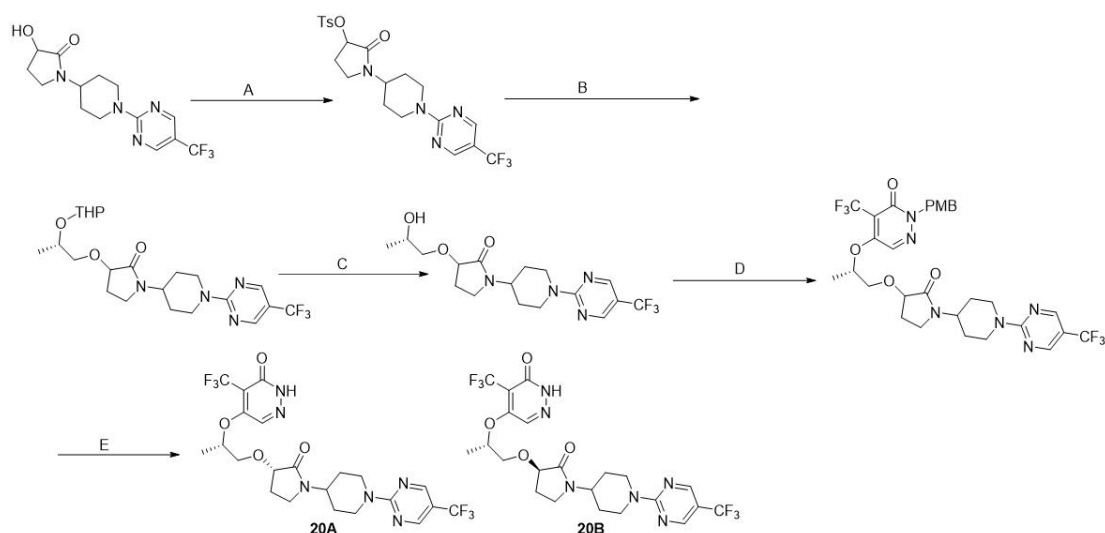
50

実施例 19 異性体 B (19B) : 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (25.0mg、34% 収率、白色の固体) 。 LCMS (ESI, m/z) : 580.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.32-6.24 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, J=10.0Hz, 3.6Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.28-3.27 (m, 3H) 3.24-3.21 (m, 1H), 3.18-2.97 (m, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.77-1.49 (m, 5H) . キラル HPLC : CHIRALPAK IA-3、4.6×50mm、3 μm、ヘキサン : EtOH = 50 : 50、流量 = 1.3 mL / 分、保持時間 = 2.91 分

【0262】

実施例 20 : 5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (20A) 及び 5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (20B) の合成

【化 32】



【0263】

ステップ A

3 - ヒドロキシー - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン (500mg、1.51mmol、1.00 当量)、4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (864mg、4.53mmol、2.99 当量)、及び TEA (612mg、6.06mmol、4.00 当量) の DCM (15mL) 溶液を 25℃ で 4 時間攪拌した。結果として得られた溶液を 50mL の水で希釈した。層を分離し、水層を 50mL のジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、茶色の固体として 500mg (68% 収率) の 4 - メチルベンゼンスルホン酸 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル

を得た。LCMS (ESI, m/z) : 485.20 [M+H]⁺.

【0264】

ステップB

(2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール (264mg、1.65mmol、2.00当量) のDMF (4mL) 溶液を0℃でDMF (4mL) 中NaH (鉱油中60%分散液、67mg、1.65mmol、2.00当量) で処理し、その温度で15分間撹拌した。4-メチルベンゼンスルホン酸2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル (400mg、0.83mmol、1.00当量) を添加し、溶液を室温で2時間撹拌した。20mLの飽和NH₄Cl水溶液及び酢酸エチルを添加した。層を分離し、水層をEtOAc (3×50mL) で抽出した。有機層を合わせ、5mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、茶色の油として450mgの3-((2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オンを得て、これをさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI, m/z) : 473.0 [M+H]⁺.

【0265】

ステップC

3-((2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (900mg、1.91mmol、1.00当量) のジオキササン中4N HCl (6mL) 溶液を室温で1時間撹拌した。結果として得られた混合物を濃縮し、残渣を、H₂O/CH₃CN (1:2) で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の固体として250mg (34%収率) の3-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 389.10 [M+H]⁺.

【0266】

ステップD

3-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (75mg、0.16mmol、1.00当量)、5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (184mg、0.58mmol、3.64当量、中間体I-1)、及びカリウムtert-ブトキシド (65mg、0.58mmol、3.65当量) のDCM (3.00mL) 溶液を室温で15時間撹拌した。結果として得られた溶液を50mLのDCMで希釈し、50mLのH₂O及び50mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (7/3) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、無色の油として70mg (66%収率) の2-(4-メトキシベンジル)-5-(((2S)-1-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 671.20 [M+H]⁺.

【0267】

ステップE

2-(4-メトキシベンジル)-5-(((2S)-1-((2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (65mg、0.10mmol、1.00当量) のTFA (1mL) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (0.20mL) 溶液を室温で1時間撹拌し

た。溶液を水で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で pH 7～8 に調整した。濃縮した後、粗生成物を、 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (52:48) で溶出する C18 逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を、以下の条件のキラル分取 HPLC: (CHIRALPAK IA、 $2 \times 25 \text{ cm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、移動相 A: ヘキサン (8 mM $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ を含む)、移動相 B: EtOH、流量: 20 mL/分 、15 分かけて 50% B、 $220/254 \text{ nm}$) によりさらに精製した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーの PARP7 効力に基づいて、実施例 10 との類似性によって、かつ実施例 10A の X 線結晶構造に類似して割り当てた。

【0268】

実施例 20 異性体 A (20A): 5-(((S)-1-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (13 mg、24% 収率、白色の固体)。LCMS (ESI, m/z): 551.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.22 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 5H), 1.27 (d, $J=6.2 \text{ Hz}$, 3H)。キラル HPLC: CHIRALPAK IA-3、 $4.6 \times 50 \text{ mm}$ 、 $3 \mu\text{m}$ 、ヘキサン (0.1% DEA を含む): EtOH = 50:50、流量 = 1.0 mL/分 、保持時間 = 1.981 分

【0269】

実施例 20 異性体 B (20B): 5-(((S)-1-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (17.5 mg、33% 収率、白色の固体)。LCMS (ESI, m/z): 551.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.22 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 5H), 1.27 (d, $J=6.2 \text{ Hz}$, 3H)。キラル HPLC: CHIRALPAK IA-3、 $4.6 \times 50 \text{ mm}$ 、 $3 \mu\text{m}$ 、ヘキサン (0.1% DEA を含む): EtOH = 50:50、流量 = 1.0 mL/分 、保持時間 = 2.695 分

【0270】

実施例 21～33B の化合物を実施例 1～20 に記載の化合物と同様に合成した。

10

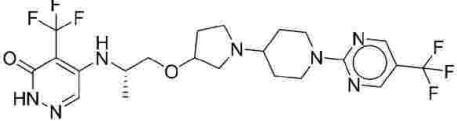
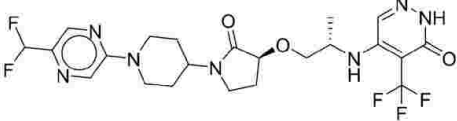
20

30

40

50

【表 8 - 1】

実施 例番 号	名 称	構 造	分 析 デ ー タ
2 1	4 - (トリフルオロメチル) - 5 - (((2S) - 1 - ((1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 (2H) - オン		L C M S (E S I , m / z) : 5 3 6 . 2 0 [M + H] ⁺
2 2 A *	5 - (((S) - 1 - (((S) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキシ)ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン		L C M S (E S I , m / z) : 5 3 2 . 2 [M + H] ⁺

10

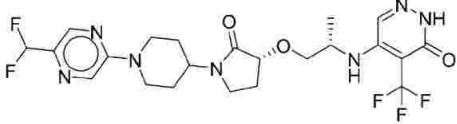
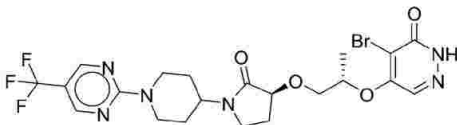
20

30

40

50

【表 8 - 2】

2 2 B *	5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオ ロメチル) ピ ラジン- 2 - イル) ピペリ ジン- 4 - イ ル) - 2 - オ キソピロリジ ン- 3 - イ ル) オキシ) プロパン- 2 - イル) アミ ノ) - 4 - (トリフルオ ロメチル) ピ リダジン- 3 (2 H) - オ ン		LCMS (ESI, m/z): 532.2 [M+H] ⁺
2 3	4 - プロモ- 5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ- 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン- 2 - イル) ピ ペリジン- 4 - イル) ピロ リジン- 3 - イル) オキ シ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリ ダジン- 3 (2 H) - オ ン		LCMS (ESI, m/z): 561.1 [M+H] ⁺

10

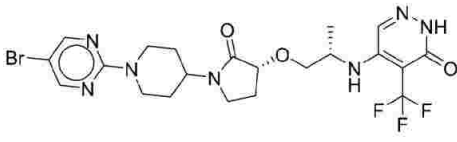
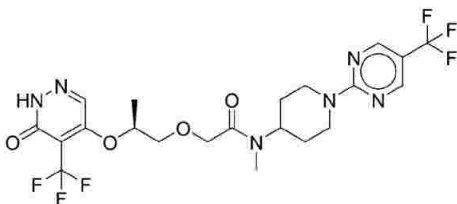
20

30

40

50

【表 8 - 3】

2 4	5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - プロモピリ ミジン - 2 - イル) ピペリ ジン - 4 - イ ル) - 2 - オ キソピロリジ ン - 3 - イ ル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミ ノ) - 4 - (トリフルオ ロメチル) ピ リダジン - 3 (2 H) - オ ン		L C M S (E S I, m / z) : 5 6 1. 1 [M + H] +
2 5	(S) - N - メチル - 2 - (2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオ ロメチル) - 1, 6 - ジヒ ドロピリダジ ン - 4 - イ ル) オキシ) プロボキシ) - N - (1 - (5 - (トリ フルオロメチ ル) ピリミジ ン - 2 - イ ル) ピペリジ ン - 4 - イ ル) アセトア ミド		L C M S (E S I, m / z) : 5 3 9. 2 [M + H] +

10

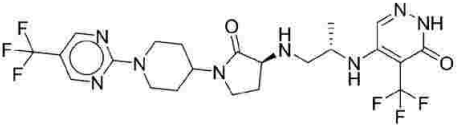
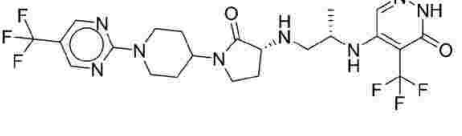
20

30

40

50

【表 8 - 4】

2 6 A ±	5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピ ペリジン - 4 - イル) ピロ リジン - 3 - イル) アミ ノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフル オロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I, m/ z): 5 4 9 . 2 [M + H]⁺
2 6 B *	5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピ ペリジン - 4 - イル) ピロ リジン - 3 - イル) アミ ノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフル オロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I, m/ z): 5 4 9 . 2 [M + H]⁺

10

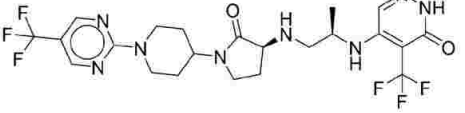
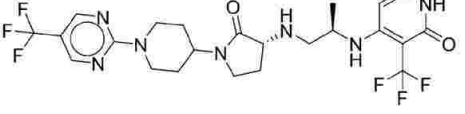
20

30

40

50

【表 8 - 5】

2 6 C ±	5 - (((R) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピ ペリジン - 4 - イル) ピロ リジン - 3 - イル) アミ ノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフル オロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I, m / z) : 5 4 9 . 2 [M + H] +
2 6 D ±	5 - (((R) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピ ペリジン - 4 - イル) ピロ リジン - 3 - イル) アミ ノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフル オロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I, m / z) : 5 4 9 . 2 [M + H] +

10

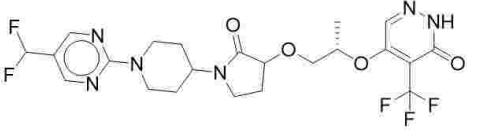
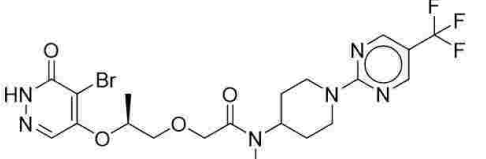
20

30

40

50

【表 8 - 6】

27	5 - (((2 S) - 1 - (1 - (1 - (5 - (ジフ ルオロメチ ル) ピリミジ ン - 2 - イ ル) ピペリジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キソピロリジ ン - 3 - イ ル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキ シ) - 4 - (トリフルオ ロメチル) ピ リダジン - 3 (2H) - オ ン		L C M S (E S I, m / z) : 5 33. 2 [M + H] +
28	(S) - 2 - (2 - ((5 - プロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ ピリダジン - 4 - イル) オ キシ) プロポ キシ) - N - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオ ロメチル) ピ リミジン - 2 - イル) ピペ リジン - 4 - イル) アセト アミド		L C M S (E S I, m / z) : 5 49. 1 [M + H] +

10

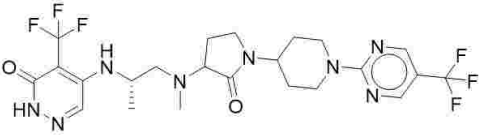
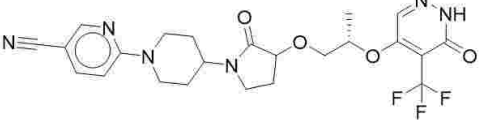
20

30

40

50

【表 8 - 7】

29	5 - (((2 S) - 1 - (メチル (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピ ペリジン - 4 - イル) ピロ リジン - 3 - イル) アミ ノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフル オロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I , m / z) : 5 6 3 . 2 [M + H] +
30	6 - (4 - (2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオ ロメチル) - 1 , 6 - ジヒ ドロピリダジ ン - 4 - イ ル) オキシ) プロボキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピ ペリジン - 1 - イル) ニコ チノニトリル		L C M S (E S I , m / z) : 5 0 7 . 2 [M + H] +

10

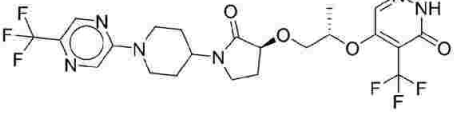
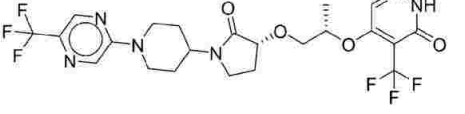
20

30

40

50

【表 8 - 8】

3 1 A *	5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペ リジン - 4 - イル) ピロリ ジン - 3 - イ ル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキ シ) - 4 - (トリフルオ ロメチル) ピ リダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I , m / z) : 5 5 1 . 2 [M + H] +
3 1 B *	5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペ リジン - 4 - イル) ピロリ ジン - 3 - イ ル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキ シ) - 4 - (トリフルオ ロメチル) ピ リダジン - 3 (2 H) - オン		L C M S (E S I , m / z) : 5 5 1 . 2 [M + H] +

10

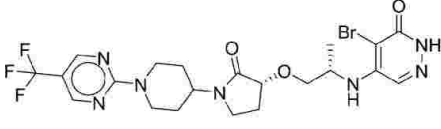
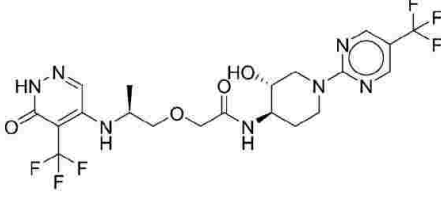
20

30

40

50

【表 8 - 9】

3 2	4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフル オロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピ ペリジン - 4 - イル) ピロ リジン - 3 - イル) オキ シ) プロパン - 2 - イル) アミノ) ピリ ダジン - 3 (2 H) - オ ン		L C M S (E S I , m / z) : 5 6 2 . 2 [M + H] ⁺
3 3 A ±	N - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオ ロメチル) ピ リミジン - 2 - イル) ピペ リジン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリ フルオロメチ ル) - 1 , 6 - ジヒドロピ リダジン - 4 - イル) アミ ノ) プロポキ シ) アセトア ミド		L C M S (E S I , m / z) : 5 4 0 . 2 [M + H] ⁺

10

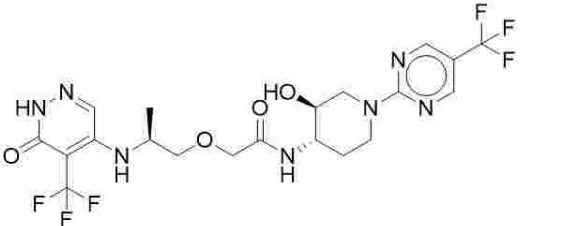
20

30

40

50

【表 8 - 1 0】

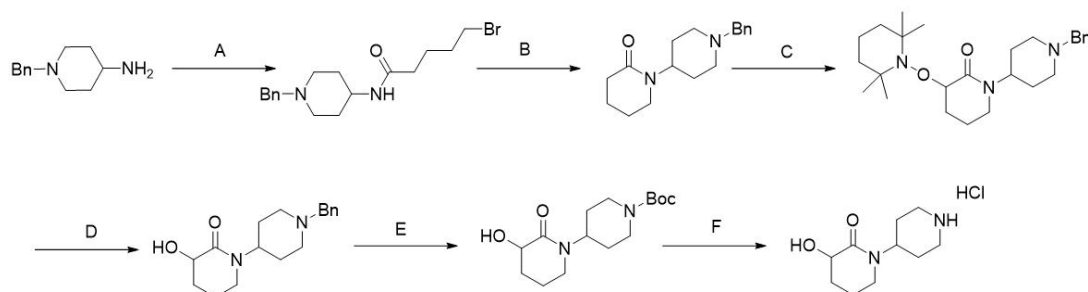
3 3 B ±	N - ((3 S, 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロボキシ) アセトアミド		LCMS (ESI, m/z): 540.2 [M + H]⁺
--------------------	--	--	---

*化合物の立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

±化合物の立体化学を任意に割り当てた。

【0271】

中間体I-7: 3-ヒドロキシ-[1,4'-ビピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成【化33】



【0272】

ステップA

1-ベンジルピペリジン-4-アミン (1.91 g、10.0 mmol、1.0 当量) の水 (5 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) 溶液に K_2CO_3 (2.08 g、15.0 mmol、1.5 当量) 及び 5-ブロモペンタノイルクロリド (2.00 g、10.0 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、20 mL の酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を水 (10 mL) で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮して、白色の固体として3.5 g (99%収率)のN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-ブロモペンタンアミドを得た。LCMS (ESI, m/z): 355.00 [M+H]⁺.

【0273】

ステップB

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-ブロモペンタンアミド (3.40 g、9.60 mmol、1.0当量)のTHF (20 mL)溶液にt-BuOK (1.62 g、14.4 mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、その後、水 (20 mL)を添加してクエンチした。結果として得られた溶液を50 mLの酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮して、白色の固体として2.5 g (95%収率)の1'-ベンジル-[1,4'-ビピペリジン]-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 273.10 [M+H]⁺.

【0274】

ステップC

1'-ベンジル-[1,4'-ビピペリジン]-2-オン (2.00 g、7.30 mmol、1.0当量)のDCM (20 mL)溶液に、TEMPO (2.50 g、16.0 mmol、2.2当量)、3 Å分子篩 (2 g)、及びTf₂O (2.28 g、8.08 mmol、1.1当量)を0℃で添加した。結果として得られた溶液を2時間攪拌し、その後、水 (20 mL)で希釈した。溶液を50 mLのDCMで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (4/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として1.5 g (48%収率)の1'-ベンジル-3-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシ)-[1,4'-ビピペリジン]-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 428.20 [M+H]⁺.

【0275】

ステップD

1'-ベンジル-3-((2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシ)-[1,4'-ビピペリジン]-2-オン (800 mg、1.87 mmol、1.0当量)のAcOH/THF/水混合物 (20 mL、3:1:1)溶液に亜鉛粉末 (2.00 g、30.6 mmol、16当量)を添加した。結果として得られた溶液を70℃で1時間攪拌した。溶液を水 (20 mL)で希釈した。溶液のpHを飽和NaOH水溶液で12に調整した。濾過した後、濾液を50 mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、DCM/MeOHで溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として300 mg (56%収率)の1'-ベンジル-3-ヒドロキシー-[1,4'-ビピペリジン]-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 289.05 [M+H]⁺.

【0276】

ステップE

1'-ベンジル-3-ヒドロキシー-[1,4'-ビピペリジン]-2-オン (400 mg、1.4 mmol、1.0当量)のEtOH (10 mL)溶液にPd/C (20 mg、0.19 mmol、0.1当量)及び二炭酸ジ-tert-ブチル (605 mg、2.77 mmol、2.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を水素雰囲気下で1時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空内で濃縮して、無色の油として380 mg (92%収率)の3-ヒドロキシー-2-オキソ-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 299.15 [M+H]⁺.

【0277】

ステップF

3-ヒドロキシー-2-オキソ-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル (370 mg、1.24 mmol、1.0当量)のジオキサン中4M HCl (10 mL)溶液を室温で1時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空内で濃縮して

10

20

30

40

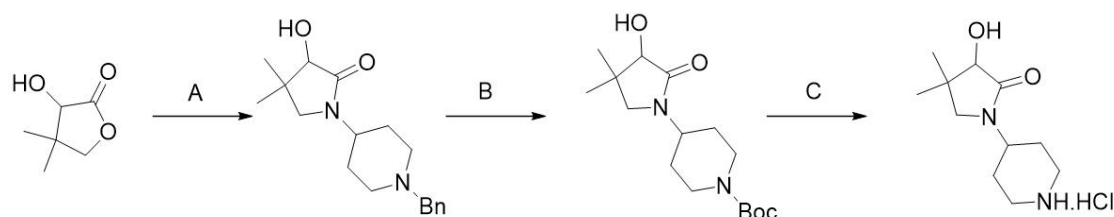
50

、無色の油として280mg (96%収率)の3-ヒドロキシ-[1,4'-ビペリジン]-2-オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z): 199.00 [M+H]⁺。

【0278】

中間体I-8: 3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩の合成

【化34】



10

【0279】

ステップA

1-ベンジルピペリジン-4-アミン (1.90g、9.99mmol、1.0当量) の1-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン (1mL) 溶液にTsOH (0.28g、1.6mmol、0.2当量) 及び3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オン (1.56g、12.0mmol、1.2当量) を添加した。反応混合物にマイクロ波放射線を150℃で1時間照射した。結果として得られた溶液を200℃でさらに2時間攪拌し、その後、酢酸エチル (2mL) で希釈した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール (9/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、茶色の固体として840mg (28%収率) の1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルピロリジン-2-オンを得た。LC-MS (ES, m/z): 303.00 [M+H]⁺。

20

【0280】

ステップB

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルピロリジン-2-オン (837mg、2.77mmol、1.0当量) のEtOH (20mL) 溶液にPd/C (80mg、0.75mmol、0.3当量) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (1.2g、5.5mmol、1.2当量) を添加した。結果として得られた溶液を水素雰囲気下で2時間攪拌した。濾過した後、濾液を真空内で濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (9/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として660mg (76%収率) の4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LC-MS (ES, m/z): 313.10 [M+H]⁺。

30

【0281】

ステップC

4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (660mg、2.11mmol、1.0当量) のジオキサン (5mL) 溶液に1,4-ジオキサン中4M HCl (5mL) を添加した。結果として得られた溶液を2時間攪拌し、その後、真空内で濃縮して、黄色の固体として680mg (91%収率) の3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z): 213.15 [M+H]⁺。

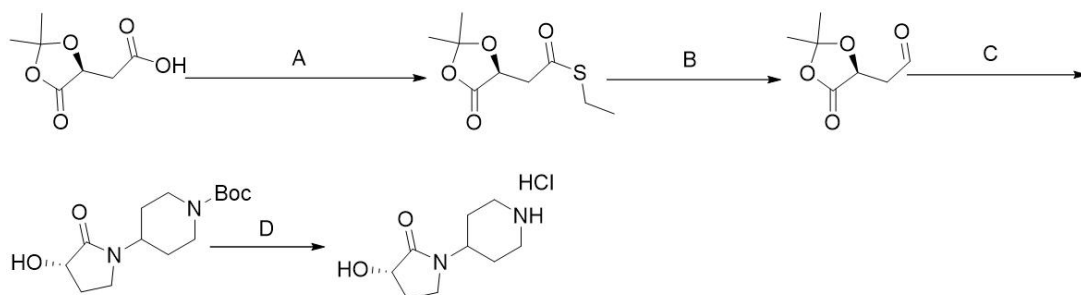
40

【0282】

中間体I-9: (S)-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩の合成

50

【化 3 5】



10

【0283】

ステップA

(S)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)酢酸 (10.0 g、57.4 mmol、1.0 当量) の DCM (150 mL) 溶液に、DCC (17.8 g、86.3 mmol、1.5 当量)、DMAP (701 mg、5.74 mmol、0.1 当量)、及びエタントール (7.14 g、115 mmol、2 当量) を 0℃ で添加した。結果として得られた溶液を 0℃ で 10 分間、その後、室温で 10 時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル／石油エーテル (6／94) で溶出して、無色の油として 5.8 g (47% 収率) の (S)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル) エタントール酸 S-エチルを得た。

20

【0284】

ステップB

(S)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル) エタントール酸 S-エチル (5.80 g、26.6 mmol、1.0 当量) の DCM (100 mL) 溶液にトリエチルシラン (4.60 g、39.5 mmol、1.5 当量) 及び Pd/C (2.00 g、18.8 mmol、0.7 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空内で濃縮した。粗生成物を冷却し、単離した固体を収集して、無色の固体として 5 g の粗 (S)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル) アセトアルデヒドを得た。

30

【0285】

ステップC

(S)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル) アセトアルデヒド (4.90 g、30.9 mmol、1.0 当量) の DCM (100 mL) 溶液に 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (9.31 g、46.5 mmol、1.5 当量) 及び AcOH (3.72 g、0.1 mmol、2.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 1 時間攪拌し、その後、STAB (19.7 g、93.0 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物をさらに 3 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、水層を 50 mL の DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (30／70) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 6 g (68% 収率) の (S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 285.20 [M+H]⁺。

40

【0286】

ステップD

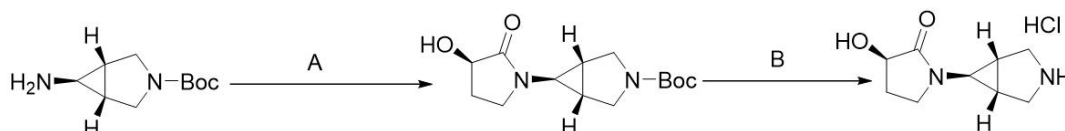
(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.00 g、0.022 mmol、1.0 当量) のジオキササン中 4 M HCl (15 mL) 溶液を 1 時間攪拌し、その後、濃縮して、黄色の固体とし

50

て4.5 g (96%収率)の(S)-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z): 185.10 [M+H]⁺.

【0287】

中間体I-11: (R)-1-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩化水素の合成
【化36】



10

【0288】

ステップA

(1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.00g、10.1mmol、1.0当量)のDCM(40mL)溶液に2-[(4R)-2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル]アセトアルデヒド(5.00g、31.6mmol、3.1当量)及びAcOH(0.20g、3.33mmol、0.3当量)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、その後、STAB(4.10g、19.4mmol、1.9当量)を添加し、反応物をさらに1.5時間攪拌した。溶液を50mLのNaHCO₃水溶液で2回洗浄し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/MeOH(4/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として600mg(21%収率)の(1R, 5S, 6s)-6-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 283.15 [M+H]⁺.

20

【0289】

ステップB

(1R, 5S, 6s)-6-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル(600mg、2.13mmol、1.0当量)のジオキサン中4M HCl(5mL)溶液を1時間攪拌した。混合物を濃縮して、黄色の固体として400mg(粗物)の(R)-1-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩化水素を得た。LCMS (ES, m/z): 183.20 [M+H]⁺.

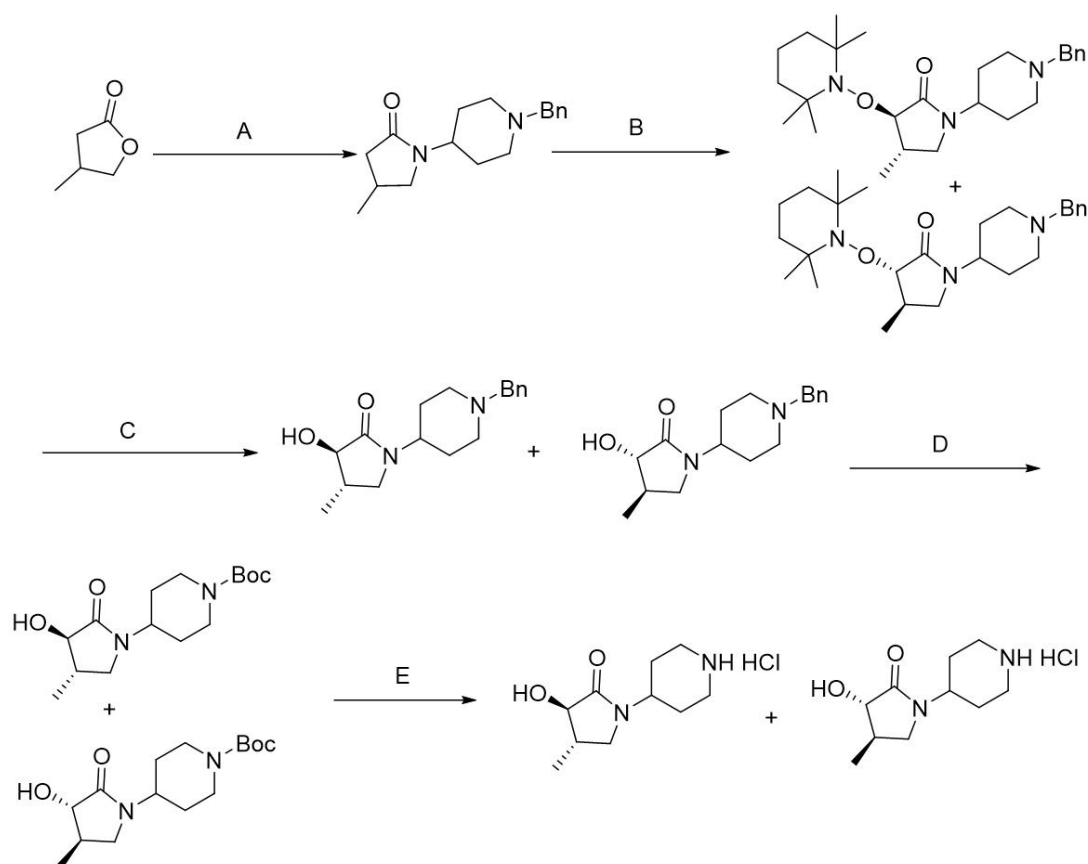
30

【0290】

中間体I-12: (3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩及び(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩の合成

40

【化 3 7】



10

20

【0291】

ステップ A

4-メチルジヒドロフラン-2(3H)-オン(5.30g、52.9mmol、1.0当量)のジエチレングリコールジメチルエーテル(4mL)溶液に1-ベンジルピペリジン-4-アミン(15.1g、79.4mmol、1.5当量)及び4-メチルベンゼンスルホン酸(1.37g、7.94mmol、0.2当量)を添加した。結果として得られた溶液を180℃で16時間攪拌し、その後、6mLの酢酸エチルで希釈し、ジクロロメタン/メタノール(87/13)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として2.49g(17%収率)の1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-メチルピロリジン-2-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 273.05 [M+H]⁺。

30

【0292】

ステップ B

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-メチルピロリジン-2-オン(3.10g、11.4mmol、1.0当量)のDCM(20mL)溶液に、窒素雰囲気下で、3Å分子篩(2g)、TEMPO(3.91g、25.0mmol、2.2当量)、及びTf₂O(6.42g、22.8mmol、2.0当量)を0℃で添加した。結果として得られた溶液を30分間攪拌し、その後、室温でさらに2時間攪拌した。固体を濾過し、その後、濾液を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(97/3)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として1.3g(20%収率)の(3R, 4S)-1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-メチル-3-((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシ)ピロリジン-2-オン及び(3S, 4R)-1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-メチル-3-((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシ)ピロリジン-2-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 428.30 [M+H]⁺。

40

50

【0293】

ステップC

(3R, 4S) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 4-メチル-3-((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル) オキシ) ピロリジン-2-オン及び(3S, 4R) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 4-メチル-3-((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル) オキシ) ピロリジン-2-オン(1.30g、3.04mmol、1.0当量)のAcOH/THF/水混合物(15mL、3:1:1)にZn(3.98g、60.8mmol、20当量)を添加した。結果として得られた溶液を70℃で2時間攪拌し、その後、水(15mL)で希釈した。pHをNaOH水溶液で12に調整し、30mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール(93/7)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として180mg(21%収率)の(3R, 4S) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-2-オン及び(3S, 4R) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-2-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 289.20 [M+H]⁺.

10

【0294】

ステップD

(3R, 4S) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-2-オン及び(3S, 4R) - 1 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-2-オンのMeOH(4mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(272mg、1.25mmol、2.0当量)及びPd/C(7mg、0.06mmol、0.1当量)を添加した。結果として得られた溶液を水素雰囲気下で1時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮して、黄色の油として226mgの粗(3R, 4S) - 4 - (3-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び(3S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 299.05 [M+H]⁺.

20

【0295】

ステップE

粗(3R, 4S) - 4 - (3-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び(3S, 4R) - 4 - (3-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(226mg、0.76mmol、1.0当量)のHCl/ジオキサン(10mL、4M)溶液を1時間攪拌し、その後、濃縮して、白色の固体として168mgの粗(3R, 4S) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩及び(3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 199.05 [M+H]⁺.

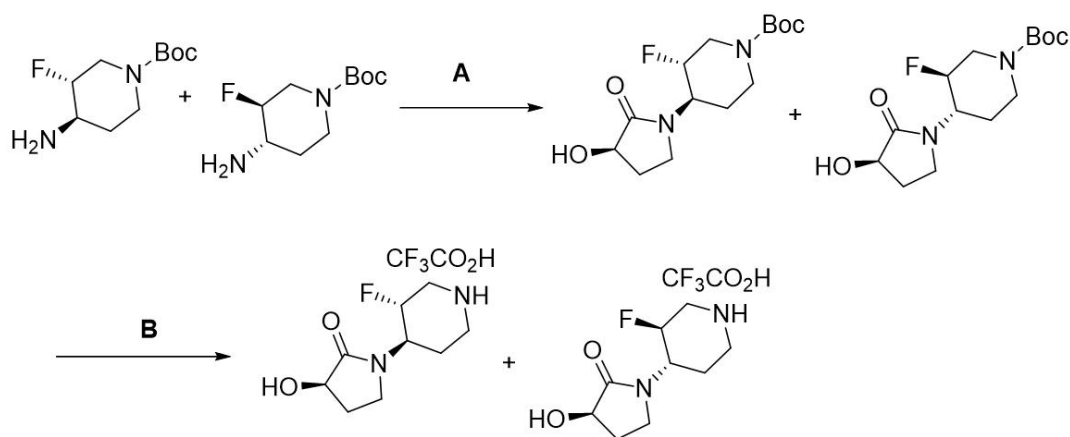
30

【0296】

中間体I-13: (R) - 1 - ((3R, 4R) - 3-フルオロピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシピロリジン-2-オン-TFA塩及び(R) - 1 - ((3S, 4S) - 3-フルオロピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシピロリジン-2-オン-TFA塩の合成

40

【化 3 8】



10

【0297】

ステップA

(3R, 4R) - 4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル及び(3S, 4S) - 4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (1.00g、4.51mmol、1.0当量) のDCM (20mL) 溶液に (R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) アセトアルデヒド (1.10g、6.96mmol、1.5当量) 及びAcOH (1.70g、0.03mmol、0.01当量) を添加した。結果として得られた溶液を1時間攪拌し、その後、STAB (2.90g、0.01mmol、3.0当量) を添加し、反応混合物をさらに3時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を添加して反応物をクエンチした。水層を50mLのDCMで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、MeOH/DCM (5/95) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、オフホワイトの油として700mg (51%収率) の(3R, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル及び(3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルを得た。

20

30

【0298】

ステップB

(3R, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル及び(3S, 4S) - 3 - フルオロ - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (700mg、2.32mmol、1.0当量) のDCM (5mL) 溶液にTFA (0.5mL) を添加した。結果として得られた溶液を1時間攪拌し、その後、濃縮して、茶色の油として600mgの粗(R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン - TFA塩及び(R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン - TFA塩を得た。

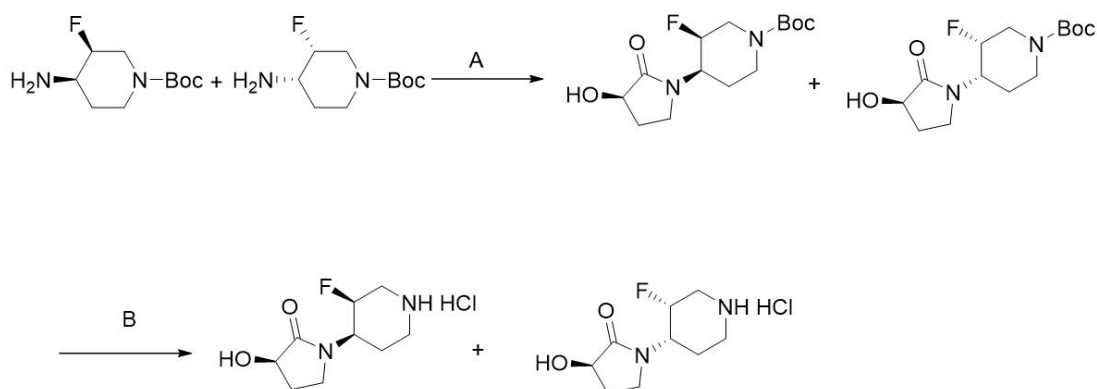
40

【0299】

中間体I-14: (R) - 1 - ((3R, 4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン塩酸塩及び(R) - 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン塩酸塩の合成

50

【化 3 9】



10

【0300】

ステップ A

(R)-2-(2-(2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド (2.90 g、18.34 mmol、4.0 当量) の DCM (20 mL) 溶液に AcOH (550 mg、9.16 mmol、2.0 当量) 及び (3S,4R)-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル及び (3R,4S)-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル混合物 (1.00 g、4.51 mmol、1.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 0.5 時間攪拌し、その後、STAB (2.91 g、13.74 mmol、3.0 当量) を添加し、反応物をさらに 3 時間攪拌した。その後、20 mL の NaHCO₃ 水溶液を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた溶液を 50 mL の DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール (2/3) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として 0.66 g (48% 収率) の (3S,4R)-3-フルオロ-4-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル及び (3R,4S)-3-フルオロ-4-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z): 303.15 [M+H]⁺.

20

30

【0301】

ステップ B

(3S,4R)-3-フルオロ-4-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル及び (3R,4S)-3-フルオロ-4-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (660 mg、2.18 mmol、1.0 当量) の HCl/ジオキサン (15 mL、4 M) 溶液を 15 時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮して、黄色の油として 510 mg (98% 収率) の (R)-1-((3R,4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩酸塩及び (R)-1-((3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z): 203.15 [M+H]⁺.

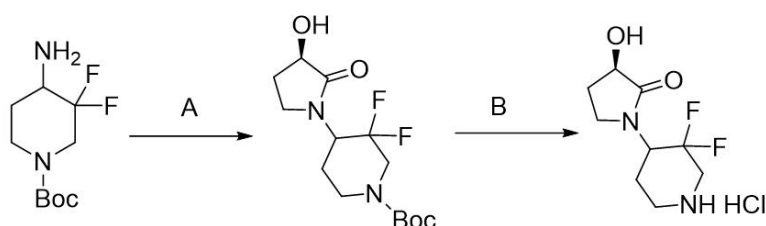
40

【0302】

中間体 I-15: (R)-1-((R)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩酸塩及び (R)-1-((S)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩酸塩の合成

50

【化 4 0】



10

【0303】

ステップ A

4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.00g、4.23mmol、1.0当量)のDCM(50mL)溶液に、(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド(1004mg、6.35mmol、1.5当量)、STAB(3.59g、16.9mmol、4.0当量)、及びAcOH(250mg、4.2mmol、1.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を12時間攪拌し、真空内で濃縮した。粗生成物を、DCM/メタノール(9/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として1.5g(粗物)の3,3-ジフルオロ-4-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 321.30 [M+H]⁺.

20

【0304】

ステップ B

3,3-ジフルオロ-4-((R)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.50g、4.68mmol、1.0当量)のジオキサン中4M HCl(10mL)溶液を6時間攪拌し、その後、真空内で濃縮して、黄色の油として1.5g(粗物)の(R)-1-((R)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩酸塩及び(R)-1-((S)-3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 221.10 [M+H]⁺.

30

【0305】

中間体I-16: (1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-L-アラニンの合成

【化 4 1】



40

【0306】

5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(2.00g、6.28mmol、1.0当量)のDMF(15mL)溶液にL-アラニン(725mg、8.14mmol、1.3当量)及びK₂CO₃(2.60g、18.8mmol、3.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を60℃で2時間攪拌し、その後、100mLの水を添加してクエンチした。pHを1N H

50

Cl水溶液で2～3に調整した。溶液を150mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、水／CH₃CN（1／1）で溶出する逆相カラムに適用して、薄黄色の固体として1.4g（60%収率）の（1-（4-メトキシベンジル）-6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル）-L-アラニンを得た。LCMS（ES, m/z）：372.11 [M+H]⁺.

【0307】

実施例34～37

実施例34～37を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件（試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など）を使用して、5-（（S）-1-（（S）-1-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ）プロパン-2-イルアミノ）-4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3（2H）-オン及び5-（（S）-1-（（R）-1-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ）プロパン-2-イルアミノ）-4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3（2H）-オン（実施例10を参照されたい）の合成について記載した手順に従って合成した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

10

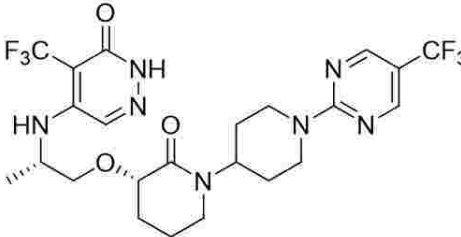
20

30

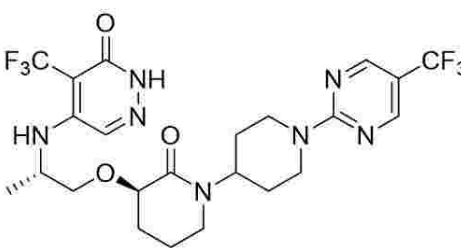
40

50

【表 9 - 1】

実施例 番号	構造	分析データ
3 4 A	 (S) - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミ ジン - 2 - イル) - [1, 4' - ビピ ペリジン] - 2 - オン	LCMS (ESI, m/z) : 564. 20 [M+H]⁺; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO - d6) δ : 12.4 2 (s, 1H), 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 2 H), 7.92 (s, 1H), 6. 48 (br, 1 H), 4.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4. 57 - 4.45 (m, 1H), 4. 20 - 4.00 (m, 1H), 3. 86 - 3.78 (m, 2H), 3. 62 - 3.53 (m, 1H), 3. 20 - 2.90 (m, 4H), 1. 95 - 1.51 (m, 8H), 1. 16 (d, J = 6. 3 Hz, 3H).

【表 9 - 2】

3 4 B	 (R) - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミ ジン - 2 - イル) - [1, 4' - ビピ ペリジン] - 2 - オン	LCMS (ESI, m/z) : 564. 20 [M+H]⁺; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO - d6) δ : 12.4 5 (s, 1H), 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 2 H), 7.94 (s, 1H), 6. 47 (br, 1 H), 4.84 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4. 65 - 4.35 (m, 1H), 4. 22 - 4.01 (m, 1H), 3. 89 - 3.72 (m, 2H), 3. 68 - 3.58 (m, 1H), 3. 15 - 2.90 (m, 4H), 2. 00 - 1.47 (m, 8H), 1. 15 (d, J = 6. 3 Hz, 3H).
-------	--	--

10

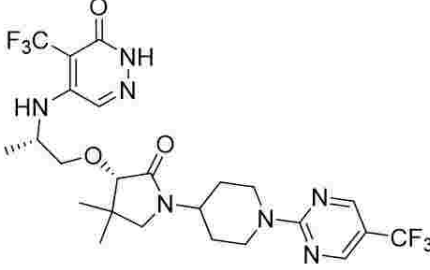
20

30

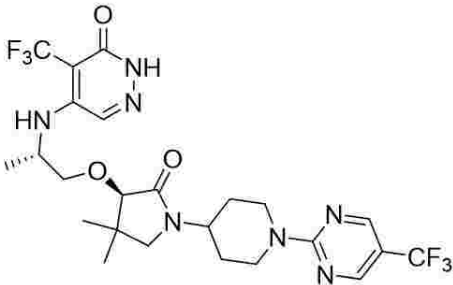
40

50

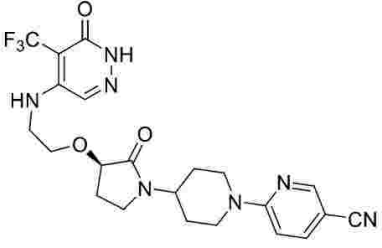
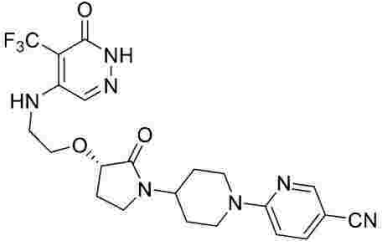
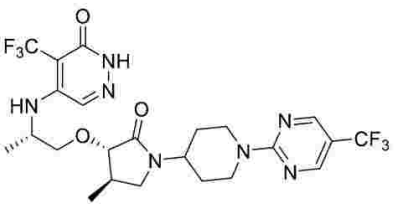
【表 9 - 3】

3 5 A	 5 - (((S) - 1 - (((S) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 578.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.39 (br, 1H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).
--------------	---	--

【表 9 - 4】

3 5 B	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 578.30 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.30 (br, 1H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).
-------	---	---

【表 9 - 5】

36 A	 (R) - 6 - (4 - (2 - オキソ - 3 - (2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル	LCMS (ESI, m/z) : 492.25 [M + H]⁺
36 B	 (S) - 6 - (4 - (2 - オキソ - 3 - (2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル	LCMS (ESI, m/z) : 492.25 [M + H]⁺
37 A	 5 - (((S) - 1 - (((3S, 4R) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 564.20 [M + H]⁺

10

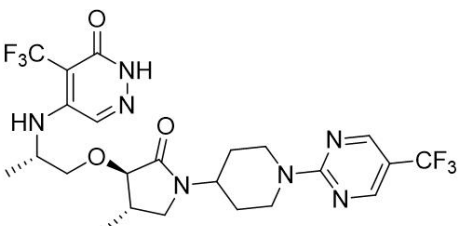
20

30

40

50

【表 9 - 6】

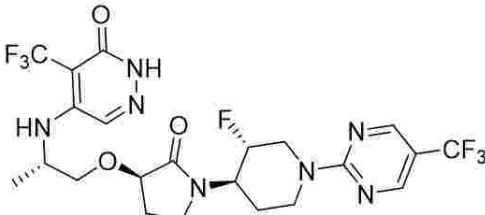
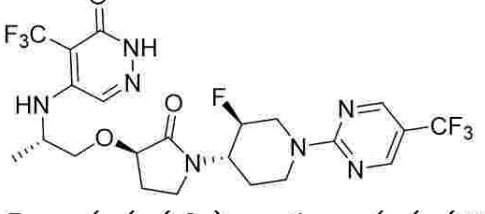
37B	 5 - ((S) - 1 - ((3 R , 4 S) - 4 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 1 - (1 - (5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ミ ジ ン - 2 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) オ キ シ) プ ロ パ ン - 2 - イ ル) ア ミ ノ) - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ダ ジ ン - 3 (2 H) - オ ン	LCMS (ESI, m/z) : 564.20 [M+H]⁺
-----	--	---

【0308】

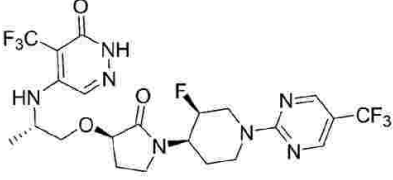
実施例 38～40

実施例 38～40 を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件（試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など）を使用して、5 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (1 - (5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ミ ジ ン - 2 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キ ソ ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル オ キ シ) プ ロ パ ン - 2 - イ ル ア ミ ノ) - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ダ ジ ン - 3 (2 H) - オ ン 及び 5 - ((S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - (5 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ミ ジ ン - 2 - イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 2 - オ キ ソ ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル オ キ シ) プ ロ パ ン - 2 - イ ル ア ミ ノ) - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ダ ジ ン - 3 (2 H) - オ ン（実施例 10 を参照されたい）の合成について記載した手順に従って合成した。置換ピペリジン部分の絶対立体化学を任意に割り当てた。

【表 10 - 1】

実施例 番号	構造	分析データ
38A	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - フルオロ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 568.20 [M+H]⁺
38B	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - フルオロ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 568.20 [M+H]⁺ ;

【表 10-2】

39A	 5-((S)-1-((R)-1- -((3S,4R)-3-フルオロ- 1-(5-(トリフルオロメチル)ピ リミジン-2-イル)ピペリジン-4 -イル)-2-オキソピロリジン-3 -イル)オキシ)プロパン-2-イ ル)アミノ)-4-(トリフルオロメ チル)ピリダジン-3(2H)-オン	LCMS (ESI, m/z): 568. 15 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8. 71 (s, 2H), 7.95 (s, 1 H), 6.33- 6.31 (m, 1 H), 5.08 (t, J=11.6 Hz, 1H), 4. 97-4.86 (m, 2H), 4. 29-4.13 (m, 3H), 3. 83 (dd, J=1 0.0, 6.3 Hz, 1H), 3.6 2 (dd, J=1 0.0, 4.8 Hz, 1H), 3.4 3-3.33 (m, 2H), 3.30- 3.24 (m, 1 H), 3.19 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2. 33-2.23 (m, 1H), 2. 02-1.89 (m, 1H), 1. 84-1.74 (m, 1H), 1. 68-1.62 (m, 1H), 1. 18 (d, J=6. 4 Hz, 3H).
-----	--	--

10

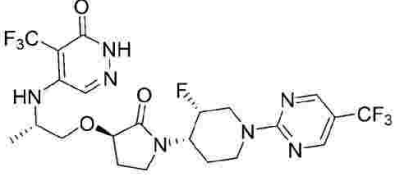
20

30

40

50

【表 10-3】

39B	 5-((S)-1-((R)-1-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン	LCMS (ESI, m/z) : 568.10 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 5.09 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 4.98-4.83 (m, 2H), 4.37-4.14 (m, 3H), 3.83 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
------------	--	---

10

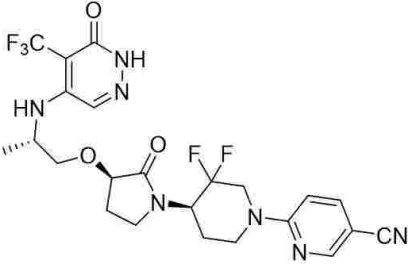
20

30

40

50

【表 10-4】

40A	 6-((R)-3,3-ジフルオロ-4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル	LCMS (ESI, m/z): 542.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 4.3-3.38 (m, 2H), 2.9-3.22 (m, 1H), 2.8-2.20 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.6 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
-----	---	---

10

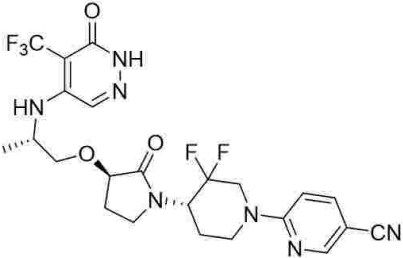
20

30

40

50

【表 10-5】

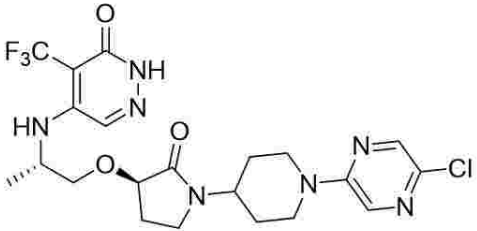
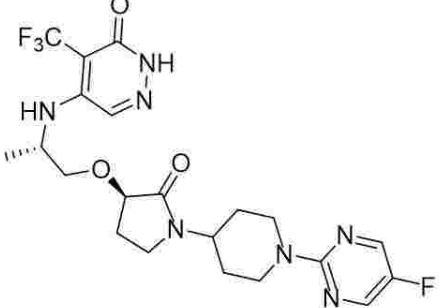
40B	 6-((S)-3,3-ジフルオロ-4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル	LCMS (ESI, m/z): 542.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H).
-----	---	---

【0309】

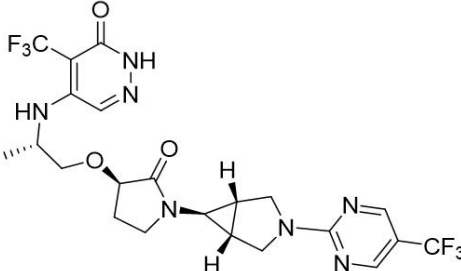
実施例 41~45

実施例 41~45 を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件（試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など）を使用して、5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン（実施例 16 を参照されたい）の合成について記載した手順に従って合成した。

【表 1 1 - 1】

実施例 番号	構造	分析データ
4 1	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 516.10 [M+H]⁺
4 2	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 500.20 [M+H]⁺

【表 1 1 - 2】

4 3	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキシ - 1 - ((1R, 5S, 6 s) - 3 - (5 - (トリフルオロメチ ル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - ア ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オ キシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダ ジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 548. 20 [M+H]⁺
-----	---	--

10

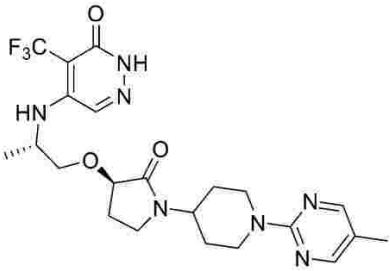
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

4 4	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z): 496.52 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.25 (s, 2H) 1.33 (br d, J = 6.36 Hz, 4H) 1.44 (br s, 1H) 1.50 - 1.60 (m, 5H) 1.63 - 1.75 (m, 3H) 1.92 (br dd, J = 14.18, 7.34 Hz, 1H) 2.03 (s, 1H) 2.12 (s, 3H) 2.28 - 2.38 (m, 1H) 2.87 - 2.97 (m, 2H) 3.15 - 3.23 (m, 1H) 3.28 - 3.36 (m, 1H) 3.71 (br dd, J = 9.78, 4.40 Hz, 1H) 3.91 - 4.00 (m, 1H) 4.05 (t, J = 7.58 Hz, 1H) 4.13 - 4.26 (m, 2H) 4.84 (br dd, J = 9.54, 2.69 Hz, 2H) 5.96 (br s, 1H) 7.70 (s, 1H) 8.15 (s, 2H).
-----	--	---

10

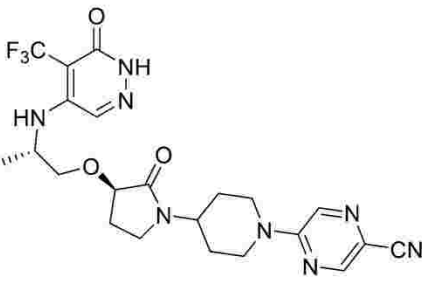
20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

45	 5- (4- ((R) - 2-オキソ- 3- ((S) - 2- ((6-オキソ- 5- (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン- 4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン- 1-イル) ピペリジン- 1-イル) ピラジン- 2-カルボニトリル	LCMS (ESI, m/z): 507.43 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.46 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.8-6.0 (m, 1H), 4.60 (br t, 2H, J=14.7 Hz), 4.26 (tt, 1H, J=4.3, 12.1 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, J=6.6, 7.6 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H, J=3.9, 9.8 Hz), 3.30 (dt, 1H, J=4.4, 9.0 Hz), 3.2-3.2 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.83 (br d, 2H, J=11.7 Hz), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.32 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.25 (s, 2H).
----	--	---

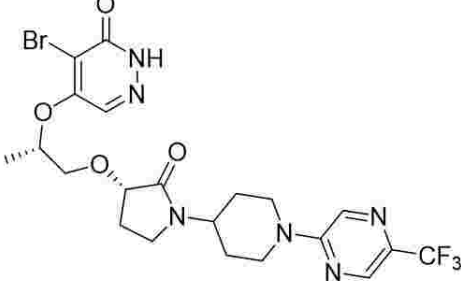
【0310】

実施例 46 ~ 49

実施例 46 ~ 49 を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件（試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など）を使用して、5- (((S) - 1- ((S) - 2-オキソ- 1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン- 2-イル) ピペリジン- 4-イル) ピロリジン- 3-イル) オキシ) プロパン- 2-イル) オキシ) - 4- (トリフルオロメチル) ピリダジン- 3 (2H) - オン及び 5- (((S) - 1- ((R) - 2-オキソ- 1- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン- 2-イル) ピペリジン- 4-イル) ピロリジン- 3-イル) オキシ) プロパン- 2-イル) オキシ)

－４－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（実施例２０Ａ及び実施例２０Ｂを参照されたい）の合成について記載した手順に従って合成した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP７効力に基づいて、実施例１０との類似性によって、かつ実施例１０ＢのX線結晶構造に類似して割り当てた。

【表１２－１】

実施例 番号	構造	分析データ
46A	 4-ブロモ-5-(((S) -1- (((S) -2-オキソ-1-(1- (5-(トリフルオロメチル) ピラジ ン-2-イル) ピペリジン-4-イ ル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダ ジン-3 (2H) -オン	LCMS (ESI, m/z) : 563. 10 [M+H]⁺ ; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H), 1.95-1.51 (m, 8H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

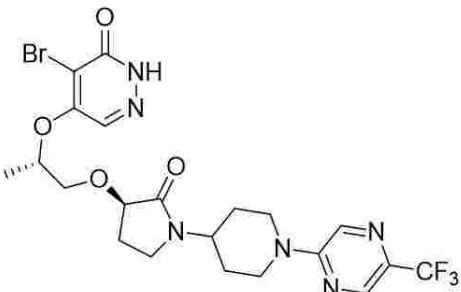
10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

4 6 B	 4-ブロモ-5-(((S) - 1 - (((R) - 2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジ ン-2 -イル) ピペリジン-4 -イ ル) ピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) オキシ) ピリダ ジン-3 (2 H) -オン	LCMS (ESI, m/z) : 563. 10 [M+H] ⁺ ; 1 H NMR (30 0 MHz, DMSO -d6) δ 12. 45 (s, 1 H), 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 6. 47 (br s, 1 H), 4.84 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4. 65-4.35 (m, 1 H), 4. 22-4.01 (m, 1 H), 3. 89-3.72 (m, 2 H), 3. 68-3.58 (m, 1 H), 3. 15-2.90 (m, 4 H), 2. 00-1.47 (m, 8 H), 1. 15 (d, J = 6. 3 Hz, 3 H).
-------	--	--

10

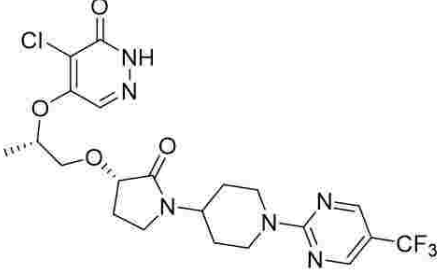
20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

4 7 A	 4-クロロ-5-(((S) - 1 - (((S) - 2-オキソ-1-(1- (5-(トリフルオロメチル) ピリミ ジン-2-イル) ピペリジン-4-イ ル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) ピリダ ジン-3 (2 H) -オン	LCMS (ESI, m/z) : 517. 10 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8. 70 (s, 2H), 8.21 (s, 1 H), 5.30- 5.10 (m, 1 H), 4.83 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4. 21-3.90 (m, 3H), 3. 72-3.61 (m, 1H), 3. 25-2.98 (m, 4H), 2. 27-2.06 (m, 1H), 1. 72-1.48 (m, 5H), 1. 29 (d, J = 6. 3 Hz, 3H) .
-------	---	---

10

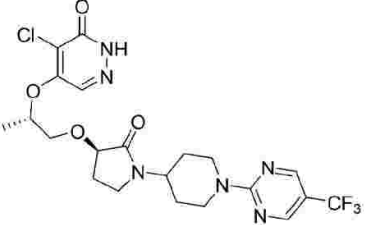
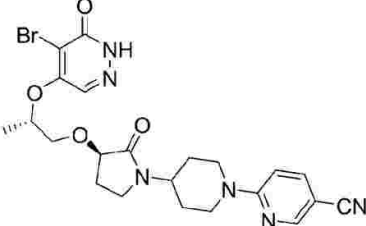
20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

4 7 B	 4-クロロ-5-(((S) - 1 - (((R) - 2 -オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミ ジン-2 -イル) ピペリジン-4 -イ ル) ピロリジン-3 -イル) オキシ) プロパン-2 -イル) オキシ) ピリダ ジン-3 (2 H) -オン	LCMS (ESI, m/z) : 517. 10 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 13.22 (s, 1H), 8. 70 (s, 2H), 8.23 (s, 1 H), 5.11 - 4.99 (m, 1 H), 4.82 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4. 17 - 3.99 (m, 2H), 3. 98 - 3.85 (m, 1H), 3. 82 - 3.74 (m, 1H), 3. 27 - 2.96 (m, 4H), 2. 33 - 2.18 (m, 1H), 1. 81 - 1.49 (m, 5H), 1. 29 (d, J = 6. 3 Hz, 3H).
4 8 A	 6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((5 - ブロモ-6 -オキソ- 1, 6 -ジヒドロピリダジン-4 -イ ル) オキシ) プロポキシ) - 2 -オキ ソピロリジン-1 -イル) ピペリジン -1 -イル) ニコチノニトリル	LCMS (ESI, m/z) : 519. 10 [M+H]⁺

10

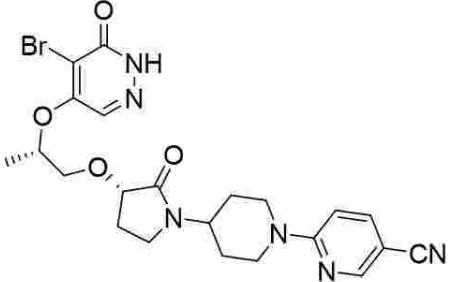
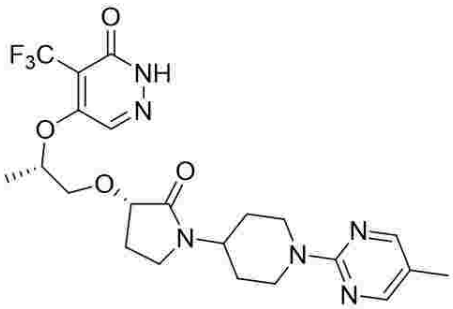
20

30

40

50

【表 12-5】

48B	 6-((4-((S)-3-((S)-2-((5-ブromo-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル	LCMS (ESI, m/z): 519.10 [M+H]⁺
49A	 5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-メチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン	LCMS (ESI, m/z): 497.30 [M+H]⁺

10

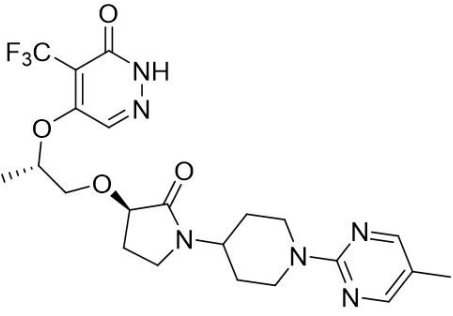
20

30

40

50

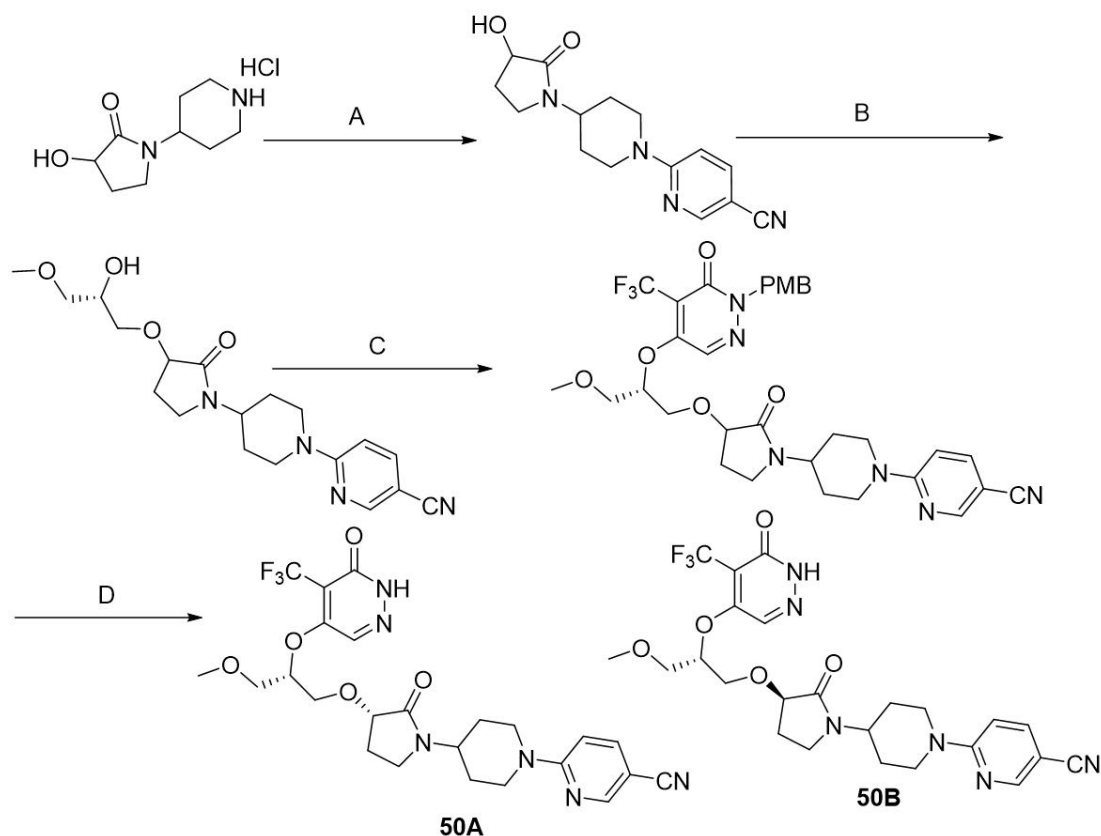
【表 1 2 - 6】

4 9 B	 5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキ シ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジ ン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m / z) : 497.30 [M + H]⁺
-------	--	---

【0311】

実施例 50 : 6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル 及び 6 - (4 - ((S) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリルの合成

【化 4 2】



【 0 3 1 2】

ステップ A

3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (2.0 g、9.06 mmol、1.0 当量) の DMF (8 mL) 溶液に 6-クロロニコチノニトリル (1.26 g、9.09 mmol、1.0 当量) 及び K_2CO_3 (2.50 g、18.1 mmol、2.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 80℃ で 2 時間攪拌し、その後、水 (20 mL) を添加してクエンチした。溶液を 50 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (60/40) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 1.8 g (69% 収率) の 6-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た。(ES, m/z): 287.15 $[M+H]^+$ 。

【 0 3 1 3】

ステップ B

6-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (600 mg、2.10 mmol、1.0 当量) の DMF (5 mL) 溶液に NaH (334 mg、8.35 mmol、4.0 当量、鉱油中 60% 分散液) を 0℃ で添加した。溶液を 0℃ で 10 分間攪拌し、その後、メチル-3-ニトロベンゼンスルホン酸 (S)-オキシラン-2-イル (650 mg、2.51 mmol、1.2 当量) を添加した。溶液を 50℃ で 25 時間攪拌した。MeOH (5 mL) を添加し、反応物を 50℃ でさらに 2 時間攪拌した。濃縮した後 粗生成物を、水/ CH_3CN (45/55) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として 300 mg (39% 収率) の 6-(4-(3-(S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た。(ES, m/z): 375.25 $[M+H]^+$ 。

【0314】

ステップC

6-(4-(3-((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(120mg、0.32mmol、1.0当量)のDCM(4mL)溶液に5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(120mg、0.38mmol、1.2当量)及びt-BuOK(72mg、0.64mmol、2.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を2時間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、MeOH/DCM(8/92)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として160mg(68%収率)の6-(4-(3-((S)-3-メトキシ-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た。LCMS(ESI, m/z): 657.25 [M+H]⁺.

10

【0315】

ステップD

6-(4-(3-((S)-3-メトキシ-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(160mg、0.244mmol、1.00当量)のTFA/トリフルオロメタンスルホン酸(1.2mL、5/1)溶液を0℃で10分間攪拌した。その後、水/氷(10mL)を添加して反応物をクエンチした。溶液のpHを飽和Na₂CO₃水溶液で約7~8に調整した。結果として得られた溶液を50mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、真空内で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製し、異性体混合物をキラル分取HPLC: CHIRALPAK IA、2×25cm、5µm、移動相A: MTBE(10mM NH₃-MeOH)、移動相B: EtOH、流量: 16mL/分、勾配: 15分かけて30%B、220/254nmにより分離して、分離した化合物を得た。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

20

30

【0316】

実施例50異性体A(50A): 6-(4-((S)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(46mg、35%収率、白色の固体)。LCMS(ESI, m/z): 537.15 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.21(s, 1H), 8.45(d, J=2.3Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.80(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 6.94(d, J=9.1Hz, 1H), 5.21(br, 1H), 4.52(d, J=13.4Hz, 2H), 4.09-3.96(m, 3H), 3.77-3.64(m, 1H), 3.62-3.47(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.23-3.04(m, 2H), 3.02-2.89(m, 2H), 2.25-2.11(m, 1H), 1.69-1.46(m, 5H)。CHIRALPAK IA-3、4.6×100mm、3µm、移動相A: MtBE(0.1% ジエチルアミン): EtOH=75:25、流量: 1mL/分、保持時間: 1.589分(より早いピーク)

40

【0317】

実施例50異性体A(50B): 6-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル(54mg、41%収率、白色の固体)。LCMS(ESI, m/z

50

) : 537.15 [M+H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.21 (br, 1H), 4.52 (d, J=13.3Hz, 2H), 4.11-3.87 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.24-2.87 (m, 4H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.76-1.47 (m, 5H). CHIRALPAK IA-3、4.6×100mm、3μm、移動相A: MtBE (0.1%ジエチルアミン): EtOH=75:25、流量: 1mL/分、保持時間: 1.992分 (より遅いピーク)
【0318】

10

実施例51及び52

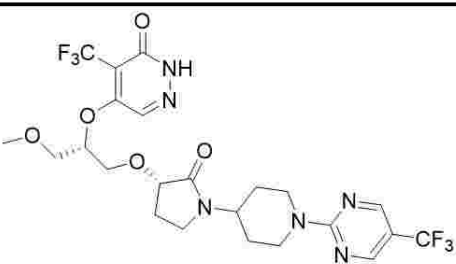
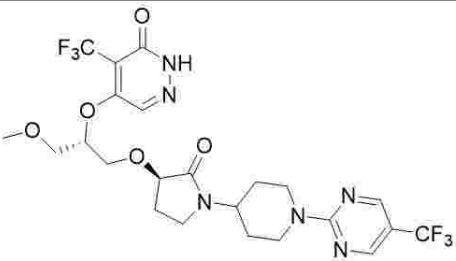
実施例51及び52を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件 (試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など) を使用して、6-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル及び6-(4-((S)-3-((S)-3-メトキシ-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (実施例50を参照されたい) の合成について記載した手順に従って合成した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーのPARP7効力に基づいて、実施例10との類似性によって、かつ実施例10BのX線結晶構造に類似して割り当てた。

20

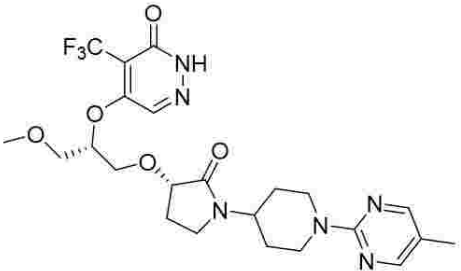
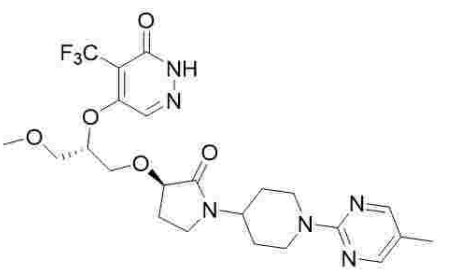
30

40

50

実施例 番号	構造	分析データ
5 1 A	 5 - ((S) - 1 - メトキシ - 3 - ((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミ ジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イ ル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ペリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 581. 20 [M+H] ⁺
5 1 B	 5 - ((S) - 1 - メトキシ - 3 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミ ジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イ ル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ペリダジン - 3 (2 H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 581. 20 [M+H] ⁺

【表 13-2】

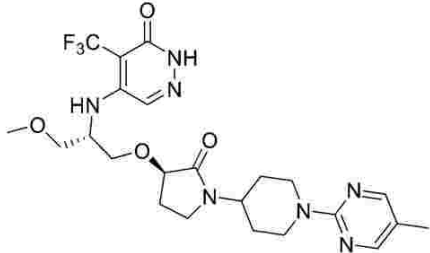
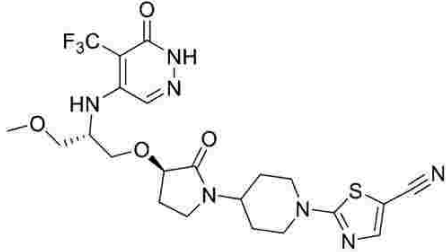
52A	 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((S) - 1 - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 527.20 [M+H]⁺
52B	 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 1 - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z) : 527.15 [M+H]⁺

【0319】

実施例 53 及び 54

実施例 53 及び 54 を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件（試薬比、温度、カップリング条件、及び反応時間など）を使用して、6 - (4 - ((S) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル及び 6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル（実施例 17A 及び実施例 17B を参照されたい）の合成について記載した手順に従って合成した。

【表 1 4】

実施例 番号	構造	分析データ
5 3	 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 1 - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン	LCMS (ESI, m/z): 526.30 [M+H] ⁺
5 4	 2 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロボキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル	LCMS (ESI, m/z): 542.20 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 7.97 (d, J=14.5 Hz, 2H), 6.28 (br, 1H), 4.30 (br, 1H), 4.11-3.95 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.48 (d, J=5.2 Hz, 3H), 3.27-3.22 (m, 3H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.25 (br, 1H), 1.78-1.62 (m, 5H).

【0320】

実施例 55: 6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - メトキシプロボキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル及び 6 - (4 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - メトキシプロボキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリルの合成

10

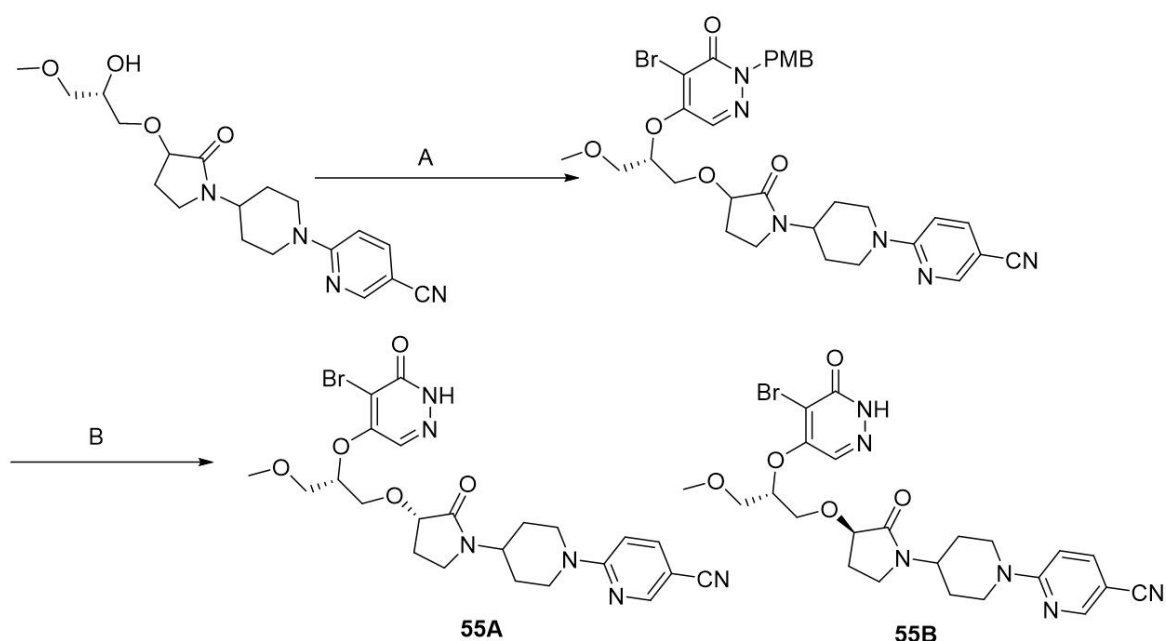
20

30

40

50

【化 4 3】



【 0 3 2 1】

ステップ A

6- (4- (3- ((S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル (280 mg、0.75 mmol、1.0 当量) の DMF (3 mL) 溶液に NaH (60 mg、1.50 mmol、2.01 当量、鉱油中 60% 分散液) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、その後、4, 5-ジブromo-2- (4-メトキシベンジル) ピリダジン-3 (2H) -オン (330 mg、0.88 mmol、1.2 当量) を添加し、結果として得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。その後、反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (0.5 mL) でクエンチし、結果として得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN (65/45) で溶出する逆相カラムにより精製して、黄色の固体として 150 mg (30% 収率) の 6- (4- (3- ((S)-2- ((5-ブromo-1- (4-メトキシベンジル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) -3-メトキシプロポキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリルを得た。(ES, m/z): 669.30 [M+H]⁺.

【 0 3 2 2】

ステップ B

6- (4- (3- ((S)-2- ((5-ブromo-1- (4-メトキシベンジル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ) -3-メトキシプロポキシ) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル (150 mg、0.23 mmol、1.0 当量) の TfOH/TFA (1.5 mL、1:5) 溶液を室温で 15 分間攪拌した。結果として得られた溶液を水 (15 mL) で希釈し、pH を重炭酸ナトリウム溶液で 7~8 に調整した。溶液を 50 mL の DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製し、異性体混合物をキラル分取 HPLC: CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25 cm、5 μm、移動相 A: MTBE (10 mM NH₃-MeOH)、移動相 B: EtOH、流量: 20 mL/分、勾配: 15 分かけて 20% B、220/254 nm により分離した。化合物の相対立体化学を、より活性なジアステレオマーの PARP7 効力に基づいて、実施例 10 との類似性

によって、かつ実施例 10 B の X 線結晶構造に類似して割り当てた。

【0323】

実施例 55 異性体 A (55A) : 6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-ブ
ロモ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ)-3-メトキシ
プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリ
ル (31mg、25% 収率、白色の固体)。LCMS (ESI, m/z) : 549.10
[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H
) , 8.47 (s, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 7.83 (d, J=9.1Hz, 1
H) , 6.96 (d, J=9.1Hz, 1H) , 5.08 (br, 1H) , 4.59-4
.48 (m, 2H) , 4.12-3.95 (m, 3H) , 3.79-3.70 (m, 1H
) , 3.65-3.54 (m, 2H) , 3.29 (s, 3H) , 3.25-3.06 (m
, 2H) , 3.04-2.91 (m, 2H) , 2.27-2.15 (m, 1H) , 1.7
2-1.46 (m, 5H) . キラル HPLC : カラム : CHIRAL ART Cellu
lose-SB、4.6×100mm、3μm、移動相 : MeBE (0.1% ジエチルア
ミン) : EtOH=80:20、流量 : 1mL/分、保持時間 : 3.928 分 (より早い
ピーク)

10

【0324】

実施例 55 異性体 A (55B) : 6-(4-((R)-3-((S)-2-((5-ブ
ロモ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ)-3-メトキシ
プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリ
ル (42mg、35% 収率、白色の固体)。LCMS (ESI, m/z) : 549.15
[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (s, 1H
) , 8.47 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 7.85 (d, J=9.2Hz, 1
H) , 6.96 (d, J=9.2Hz, 1H) , 5.08 (br, 1H) , 4.57-4
.49 (m, 2H) , 4.14-3.91 (m, 3H) , 3.86-3.79 (m, 1H
) , 3.65-3.53 (m, 2H) , 3.29 (s, 3H) , 3.25-3.07 (m
, 2H) , 3.05-2.92 (m, 2H) , 2.34-2.19 (m, 1H) , 1.7
8-1.46 (m, 5H) . キラル HPLC : カラム : CHIRAL ART Cellu
lose-SB、4.6×100mm、3μm、移動相 : MeBE (0.1% ジエチルア
ミン) : EtOH=80:20、流量 : 1mL/分、保持時間 : 4.384 分 (より遅い
ピーク)

20

30

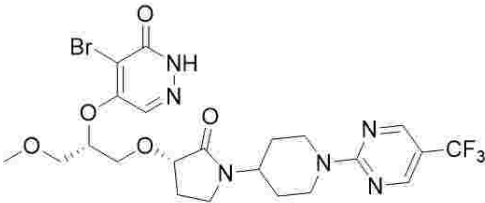
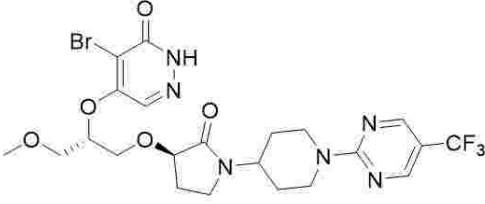
【0325】

実施例 56

実施例 56 を、必要に応じて適切な構成要素及び修正した反応条件 (試薬比、温度、カ
ップリング条件、及び反応時間など) を使用して、6-(4-((R)-3-((S)-
2-((5-ブロモ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ)-
3-メトキシプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)
ニコチノニトリル及び 6-(4-((S)-3-((S)-2-((5-ブロモ-6-オ
キソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) オキシ)-3-メトキシプロポキシ)-
2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル (実施例 5
5 を参照されたい) の合成について記載した手順に従って合成した。化合物の相対立体化
学を、より活性なジアステレオマーの PARP7 効力に基づいて、実施例 10 との類似性
によって、かつ実施例 10 B の X 線結晶構造に類似して割り当てた。

40

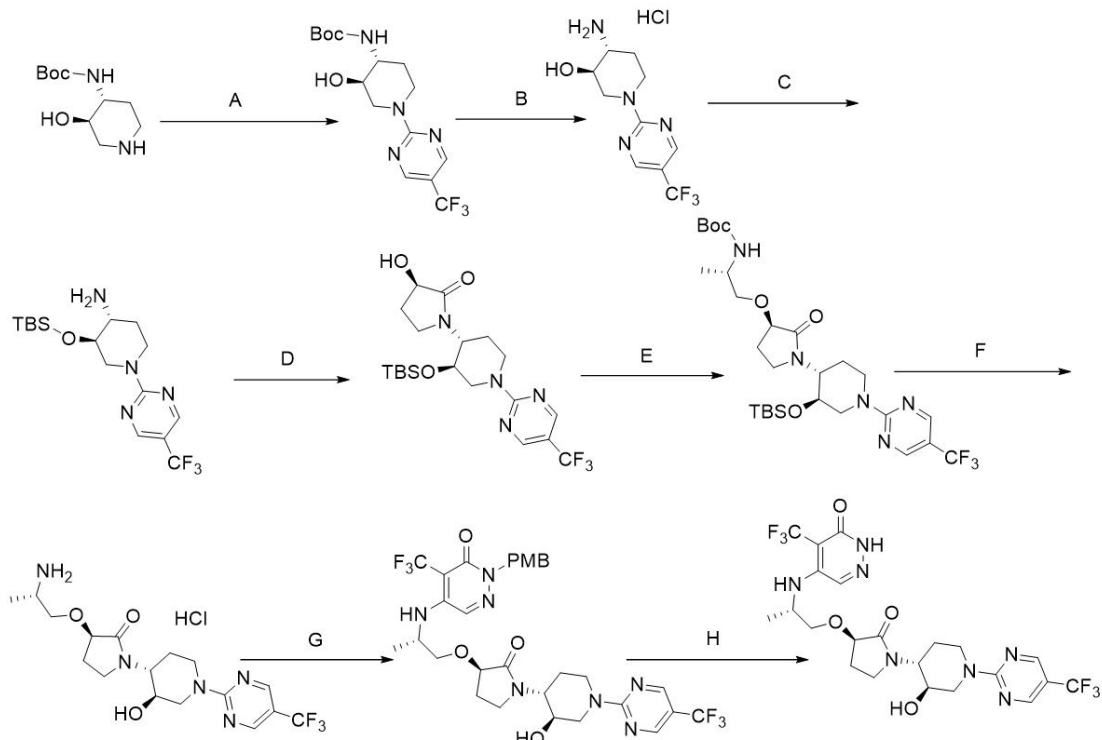
【表 15】

実施例 番号	構造	分析データ
56A	 4-ブromo-5-((S)-1-メ トキシ-3-((S)-2-オキシ -1-(1-(5-(トリフルオロメ チル)ピリミジン-2-イル)ピペリ ジン-4-イル)ピロリジン-3-イ ル)オキシ)プロパン-2-イル)オ キシ)ピリダジン-3(2H)-オン	LCMS(ESI, m/z): 593. 10 [M+H] ⁺
56B	 4-ブromo-5-((R)-1-メ トキシ-3-((R)-2-オキシ -1-(1-(5-(トリフルオロメ チル)ピリミジン-2-イル)ピペリ ジン-4-イル)ピロリジン-3-イ ル)オキシ)プロパン-2-イル)オ キシ)ピリダジン-3(2H)-オン	LCMS(ESI, m/z): 593. 10 [M+H] ⁺

【0326】

実施例57: 5-((S)-1-((R)-1-((3R,4R)-3-ヒドロキ
シ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)
-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(ト
リフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

【化 4 4】



10

20

【0327】

ステップA

((3R, 4R) - 3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (980mg、4.53mmol、1.0当量) のDMF (5mL) 溶液に2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (825mg、4.52mmol、1.0当量) 及びK₂CO₃ (940mg、6.80mmol、1.5当量) を添加した。結果として得られた溶液を50℃で1時間攪拌し、その後、水 (15mL) を添加してクエンチした。固体を濾過により収集して、白色の固体として1.6g (97%収率) の((3R, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルを得た。(ESI, m/z) : 363.10 [M+H]⁺.

30

【0328】

ステップB

((3R, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.60g、4.42mmol、1.0当量) の1,4-ジオキサン中4M HCl (30mL) 溶液を40℃で1時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空内で濃縮して、白色の固体として1.1g (95%収率) の(3R, 4R) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩を得た。(ESI, m/z) : 263.05 [M+H]⁺.

40

【0329】

ステップC

(3R, 4R) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩 (980mg、3.74mmol、1.0当量) のCH₃CN (30mL) 溶液にイミダゾール (1.27g、18.7mmol、5.0当量) 及びtert-ブチルクロロジメチルシラン (1.69g、11.2mmol、3.0当量) を添加した。結果として得られた溶液を60℃で30時間攪拌した。濾過した後、

50

濾液を真空内で濃縮し、粗生成物を、MeOH/DCM (3:97) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として1.3 g (92%収率) の (3R, 4R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミンを得た。 (ESI, m/z) : 377.4 [M+H]⁺.

【0330】

ステップD

(3R, 4R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (1.28 g、3.40 mmol、1.0 当量) の DCM (20 mL) 溶液に (R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) アセトアルデヒド (1.88 g、11.9 mmol、3.5 当量) 及び AcOH (408 mg、6.79 mmol、2.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を1時間攪拌した。STAB (2.16 g、10.2 mmol、3.0 当量) を添加し、溶液をさらに4時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加して反応物をクエンチした。水層を50 mL の DCM で2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (35/65) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として680 mg (43%収率) の (R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オンを得た。 (ESI, m/z) : 461.20 [M+H]⁺.

【0331】

ステップE

(R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (670 mg、1.46 mmol、1.00 当量) の DMF (7 mL) 溶液に NaH (117 mg、2.93 mmol、2.01 当量、鉱油中60%分散液) を0℃で添加した。結果として得られた溶液を10分間攪拌し、その後、(S) - 4 - メチル - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert-ブチル 2, 2 - ジオキソド (518 mg、2.18 mmol、1.5 当量) を添加し、溶液を同じ温度で4時間維持した。その後、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加して反応物をクエンチした。溶液を50 mL の酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (3/2) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として300 mg (33%収率) の ((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) カルバミン酸 tert-ブチルを得た。 (ESI, m/z) : 618.30 [M+H]⁺.

【0332】

ステップF

((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) カルバミン酸 tert-ブチル (290 mg、0.47 mmol、1.0 当量) の 1, 4 - ジオキサラン中 4N HCl (20 mL) 溶液を15時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮して、白色の固体として240 mg の (R) - 3 - ((S) - 2 - アミノプロポキシ) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - ヒドロキシー - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。 (ESI, m/z) : 404.15 [M+H]⁺.

【0333】

ステップG

(R)-3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩(230mg、0.57mmol、1.0当量)のEtOH(4mL)溶液に5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(181mg、0.57mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(173mg、1.71mmol、3.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を60℃で1時間攪拌した。完了した後、粗生成物を、水/CH₃CN(45/55)で溶出する逆相カラムに適用して、白色の固体として185mg(47%収率)の5-((S)-1-((R)-1-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。(ESI, m/z): 686.25 [M+H]⁺.

10

【0334】

ステップH

5-((S)-1-((R)-1-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(185mg、0.270mmol、1.0当量)のTFA(1.5mL)及びTfOH(0.3mL)溶液を1時間攪拌した。氷水(2mL)を添加して反応物をクエンチした。pHを飽和Na₂CO₃水溶液で約7~8に調整した。結果として得られた溶液を50mLのDCMで2回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN(45/55)で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として89mg(59%収率)の5-((S)-1-((R)-1-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。(ESI, m/z): 566.15 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.46(s, 1H), 8.69(d, J=0.9Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 6.39-6.29(m, 1H), 5.28(d, J=5.3Hz, 1H), 4.91-4.80(m, 1H), 4.72(d, J=13.4Hz, 1H), 4.21-4.07(m, 2H), 3.84-3.73(m, 2H), 3.63-3.49(m, 2H), 3.29-3.22(m, 1H), 3.17-3.07(m, 1H), 3.02-2.89(m, 1H), 2.84-2.70(m, 1H), 2.31-2.16(m, 1H), 1.83-1.68(m, 1H), 1.65-1.48(m, 2H), 1.16(d, J=6.4Hz, 3H).

20

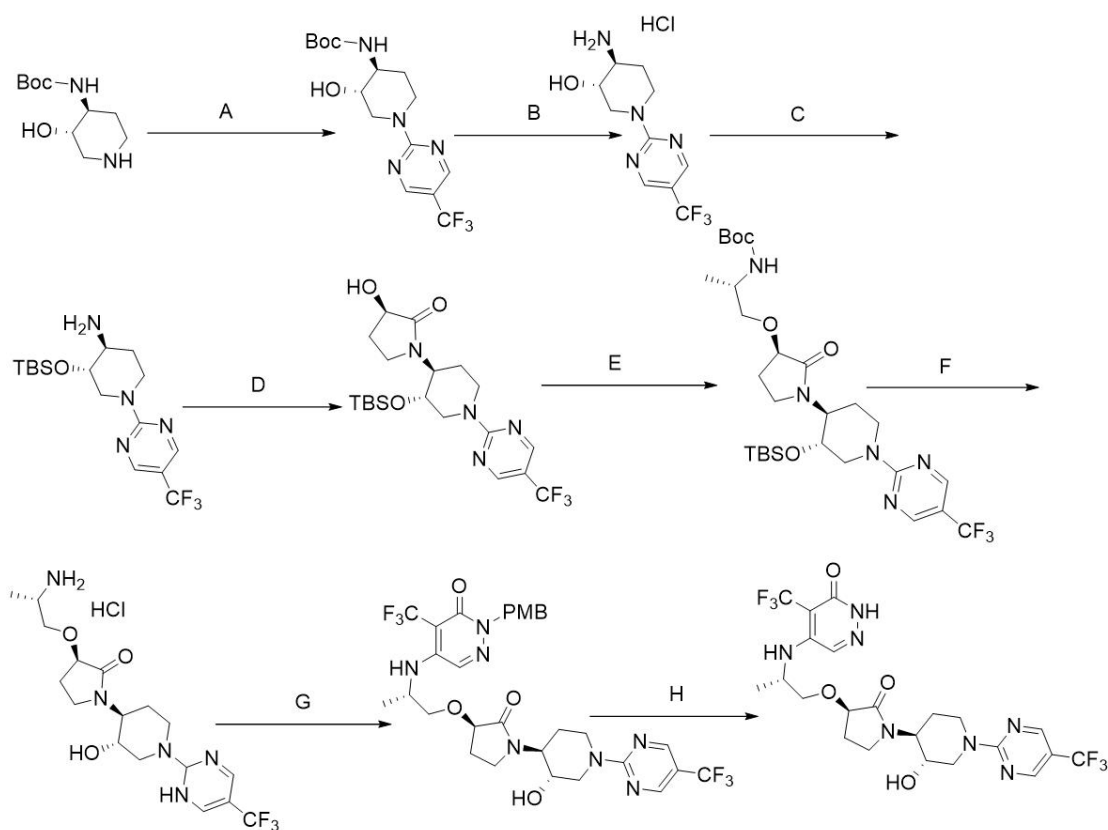
30

【0335】

実施例58: 5-((S)-1-((R)-1-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

40

【化 4 5】



【0336】

ステップA

((3S, 4S) - 3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.00g、4.62mmol、1.0当量) のDMF (5mL) 溶液にK₂CO₃ (0.96g、6.95mmol、1.5当量) 及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.85g、4.66mmol、1.0当量) を添加した。結果として得られた溶液を50℃で1時間攪拌した。10mLの水を添加して反応混合物をクエンチし、固体を濾過により収集して、白色の固体として1.45g (87%収率) の((3S, 4S) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 363.10 [M+H]⁺.

【0337】

ステップB

((3S, 4S) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.45g、4.00mmol、1.0当量) の1,4-ジオキサン中4N HCl (30mL) 溶液を40℃で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮して、黄色の固体として1.0g (95%収率) の(3S, 4S) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 263.05 [M+H]⁺.

【0338】

ステップC

(3S, 4S) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩 (1.19g、3.98mmol、1.0当量) のCH₃CN (40mL) 溶液にtert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.36g、1

5.7 mmol、3.93 当量) 及びイミダゾール (1.77 g、26.0 mmol、6.5 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60℃で一晩攪拌した。濾過した後、濾液を真空内で濃縮し、粗生成物を、クロロホルム／メタノール (10/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 1.20 g (80% 収率) の (3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-アミンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 377.10 [M+H]⁺

【0339】

ステップ D

(3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-アミン (1.40 g、3.72 mmol、1.0 当量) の DCM (20 mL) 溶液に (R) - 2 - (2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル) アセトアルデヒド (1.88 g、11.9 mmol、3.2 当量) 及び AcOH (446 mg、7.44 mmol、2.0 当量) を添加した。15 分間攪拌した後、STAB (2.36 g、11.2 mmol、3.0 当量) を添加し、溶液をさらに 5 時間攪拌した。20 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加して反応物をクエンチし、50 mL の DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル (3/2) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 470 mg (27% 収率) の (R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 461.20 [M+H]⁺.

【0340】

ステップ E

(R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (465 mg、1.01 mmol、1.0 当量) の DMF (5 mL) 溶液に NaH (121 mg、3.03 mmol、3.0 当量、60%) を 0℃で添加した。反応混合物を 10 分間攪拌し、その後、(S) - 4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2,2-ジオキソド (287 mg、1.21 mmol、1.2 当量) の DMF (2 mL) 溶液を添加した。結果として得られた溶液を 0℃で 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた溶液を 20 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル (3/2) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 480 mg (77% 収率) の ((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 618.35 [M+H]⁺.

【0341】

ステップ F

((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (480 mg、0.78 mmol、1.0 当量) の 1,4-ジオキササン中 4M HCl (10 mL、4M) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空内で濃縮して、白色の固体として 278 mg (81% 収率) の (R) - 3 - ((S) - 2-アミノプロポキシ) - 1 - ((3S, 4S) - 3-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。 (ESI, m/z) : 461.25 [M+H]⁺.

【0342】

ステップG

(R)-3- ((S)-2-アミノプロポキシ)-1- ((3S, 4S)-3-ヒドロキシー-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩 (270mg, 0.61mmol, 1.0当量) の EtOH (8mL) 溶液に 5-クロロ-2- (4-メトキシベンジル)-4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H)-オン (293mg, 0.92mmol, 1.5当量) 及びトリエチルアミン (621mg, 6.14mmol, 10.0当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60℃で3時間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (7/3) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 280mg (67%収率) の 5- ((S)-1- ((R)-1- ((3S, 4S)-3-ヒドロキシー-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ)-2- (4-メトキシベンジル)-4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 686.20 [M+H]⁺.

【0343】

ステップH

5- ((S)-1- ((R)-1- ((3S, 4S)-3-ヒドロキシー-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ)-2- (4-メトキシベンジル)-4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H)-オン (270mg, 0.39mmol, 1.0当量) の TfOH/TFA (3mL, 1:10) 溶液を 0℃で2時間攪拌した。水 (5mL) を添加して反応物をクエンチし、pHを重炭酸ナトリウム水溶液で7~8に調整した。結果として得られた溶液を 20mL の酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN (1/1) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として 120mg (54%収率) の 5- ((S)-1- ((R)-1- ((3S, 4S)-3-ヒドロキシー-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ)-4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 566.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.35-6.34 (m, 1H), 5.26 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 3.80-3.91 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H).

【0344】

実施例59: 5- ((S)-1- ((R)-1- ((3S, 4R)-3-ヒドロキシー-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ)-4- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H)-オンの合成

10

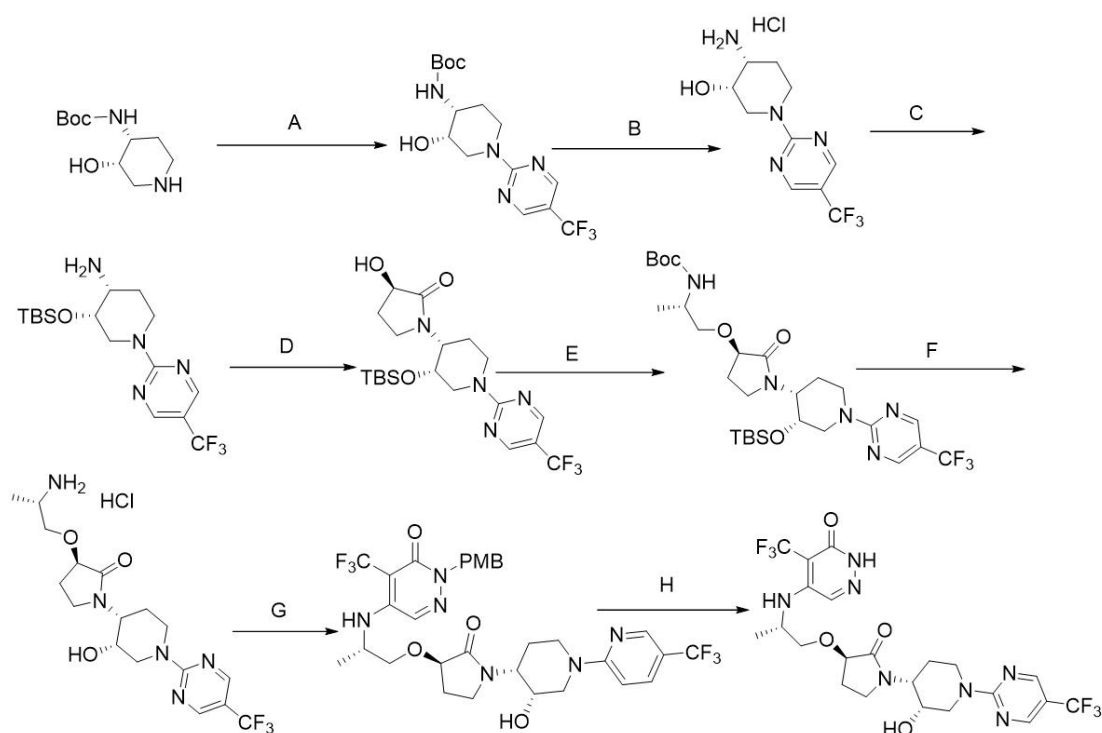
20

30

40

50

【化 4 6】



10

20

【0345】

ステップ A

((3S, 4R) - 3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (2.00 g、9.2 mmol、1.0 当量) の DMF (10 mL) 溶液に 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (1.68 g、9.2 mmol、1.00 当量) 及び K_2CO_3 (2.56 g、18.5 mmol、2.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 50℃で1時間攪拌し、その後、水 (10 mL) で希釈した。固体を濾過により収集して、白色の固体として 1.37 g (39% 収率) の ((3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 363.10 [M+H]⁺.

30

【0346】

ステップ B

((3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.28 g、3.53 mmol、1.0 当量) のジオキサン中 4M HCl (6 mL) 溶液を2時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空内で濃縮して、黄色の固体として 1.0 g (95% 収率) の (3S, 4R) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 263.05 [M+H]⁺.

40

【0347】

ステップ C

(3S, 4R) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩 (2.60 g、9.92 mmol、1.0 当量) の CH_3CN (20 mL) 溶液に tert-ブチルジメチルシリルクロリド (11.95 g、79.35 mmol、8.0 当量) 及びイミダゾール (5.40 g、79.4 mmol、8.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60℃で4時間攪拌し、その後、真

50

空内で濃縮した。粗生成物を、クロロホルム／メタノール（9／1）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として3.40 g（88%収率）の（3S, 4R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-アミンを得た。LCMS（ESI, m/z）：377.10 [M+H]⁺。

【0348】

ステップD

（3S, 4R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-アミン（3.20 g、8.50 mmol、1.0当量）のDCM（30 mL）溶液に（R）-2-（2, 2-ジメチル-5-オキソ-1, 3-ジオキサラン-4-イル）アセトアルデヒド（1.24 g、7.82 mmol、0.9当量）及びAcOH（1.53 g、25.5 mmol、3.0当量）を添加した。結果として得られた溶液を15分間攪拌し、その後、STAB（14.0 g、66.0 mmol、3.0当量）を添加した。2時間後、20 mLの飽和NaHCO₃水溶液を添加して反応物をクエンチした。溶液を100 mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル（3／1）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として0.93 g（24%収率）の（R）-1-（（3S, 4R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS（ESI, m/z）：461.20 [M+H]⁺。

【0349】

ステップE

（R）-1-（（3S, 4R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン（920 mg、2.0 mmol、1.0当量）のDMF（8 mL）溶液にNaH（239 mg、5.99 mmol、3.0当量、鉱油中60%分散液）を0℃で10分間かけて緩徐に添加した。その後、（S）-4-メチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル2, 2-ジオキシド（568 mg、2.40 mmol、1.2当量）を添加し、結果として得られた溶液を0℃で2時間攪拌した。水（10 mL）を添加して反応物をクエンチし、30 mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル（3／2）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として767 mg（62%収率）の（（S）-1-（（（R）-1-（（3S, 4R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）-2-オキソピロリジン-3-イル）オキシ）プロパン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS（ESI, m/z）：618.35 [M+H]⁺。

【0350】

ステップF

（（S）-1-（（（R）-1-（（3S, 4R）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）-2-オキソピロリジン-3-イル）オキシ）プロパン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチル（790 mg、1.28 mmol、1.0当量）のジオキササン中4M HCl（10 mL）溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮して、白色の固体として600 mg（96%収率）の（R）-3-（（S）-2-アミノプロポキシ）-1-（（3S, 4R）-3-ヒドロキシー-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）ピロリジン-2-オン塩酸塩を得た。（ESI, m/z）：461.25 [M+H]⁺。

【0351】

ステップ G

(R)-3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-((3S, 4R)-3-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (650 mg、1.6 mmol、1.0 当量) のエタノール (8 mL) 溶液に 5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (616 mg、1.93 mmol、1.2 当量) 及びトリエチルアミン (1.04 g mg、8.06 mmol、5.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60℃ で 4 時間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル (10／1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 550 mg (50% 収率) の 5-((S)-1-((R)-1-((3S, 4R)-3-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 686.20 [M+H]⁺. [0352]

10

ステップ H

5-((S)-1-((R)-1-((3S, 4R)-3-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (550 mg、0.80 mmol、1.0 当量) の TfOH/TFA (3 mL、1:10) 溶液を室温で 2 時間攪拌し、その後、水 (5 mL) を添加してクエンチした。pH を重炭酸ナトリウムで 7~8 に調整した。結果として得られた溶液を 20 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN (3/2) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として 189 mg (42% 収率) の 5-((S)-1-((R)-1-((3S, 4R)-3-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 566.25 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.38 (br, 1H), 5.06 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 3.04 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.53 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H). [0353]

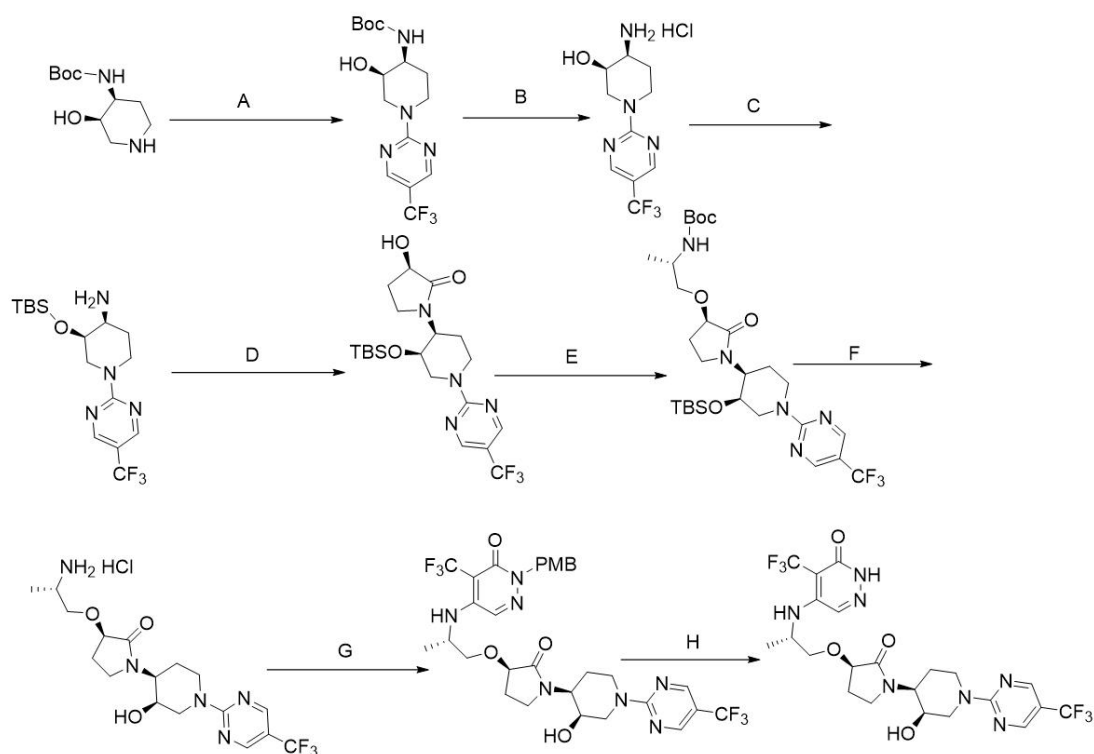
20

30

実施例 60: 5-((S)-1-((R)-1-((3R, 4S)-3-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

40

【化 4 7】



【0354】

ステップA

((3R, 4S) - 3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.02 g、4.71 mmol、1.0当量) のDMF (6 mL) 溶液に K_2CO_3 (980 mg、7.2 mmol、1.5当量) 及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (863 mg、4.73 mmol、1.0当量) を添加した。結果として得られた溶液を60℃で2時間攪拌し、その後、水 (20 mL) を添加してクエンチした。固体を濾過により収集して、オフホワイトの固体として1.59 g (93%収率) の((3R, 4S) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 363.10 [M+H]⁺.

【0355】

ステップB

((3R, 4S) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.59 g、4.39 mmol、1.0当量) のジオキサン (50 mL) 溶液にジオキサン中4N HCl (30 mL) を添加した。結果として得られた溶液を5時間攪拌し、その後、濃縮して、黄色の固体として1.43 g (97%収率) の((3R, 4S) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI, m/z) : 263.10 [M+H]⁺.

【0356】

ステップC

((3R, 4S) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール塩酸塩 (1.43 g、4.26 mmol、1.0当量) の CH_3CN (30 mL) 溶液にイミダゾール (2.20 g、32.3 mmol、7.6当量) 及びtert-ブチルクロロジメチルシラン (4.05 g、26.9 mmol、6.3

当量)を添加した。結果として得られた溶液を60℃で15時間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン／メタノール(19/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、オレンジ色の油として1.74g(98%収率)の(3R, 4S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミンを得た。LCMS(ESI, m/z): 377.20 [M+H]⁺.

【0357】

ステップD

(3R, 4S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン(1.74g、4.16mmol、1.0当量)のDCM(50mL)溶液に(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド(3.71g、23.5mmol、5.6当量)及びAcOH(0.57g、9.6mmol、2.3当量)を添加した。結果として得られた溶液を1時間攪拌し、その後、STAB(3.04g、14.3mmol、3.5当量)を添加し、混合物をさらに3時間攪拌した。50mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた溶液を60mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル(2/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、オフホワイトの固体として1.16g(56%収率)の(R)-1-((3R, 4S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 461.20 [M+H]⁺.

【0358】

ステップE

(R)-1-((3R, 4S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(1.12g、2.43mmol、1.0当量)のDMF(10mL)溶液にNaH(437mg、11.0mmol、4.5当量、鉱油中60%分散液)を0℃で添加した。結果として得られた溶液を30分間攪拌し、その後、(S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル2,2-ジオキシド(700mg、3mmol、1.2当量)のDMF(2mL)溶液を添加した。反応混合物を13時間攪拌し、その後、氷水(10mL)を添加してクエンチした。pHを2N HClで約6~7に調整した。結果として得られた溶液を60mLの酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル(1/2)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、薄黄色の固体として790mg(52%収率)の((S)-1-((R)-1-((3R, 4S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 618.35 [M+H]⁺.

【0359】

ステップF

((S)-1-((R)-1-((3R, 4S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(790mg、1.28mmol、1.0当量)のジオキサラン中4N HCl(20mL)溶液を室温で1.5日間攪拌した。結果として得られた混合物を真空内で濃縮して、黄色の固体として600mgの(R)-3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロ

メチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-2-オン塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI, m/z): 404.20 [M+H]⁺.

【0360】

ステップG

(R)-3-((S)-2-アミノプロポキシ)-1-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (593 mg, 1.35 mmol, 1.0 当量) の CH₃CN (15 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (750 mg, 5.8 mmol, 4.3 当量) 及び 5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (452 mg, 1.42 mmol, 1.1 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60℃ で 7 時間攪拌し、その後、水 (20 mL) を添加してクエンチした。結果として得られた溶液を 30 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN (1/3) で溶出する逆相カラムに適用して、オフホワイトの固体として 706 mg (64% 収率) の 5-((S)-1-((R)-1-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 686.10 [M+H]⁺.

【0361】

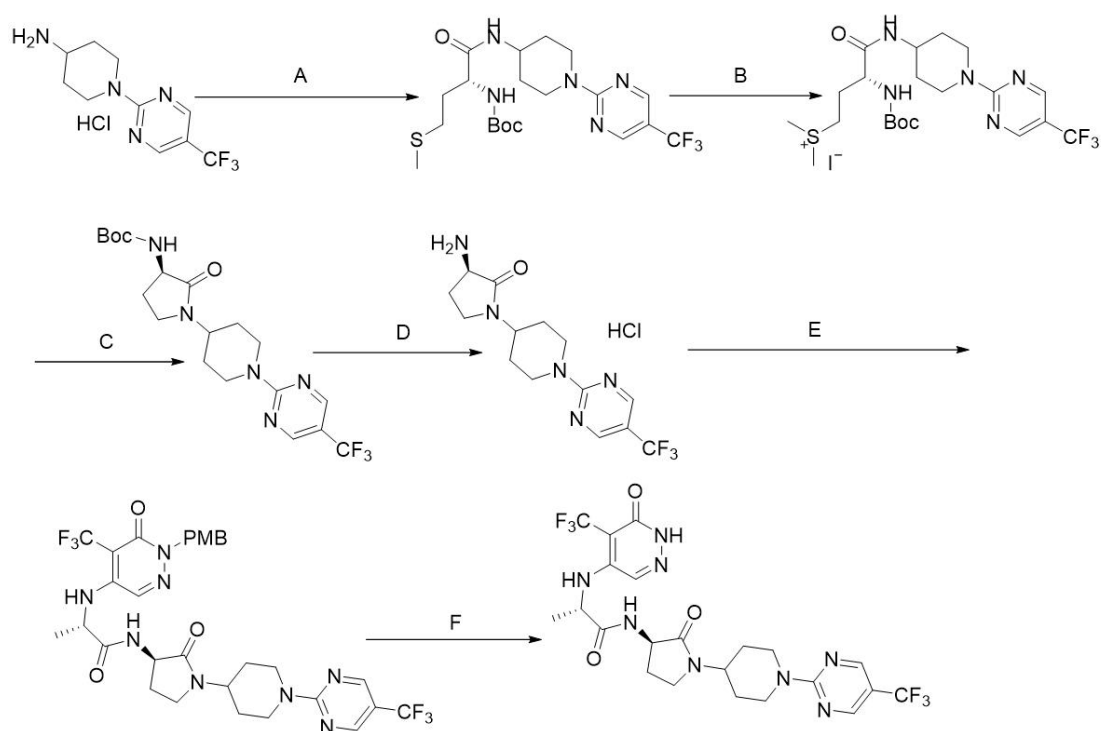
ステップH

5-((S)-1-((R)-1-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (706 mg, 1.03 mmol, 1.0 当量) の TFA/TfOH (4.5 mL, 10:1) 溶液を 0℃ で 1 時間攪拌し、その後、氷水 (10 mL) を添加してクエンチした。pH を飽和 NaHCO₃ 水溶液で 7 に調整した。結果として得られた溶液を 30 mL の DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、水/CH₃CN (2/1) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、薄緑色の固体として 254 mg (43% 収率) の 5-((S)-1-((R)-1-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 566.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.39-6.27 (m, 1H), 5.02 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.89-4.75 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.11 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.91 (br, 1H), 3.83 (dd, J=10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.13 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.5 Hz, 3H).

【0362】

実施例 61: (S)-N-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロパンアミドの合成

【化 4 8】



10

20

【0363】

ステップA

(2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(methylsulfonyl)butanoic acid (2.65 g, 10.6 mmol, 1.0 equiv) in DMF (20 mL) solution to 1-[5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-amine hydrochloride (3.00 g, 10.6 mmol, 1.0 equiv), HATU (4.44 g, 11.7 mmol, 1.1 equiv) and diisopropylethylamine (4.11 g, 31.8 mmol, 3.0 equiv) was added. The resulting solution was stirred for 1 hour, then water (20 mL) was added and quenched, and 20 mL of ethyl acetate was extracted 3 times. The organic layer was washed, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (1/1) to give 3.9 g (77% yield) of (R)-(4-(methylthio)-1-oxo-1-((1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)amino)butan-2-yl)carbamate tert-butyl. LCMS (ESI, m/z): 478.20 [M+H]⁺.

30

【0364】

ステップB

(R)-(4-(methylthio)-1-oxo-1-((1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)amino)butan-2-yl)carbamate tert-butyl (3.87 g, 8.10 mmol, 1.0 equiv) in DMF (50 mL) solution to methyl iodide (1.73 g, 12.2 mmol, 1.5 equiv) was added. The resulting solution was stirred at 30 °C overnight, then concentrated under vacuum to give a yellow oil. The oil was purified by silica gel column chromatography to give 4.7 g (94% yield) of (R)-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-oxo-4-((1-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)amino)butyl)dimethylsulfonium iodide. LCMS (ESI, m/z): 492.23 [M]⁺.

40

【0365】

50

ステップ C

(R) - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) ブチル) ジメチルスルホニウムヨウ化物 (4.7 g、7.6 mmol、1.0 当量) の DMF (100 mL) 溶液に水素化ナトリウム (970 mg、40.4 mmol、5.3 当量、鉱油中 60% 分散液) を添加した。結果として得られた溶液を 30℃で一晩攪拌し、その後、100 mL の水を添加してクエンチし、100 mL の DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を PE : EtOAc (10 : 1) から再結晶させて、白色の固体として 2 g (61% 収率) の (R) - (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 430.20 [M+H]⁺.

【0366】

ステップ D

(R) - (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.00 g、4.66 mmol、1.00 当量) のジオキサン中 4N HCl (10 mL) 溶液を 2 時間攪拌し、その後、真空内で濃縮して、薄黄色の固体として 1.5 g (98% 収率) の (R) - 3 - アミノ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 330.15 [M+H]⁺.

【0367】

ステップ E

(1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) - L - アラニン (1.4 g、8 当量) の DMF (20 mL) 溶液に、(R) - 3 - アミノ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (155 mg、1.0 当量)、HATU (179 mg、1 当量)、及びジイソプロピルエチルアミン (243 mg) を添加した。2 時間後、100 mL の水を添加して反応物をクエンチし、100 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、水 / CH₃CN (2 / 3) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として 220 mg (66% 収率) の (S) - 2 - ((1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) - N - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンアミド) を得た。LC-MS (ESI, m/z) : 683.25 [M+H]⁺.

【0368】

ステップ F

(S) - 2 - ((1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) - N - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンアミド) (210 mg、0.31 mmol、1.0 当量) の TFA (2.7 mL) 溶液に TfOH (0.3 mL) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、その後、50 mL の水を添加した。pH を飽和 Na₂CO₃ 水溶液で 7 に調整した。結果として得られた溶液を 100 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、水 / CH₃CN (1 / 1) で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として 81 mg (46% 収率) の (S) - N - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル)

10

20

30

40

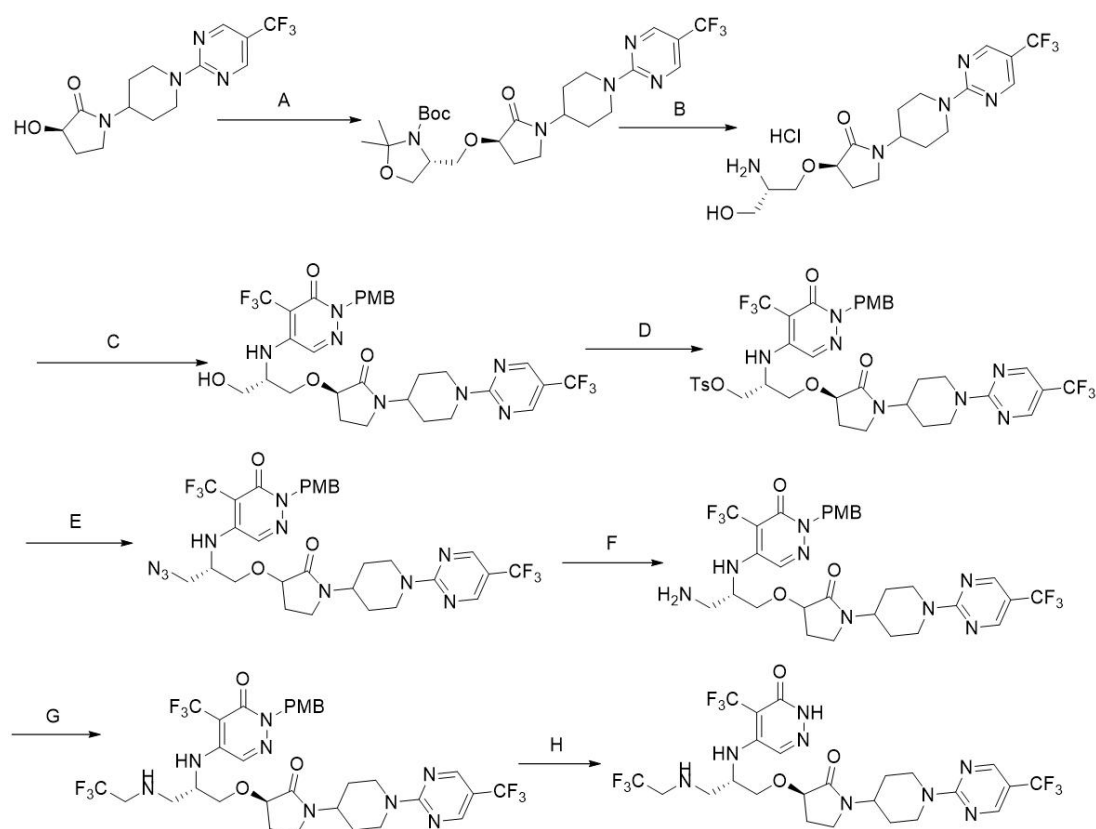
50

アミノ) プロパンアミドを得た。LCMS (ESI, m/z) : 563.10 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.71 (br, 1H), 4.93–4.69 (m, 2H), 4.53–4.31 (m, 2H), 4.09 (br, 1H), 3.30–3.24 (m, 1H), 3.24–3.11 (m, 1H), 3.11–2.94 (m, 2H), 2.36–2.18 (m, 1H), 1.82–1.47 (m, 5H), 1.37 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

【0369】

実施例62: 5-((S)-1-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

【化49】



【0370】

ステップA

(R)-3-ヒドロキシー-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (1.30 g、3.94 mmol、1.0当量) のDMF (40 mL) 溶液にNaH (0.47 g、11.8 mmol、3当量、鉱油中60%分散液) 及び(S)-2,2-ジメチル-4-((トシルオキシ)メチル)オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (6.07 g、15.7 mmol、4当量) を添加した。混合物を40℃で7時間攪拌した。40 mLの水を添加して反応物をクエンチした。酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、結果として得られた混合物を濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル(34/66)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として(R)-2,2-ジメチル-4-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)オキサゾリジン

−3−カルボン酸tert−ブチル(1.12g、47%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 544.30 [M+H]⁺.

【0371】

ステップB

(R)−2, 2−ジメチル−4−((R)−2−オキソ−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)ピペリジン−4−イル)ピロリジン−3−イル)オキシ)メチル)オキサゾリジン−3−カルボン酸tert−ブチル(1.12g、2.06mmol、1.0当量)の1, 4−ジオキサン(10mL)溶液をジオキサン中4N HCl(5mL)で処理した。結果として得られた溶液を3時間攪拌し、濃縮して、黄色の油として(R)−3−((S)−2−アミノ−3−ヒドロキシプロポキシ)−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)ピペリジン−4−イル)ピロリジン−2−オン塩酸塩(600mg、65%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 404.20 [M+H]⁺.

【0372】

ステップC

(R)−3−((S)−2−アミノ−3−ヒドロキシプロポキシ)−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)ピペリジン−4−イル)ピロリジン−2−オン塩酸塩(420mg、0.96mmol、1.0当量)のi-PrOH(45mL)溶液に5−クロロ−2−(4−メトキシベンジル)−4−(トリフルオロメチル)ピリダジン−3(2H)−オン(304mg、0.96mmol、1当量)及びジイソプロピルエチルアミン(987mg、7.64mmol、8当量)を添加した。結果として得られた溶液を80℃で3時間攪拌し、その後、150mLの酢酸エチルで希釈した。混合物を50mLの水で3回洗浄し、その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として5−((S)−1−ヒドロキシ−3−((R)−2−オキソ−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)ピペリジン−4−イル)ピロリジン−3−イル)オキシ)プロパン−2−イル)アミノ)−2−(4−メトキシベンジル)−4−(トリフルオロメチル)ピリダジン−3(2H)−オン(440mg、60%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 686.25 [M+H]⁺.

【0373】

ステップD

5−((S)−1−ヒドロキシ−3−((R)−2−オキソ−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)ピペリジン−4−イル)ピロリジン−3−イル)オキシ)プロパン−2−イル)アミノ)−2−(4−メトキシベンジル)−4−(トリフルオロメチル)ピリダジン−3(2H)−オン(775mg、1.13mmol、1.0当量)のDCM(30mL)溶液に、DMAP(27mg、0.23mmol、0.2当量)、トリエチルアミン(343mg、3.39mmol、3.0当量)、及び4−メチルベンゼンスルホニルクロリド(430mg、2.3mmol、2当量)を添加した。結果として得られた溶液を一晩攪拌し、その後、濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル(71/29)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として4−メチルベンゼンスルホン酸(R)−2−((1−(4−メトキシベンジル)−6−オキソ−5−(トリフルオロメチル)−1, 6−ジヒドロピリダジン−4−イル)アミノ)−3−((R)−2−オキソ−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン−2−イル)ピペリジン−4−イル)ピロリジン−3−イル)オキシ)プロピル(330mg、30%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 840.25 [M+H]⁺.

【0374】

ステップE

4−メチルベンゼンスルホン酸(R)−2−((1−(4−メトキシベンジル)−6−オキソ−5−(トリフルオロメチル)−1, 6−ジヒドロピリダジン−4−イル)アミノ)−3−((R)−2−オキソ−1−(1−(5−(トリフルオロメチル)ピリミジン

－２－イル) ピペリジン－４－イル) ピロリジン－３－イル) オキシ) プロピル (330 mg、0.39 mmol、1.0 当量) の DMF (5 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (38 mg、0.59 mmol、1.5 当量) を添加した。溶液を 80℃で 1 時間攪拌し、その後、25 mL の水を添加してクエンチした。混合物を 50 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、黄色の油として 5－((2S)－1－アジド－3－((2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)プロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－メトキシベンジル)－４－(トリフルオロメチル)ピリダジン－３(2H)－オン (330 mg、71% 収率) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 711.20 [M+H]⁺.

10

【0375】

ステップ F

5－((2S)－1－アジド－3－((2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)プロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－メトキシベンジル)－４－(トリフルオロメチル)ピリダジン－３(2H)－オン (330 mg、0.46 mmol、1.0 当量、60%) の THF (5 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (182 mg、0.70 mmol、1.5 当量) 及び水 (0.5 mL) を添加した。溶液を 60℃で 1.5 時間攪拌し、濃縮し、DCM/メタノール (87/13) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 5－((2S)－1－アミノ－３－((2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)プロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－メトキシベンジル)－４－(トリフルオロメチル)ピリダジン－３(2H)－オン (186 mg、92% 収率) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 685.30 [M+H]⁺.

20

【0376】

ステップ G

5－((2S)－1－アミノ－３－((2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)プロパン－２－イル)アミノ)－２－(4－メトキシベンジル)－４－(トリフルオロメチル)ピリダジン－３(2H)－オン (100 mg、0.15 mmol、1.00 当量) のジクロロエタン (8 mL) 溶液に、2, 2, 2－トリフルオロアセトアルデヒド (57 mg、0.44 mmol、3 当量)、Ti(Oi-Pr)₄ (41 mg、0.15 mmol、1.0 当量)、AcOH (8 mg、0.15 mmol、1 当量)、及び NaBH₃CN (18 mg、0.29 mmol、2 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 70℃で 1.5 時間攪拌し、その後、50 mL の酢酸エチルで希釈し、20 mL の水で 3 回洗浄した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (91/9) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 2－(4－メトキシベンジル)－5－((S)－1－((R)－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－3－((2, 2, 2－トリフルオロエチル)アミノ)プロパン－２－イル)アミノ)－4－(トリフルオロメチル)ピリダジン－３(2H)－オン (67 mg、56% 収率) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 767.25 [M+H]⁺.

30

40

【0377】

ステップ H

2－(4－メトキシベンジル)－5－((S)－1－((R)－2－オキソ－1－(1－(5－(トリフルオロメチル)ピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－3－((2, 2, 2－トリフルオロエチル)アミノ)プロパン－２－イル)アミノ)－4－(トリフルオロメチル)ピリダジン－３(2H)－オン (60 mg、0.08 mmol、1.0 当量) の TFA (1 mL) 溶液に TfOH (0

50

． 1 mL) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。8 mL の水を添加し、pH を固体 Na_2CO_3 で 9 に調整した。結果として得られた溶液を 30 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、水 / CH_3CN (37 / 63) で溶出する逆相カラムに適用して、白色の固体として 5 - (((S) - 1 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (20 mg、39% 収率) を得た。LCMS (ESI, m/z) : 647.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.60 - 6.60 (m, 1H), 4.82 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.20 - 4.01 (m, 4H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.18 - 2.96 (m, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.81 - 1.50 (m, 6H) .

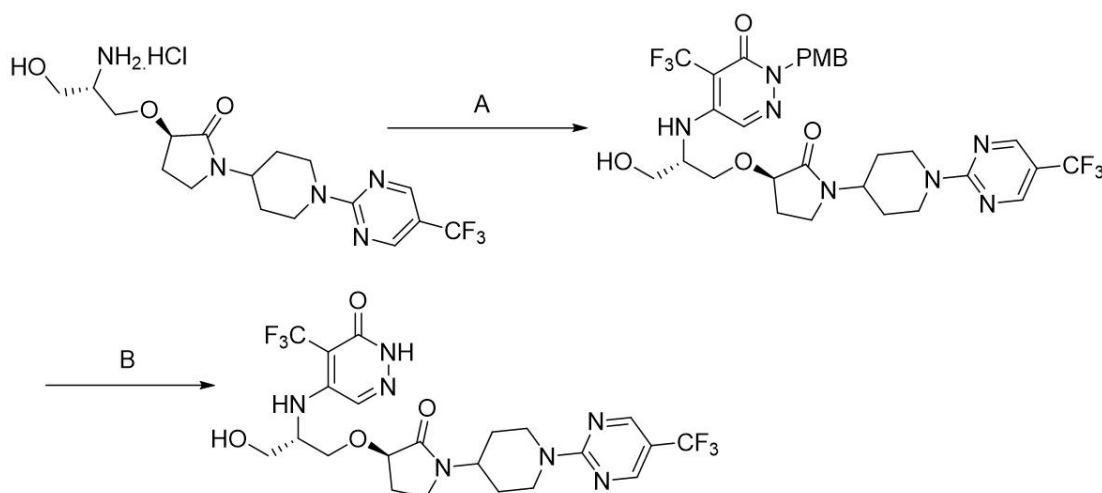
10

【0378】

実施例 63 : 5 - (((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン) の合成

20

【化 50】



30

【0379】

ステップ A

(R) - 3 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (130 mg、0.29 mmol、1.0 当量) の CH_3CN (5 mL) 溶液に 5 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (106 mg、0.33 mmol、1.1 当量) 及びトリエチルアミン (101 mg、1.00 mmol、3.4 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60°C で 1.5 日間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、水 / CH_3CN (1 / 1) で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の固体として 150 mg (62% 収率) の 5 - (((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4

40

50

－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3（2H）－オンを得た。LCMS（ESI，m/z）：686.20 [M+H]⁺。

【0380】

ステップB

5－（（（S）－1－ヒドロキシ－3－（（（R）－2－オキソ－1－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－4－イル）ピロリジン－3－イル）オキシ）プロパン－2－イル）アミノ）－2－（4－メトキシベンジル）－4－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3（2H）－オン（150mg、0.22mmol、1.0当量）のTFA/TfOH（1.5mL、10：1）溶液を室温で1時間攪拌し、その後、氷水（10mL）を添加してクエンチした。pHを飽和NaHCO₃水溶液で中和し、結果として得られた溶液を30mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、水/CH₃CN（3/2）で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として15mg（12%収率）の5－（（（S）－1－ヒドロキシ－3－（（（R）－2－オキソ－1－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－4－イル）ピロリジン－3－イル）オキシ）プロパン－2－イル）アミノ）－4－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3（2H）－オンを得た。LCMS（ESI，m/z）：566.25 [M+H]⁺；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.45（br，1H），8.69（s，1H），7.95（s，1H），6.29－6.31（m，1H），5.10（t，J=5.2Hz，1H），4.82（d，J=12.8Hz，1H），4.13－4.07（m，3H），3.88（dd，J=10.1，6.4Hz，1H），3.68（dd，J=10.2，5.4Hz，1H），3.54（t，J=5.4Hz，2H），3.28－3.22（m，1H），3.16－3.10（m，1H），3.04（t，J=11.6Hz，2H），2.29－2.21（m，1H），1.77－1.50（m，5H）。

【0381】

実施例64：syn－5－（（（2S）－1－（（（3S）－1－（3－ヒドロキシ－1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－4－イル）－2－オキソピロリジン－3－イル）オキシ）プロパン－2－イル）オキシ）－4－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3（2H）－オン及びsyn－5－（（（2S）－1－（（（3R）－1－（3－ヒドロキシ－1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－4－イル）－2－オキソピロリジン－3－イル）オキシ）プロパン－2－イル）オキシ）－4－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3（2H）－オンの合成

10

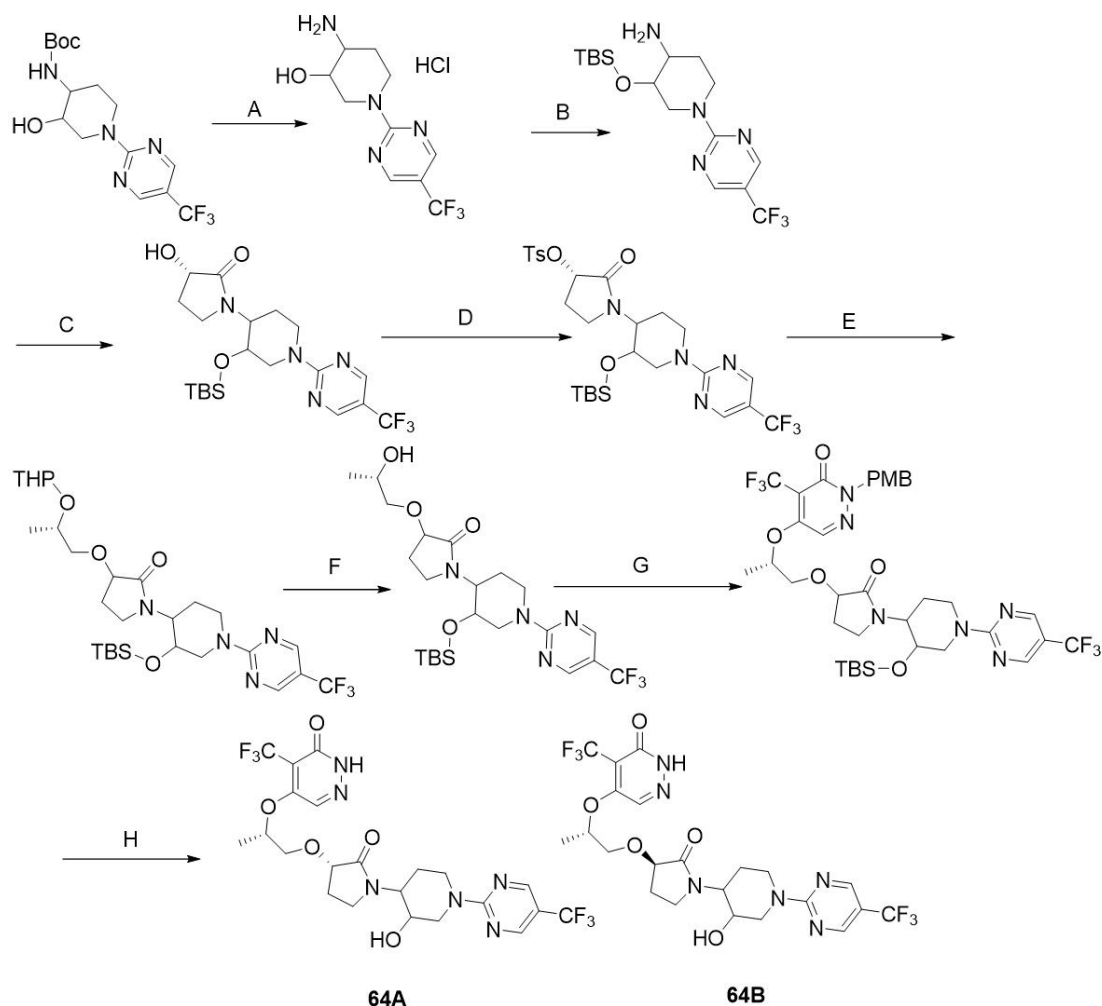
20

30

40

50

【化 5 1】



【0382】

ステップA

ラセミ syn- (3-ヒドロキシ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.22 g、6.13 mmol、1.0 当量) のジオキサン (10 mL) 溶液にジオキサン中 4N HCl (10 mL、4 M) を添加した。溶液を 50℃で 1.5 時間攪拌し、その後、真空内で濃縮して、オフホワイトの固体として 2.28 g (99% 収率) の syn-4-アミノ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-オール塩酸塩を得た。LCMS (ESI, m/z) : 263.05 [M+H]⁺.

【0383】

ステップB

syn-4-アミノ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-オール塩酸塩 (2.28 g、7.63 mmol、1.0 当量) の CH₃CN (20 mL) 溶液にイミダゾール (3.15 g、46.3 mmol、6.1 当量) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (5.80 g、38.5 mmol、5.0 当量) を添加した。溶液を 60℃で 15 時間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、DCM/メタノール (24/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、薄黄色の固体として 2.27 g (78% 収率) の syn-3- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-アミンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 377.10 [M+H]⁺.

【0384】

ステップC

syn-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン(2.27 g、6.03 mmol、1.0当量)のDCM(50 mL)溶液に(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド(5.70 g、36.0 mmol、5.98当量)及びAcOH(1.08 g、17.9 mmol、3.0当量)を添加した。結果として得られた溶液を1時間攪拌し、その後、STAB(3.84 g、18.1 mmol、3.0当量)を添加し、混合物をさらに3時間攪拌した。完了した後、50 mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して反応物をクエンチし、60 mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、DCM/メタノール(24/1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、オフホワイトの固体として2.55 g(81%収率)のsyn-(3S)-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 461.15 [M+H]⁺.

【0385】

ステップD

syn-(3S)-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(2.40 g、5.21 mmol、1.0当量)のDCM(30 mL)溶液に、トリエチルアミン(2.19 g、21.6 mmol、4.2当量)、4-メチルベンゼンスルホンクロリド(2.04 g、10.7 mmol、2.1当量)、及びDMAP(0.13 g、1.07 mmol、0.2当量)を添加した。結果として得られた溶液を室温で一晩攪拌し、その後、50 mLの氷水を添加してクエンチした。溶液を100 mLのDCMで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:2から10:1)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、薄黄色の固体として3.4 g(99%収率)の4-メチルベンゼンスルホン酸syn-(3S)-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルを得た。LCMS(ESI, m/z): 615.20 [M+H]⁺.

【0386】

ステップE

(2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール(1.09 g、6.80 mmol、2.0当量)のDMF(20 mL)溶液にNaH(0.27 g、6.85 mmol、2.0当量、鉱油中60%分散液)を0℃で添加した。反応混合物を15分間攪拌し、その後、4-メチルベンゼンスルホン酸syn-(3S)-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル(2.10 g、3.42 mmol、1.0当量)を添加し、溶液を室温で1時間攪拌した。反応物をMeOH(5 mL)で処理し、真空内で濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル(1/2)で溶出するシリカゲルカラムに適用して、オフホワイトの固体として775 mg(38%収率)のsyn-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-((2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)ピロリジン-2-オンを得た。LCMS(ESI, m/z): 603.20 [M+H]⁺.

【0387】

ステップF

syn-1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(ト

リフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -3-((2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) プロポキシ) ピロリジン-2-オン (500 mg、0.8 mmol、1 当量) の MeOH (30 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (210 mg、0.83 mmol、1.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を室温で 15 時間攪拌し、その後、固体 Na₂CO₃ (200 mg) を添加してクエンチした。結果として得られた混合物を濃縮し、酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムに適用して、薄黄色の固体として 350 mg (79% 収率) の 1-syn-3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -3-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ) ピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 519.20 [M+H]⁺.

10

【0388】

ステップ G

syn-1-3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -3-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ) ピロリジン-2-オン (360 mg、0.70 mmol、1.0 当量) の DCM (5 mL) 溶液に 5-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル) メチル] -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-オン (301 mg、0.95 mmol、1.4 当量) 及び t-BuOK (290 mg、2.6 mmol、3.8 当量) を 0°C で添加した。結果として得られた溶液を 1.5 時間攪拌し、その後、濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 471 mg (85% 収率) の syn-5-(((2S)-1-((1-3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -2-(4-メトキシベンジル) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 801.3 [M+H]⁺.

20

【0389】

ステップ H

syn-5-(((2S)-1-((1-3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -2-(4-メトキシベンジル) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン (471 mg、0.59 mmol、1.0 当量) の TFA/TfOH (3 mL、10:1) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。氷水 (20 mL) を添加して反応物をクエンチし、pH を飽和 Na₂CO₃ 水溶液で 7 に調整した。溶液を 60 mL の酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、水/CH₃CN (1/1) で溶出する逆相クロマトグラフィーに適用し、以下の条件のキラル分取 HPLC: CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25 cm、5 μm、移動相 A: ヘキサン: DCM = 3:1 (10 mM NH₃-MeOH)、移動相 B: IPA、流量: 20 mL/分、勾配: 7 分かけて 30% B、220/254 nm によりさらに精製した。ピロリドン立体中心の絶対立体化学を、より活性なジアステレオマーの PARP7 効力に基づいて、実施例 10 との類似性によって、かつ実施例 10B の X 線結晶構造に類似して割り当てた。ピペリジン立体中心の絶対立体化学は決定されなかった。

30

40

【0390】

実施例 64 異性体 A (64A): Syn-5-(((2S)-1-((3S)-1-(3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン (61 mg、25% 収率、オフホワイトの固体)。LCMS (ESI, m/z) : 567.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.65 (s

50

, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 5.22–5.15 (m, 1 H), 5.00 (br, 1 H), 4.90–4.72 (m, 2 H), 4.06–3.95 (m, 3 H), 3.90 (s, 1 H), 3.63 (dd, J=11.1, 8.0 Hz, 1 H), 3.30–3.24 (m, 2 H), 3.14–2.98 (m, 2 H), 2.20–2.16 (m, 1 H), 2.07–2.02 (m, 1 H), 1.61–1.58 (m, 1 H), 1.49–1.41 (m, 1 H), 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H). キラルHPLC: CHIRAL Cellulose-SB、0.46×10 cm、3 μm (ヘキサン:DCM=3:1 (0.1%ジエチルアミン:IPA=90:10を含む)、流量:1 mL/分)、保持時間:3.726分 (より早いピーク)

【0391】

実施例64 異性体B (64B): Syn-5-((2S)-1-((3R)-1-(3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (144 mg、59%収率、オフホワイトの固体)。LCMS (ESI, m/z): 567.10 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1 H), 8.65 (s, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 5.19–5.15 (m, 1 H), 5.00 (br, 1 H), 4.88–4.76 (m, 2 H), 4.07 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 4.04–3.98 (m, 1 H), 3.93–3.83 (m, 2 H), 3.74 (dd, J=11.1, 3.3 Hz, 1 H), 3.30–3.24 (m, 2 H), 3.17–2.98 (m, 2 H), 2.28–2.17 (m, 1 H), 2.11–1.97 (m, 1 H), 1.71–1.62 (m, 1 H), 1.47 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H). キラルHPLC: CHIRAL Cellulose-SB、0.46×10 cm、3 μm (ヘキサン:DCM=3:1 (0.1%ジエチルアミン:IPA=90:10を含む)、流量:1 mL/分)、保持時間:5.703分 (より遅いピーク)

【0392】

実施例65: 5-((2S)-1-((1-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンの合成

10

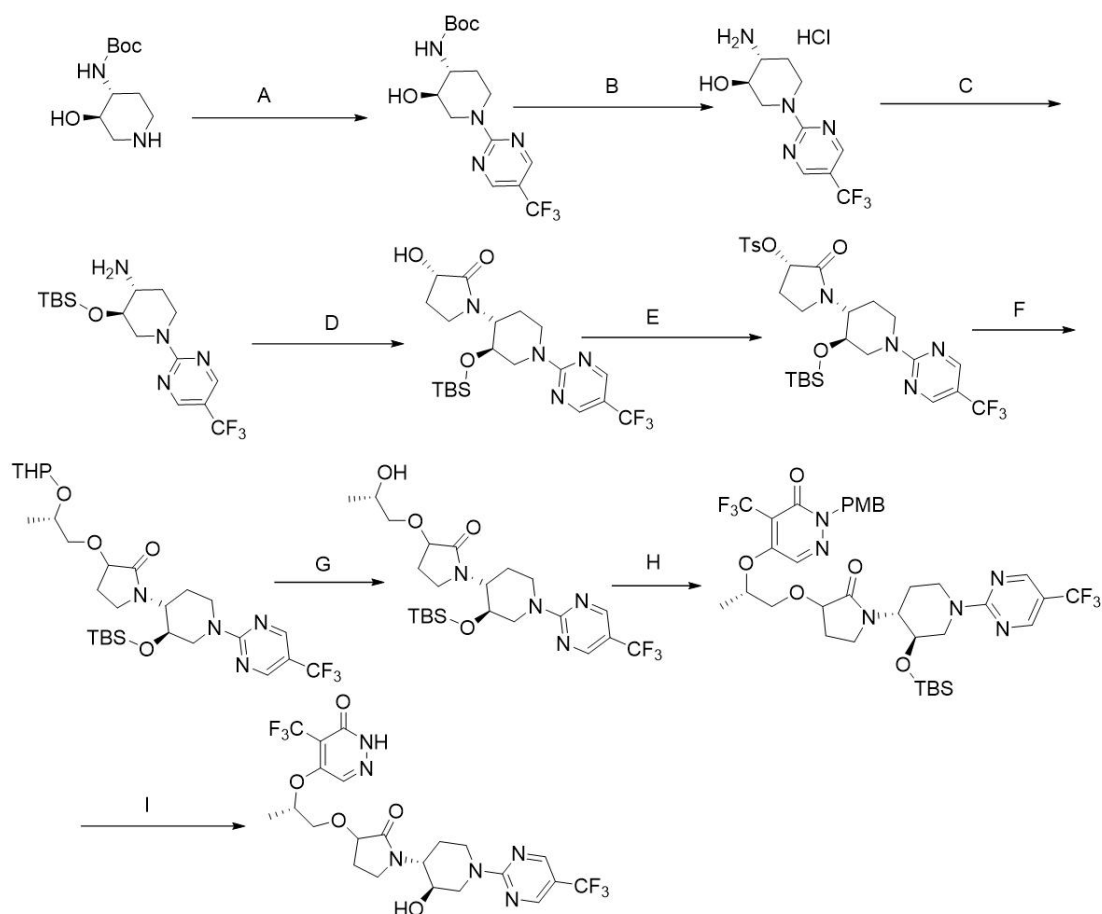
20

30

40

50

【化 5 2】



【0393】

ステップA

((3R, 4R) - 3-ヒドロキシピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (2.00 g、9.25 mmol、1.00 当量)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン (1.69 g、9.25 mmol、1.00 当量) のDMF (20 mL) 溶液にK₂CO₃ (2.56 g、18.5 mmol、2.00 当量) を添加した。結果として得られた溶液を50℃で2時間攪拌し、50 mLの氷水を添加してクエンチした。その後、固体を濾過により収集して、白色の固体として2.8 g (84% 収率) の((3R, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 363.10 [M+H]⁺.

【0394】

ステップB

((3R, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバミン酸tert-ブチル (2.80 g、7.73 mmol、1.00 当量) のジオキサン中4N HCl (20 mL) 溶液を1時間攪拌した。混合物を濃縮して、透明な油として2.6 gの粗((3R, 4R) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-オール)を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI, m/z) : 263.05 [M+H]⁺.

【0395】

ステップC

((3R, 4R) - 4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イ

ル) ピペリジン-3-オール (2.60 g、9.92 mmol、1.00 当量) の CH_3CN (15 mL) 溶液に *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (5.98 g、39.7 mmol、4.00 当量) 及びイミダゾール (5.40 g、79.3 mmol、8.00 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 60℃ で 4 時間攪拌し、その後、真空内で濃縮し、DCM/メタノール (99/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として 2.5 g (67% 収率) の (3R, 4R)-3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミンを得た。LCMS (ESI, m/z): 377.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0396】

ステップ D

(3R, 4R)-3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン (3.20 g、8.50 mmol、1.0 当量) の DCM 及び DMF (1:1, 90 mL) 溶液に、(S)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド (2.69 g、17.0 mmol、2.0 当量)、STAB (7.21 g、34.0 mmol、4.0 当量)、及び AcOH (0.51 g、8.5 mmol、1.0 当量) を添加した。溶液を 6 時間攪拌し、その後、90 mL の水を添加してクエンチした。溶液を 180 mL の DCM で 3 回抽出し、合わせた有機層を真空内で濃縮した。粗残渣を、DCM/メタノール (95/5) を用いたシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 1.9 g (49% 収率) の (S)-1-((3R, 4R)-3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 461.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0397】

ステップ E

(S)-1-((3R, 4R)-3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (1.00 g、2.17 mmol、1.0 当量) 及び TscL (496 mg、2.61 mmol、1.2 当量) の DCM (10 mL) 溶液に DMAP (265 mg、2.17 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (439 mg、4.34 mmol、2.0 当量) を添加した。溶液を 2 時間攪拌し、その後、飽和 NaHCO_3 水溶液を添加した。層を分離し、水層を 10 mL の DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を 30 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 1.0 g (75% 収率) の 4-メチルベンゼンスルホン酸 (S)-1-((3R, 4R)-3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルを得た。LCMS (ESI, m/z): 615.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0398】

ステップ F

4-メチルベンゼンスルホン酸 (S)-1-((3R, 4R)-3-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル (540 mg、0.88 mmol、1.0 当量) の DMF (5 mL) 溶液に NaH (42 mg、1.8 mmol、2.0 当量、鉱油中 60% 分散液) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 15 分間攪拌した。(2S)-2-(オキサソ-2-イルオキシ)プロパン-1-オール (281 mg、1.76 mmol、2.0 当量) を添加し、混合物をさらに 30 分間攪拌し、その後、10 mL の MeOH を添加して反応物をクエンチし、真空内で濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 181 mg (34%

10

20

30

40

50

収率) の 1-((3R, 4R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-((S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)ピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 519.25 [M+H]⁺.

【0399】

ステップ G

1-((3R, 4R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-((S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ)ピロリジン-2-オン (180 mg, 0.30 mmol, 1.0 当量) の MeOH (5 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (75 mg, 0.30 mmol, 1.0 当量) を添加した。結果として得られた溶液を 40℃ で 1 時間攪拌し、その後、濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル (4/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 127 mg (82% 収率) の 1-((3R, 4R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)ピロリジン-2-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 519.20 [M+H]⁺.

【0400】

ステップ H

1-((3R, 4R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)ピロリジン-2-オン (120 mg, 0.2 mmol, 1 当量) の DCM (5 mL) 溶液に t-BuOK (50 mg, 0.5 mmol, 2 当量) を 0℃ で添加した。結果として得られた溶液を 15 分間攪拌し、その後、5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (86 mg, 0.27 mmol, 1.2 当量) を添加し、混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (4/1) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、白色の固体として 62 mg (34% 収率) の 5-((1-((3R, 4R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルオキシ)プロパン-2-イルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 801.35 [M+H]⁺.

【0401】

ステップ I

5-[[[(2S)-1-([1-[(3R, 4R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-オキソピロリジン-3-イル]オキシ)プロパン-2-イル]オキシ]-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-オン (60 mg, 0.08 mmol, 1 当量) の TFA 及び TfOH (3 mL, 10:1) 溶液を 0℃ で 4 時間攪拌し、その後、10 mL の氷水で希釈した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加して pH を 7 に調整した。結果として得られた溶液を 20 mL の酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を真空内で濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN (1/1) で溶出する C18 逆相クロマトグラフィーにより精製して、7 mg (14% 収率) の 5-((1-((2S)-1-((1-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。LCMS (ESI, m/z): 567.40 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.31-8.27 (m, 1H), 5.31-5.20 (

10

20

30

40

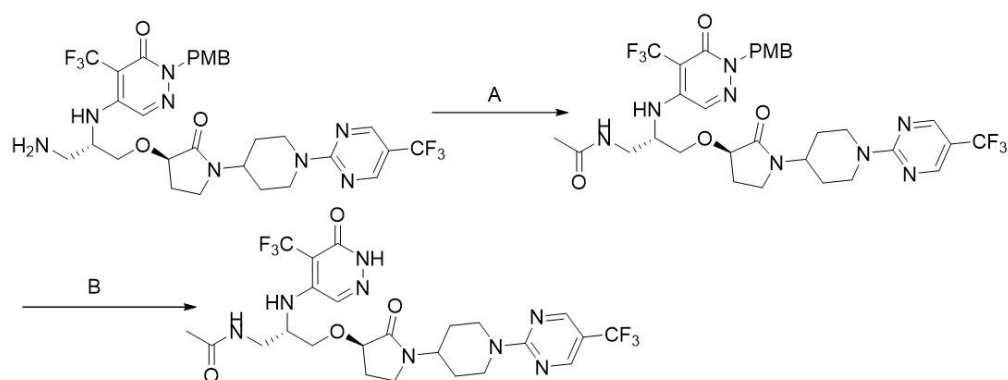
50

m, 1H), 5.19–5.12 (m, 1H), 4.89–4.81 (m, 1H), 4.73 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.14–3.69 (m, 4H), 3.64–3.39 (m, 2H), 3.17–3.09 (m, 2H), 3.05–2.91 (m, 1H), 2.80–2.69 (m, 1H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.62–1.50 (m, 3H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H).

【0402】

実施例66：N-((S)-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミドの合成

【化53】



【0403】

ステップA

5-((2S)-1-アミノ-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン(70mg、0.1mmol、1当量)のDCM(3mL)溶液に、DMAP(1mg、0.01mmol、0.1当量)、無水酢酸(15mg、0.15mmol、1.5当量)、及びトリエチルアミン(31mg、0.31mmol、3当量)を添加した。結果として得られた溶液を1時間攪拌し、その後、60mLの酢酸エチルで希釈した。混合物を20mLの水で3回洗浄し、その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、白色の固体としてN-((S)-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロピル)アセトアミド(66mg、71%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 727.25 [M+H]⁺.

【0404】

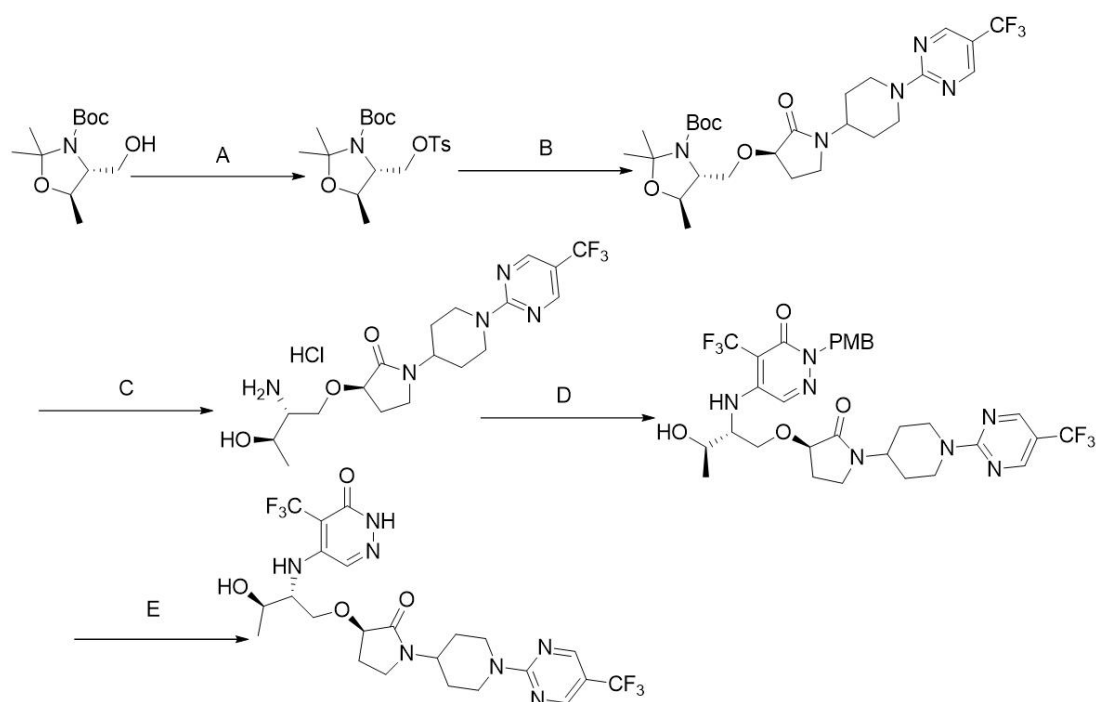
ステップB

N-((S)-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)プロピル)アセトアミド(66mg、0.090mmol、1.0当量)のTFA(1mL)溶液にTfOH(0.1mL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。8mLの水を添加して反応物をクエンチし、pHを飽和Na₂CO₃水溶液で9に調整した。結果として得られた溶液を30mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣

を、水／CH₃CN（47／53）で溶出するC18逆相カラムに適用して、白色の固体としてN-（（S）-3-（（R）-2-オキソ-1-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）オキシ）-2-（（6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（13mg、22%収率）を得た。LCMS（ESI, m/z）：607.30 [M+H]⁺. ¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 12.49（s, 1H）, 8.69（s, 2H）, 8.14（t, J=5.9 Hz, 1H）, 7.98（s, 1H）, 6.55-6.44（m, 1H）, 4.82（d, J=13.2 Hz, 2H）, 4.21-4.02（m, 3H）, 3.90-3.81（m, 1H）, 3.70-3.61（m, 1H）, 3.30-2.96（m, 6H）, 2.31-2.15（m, 1H）, 1.81（s, 3H）, 1.81-1.45（m, 5H）. 【0405】

実施例67：5-（（（2R,3R）-3-ヒドロキシ-1-（（（R）-2-オキソ-1-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）オキシ）ブタン-2-イル）アミノ）-4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3（2H）-オンの合成

【化54】



【0406】

ステップA

（4R,5R）-4-（ヒドロキシメチル）-2,2,5-トリメチルオキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル（4.0g、16mmol、1.0当量）のDCM（10mL）溶液に、4-トルエンシルホニルクロリド（3.7g、20mmol、1.2当量）、DMAP（1.9g、16mmol、1.0当量）、及びトリエチルアミン（3.3g、32.6mmol、2.0当量）を添加した。結果として得られた溶液を4時間攪拌し、その後、25mLの飽和NaHCO₃水溶液で2回洗浄した。有機層を濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル（9／1）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として5.8g（89%収率）の（4R,5R）-2,2,5-トリメチル-4-（（トシルオキシ）メチル）オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS（ESI, m/z）：344.05 [M+H]⁺.

【0407】

ステップB

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン (500 mg、1.51 mmol、1.0 当量) の DMF (5 mL) 溶液に NaH (72 mg、3.0 mmol、2.0 当量、油中 60% 分散液) を 0℃ で添加した。混合物を 10 分間攪拌し、その後、(4R, 5R) - 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - ((トシルオキシ) メチル) オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (1.8 g、4.5 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を 40℃ でさらに 6 時間攪拌し、その後、濃縮し、酢酸エチル / 石油エーテル (15 / 85) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として 900 mg の (4R, 5R) - 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。LCMS (ESI, m/z) : 558.25 [M+H]⁺.

10

【0408】

ステップC

(4R, 5R) - 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (900 mg、1.6 mmol、1.0 当量) のジオキサン中 4M HCl (10 mL) 溶液を 6 時間攪拌し、その後、濃縮して、無色の油として 850 mg の (R) - 3 - ((2R, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブトキシ) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩化水素を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI, m/z) : 418.10 [M+H]⁺.

20

【0409】

ステップD

(R) - 3 - ((2R, 3R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブトキシ) - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン塩化水素 (400 mg、0.96 mmol、1.0 当量) のイソプロパノール (5 mL) 溶液に 5 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (366 mg、1.15 mmol、1.2 当量) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (620 mg、4.8 mmol、5.0 当量) を添加した。溶液を 80℃ で 6 時間攪拌し、その後、濃縮し、酢酸エチル / 石油エーテル (95 / 5) で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として 170 mg (25% 収率) の 5 - ((2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オンを得た。LCMS (ESI, m/z) : 700.20 [M+H]⁺.

30

40

【0410】

ステップE

5 - ((2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン (120 mg、0.17 mmol、1.0 当量) の TFA / TfOH (3 mL、3 : 1) 溶液を -10℃ で 40 分間攪拌した。pH を飽和 Na₂CO₃ 水溶液で約 6 ~ 7 に調整し、結果として得られた溶液を 25 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、CH₃CN / 水で溶出する C18 逆相クロマトグラフィーにより精製

50

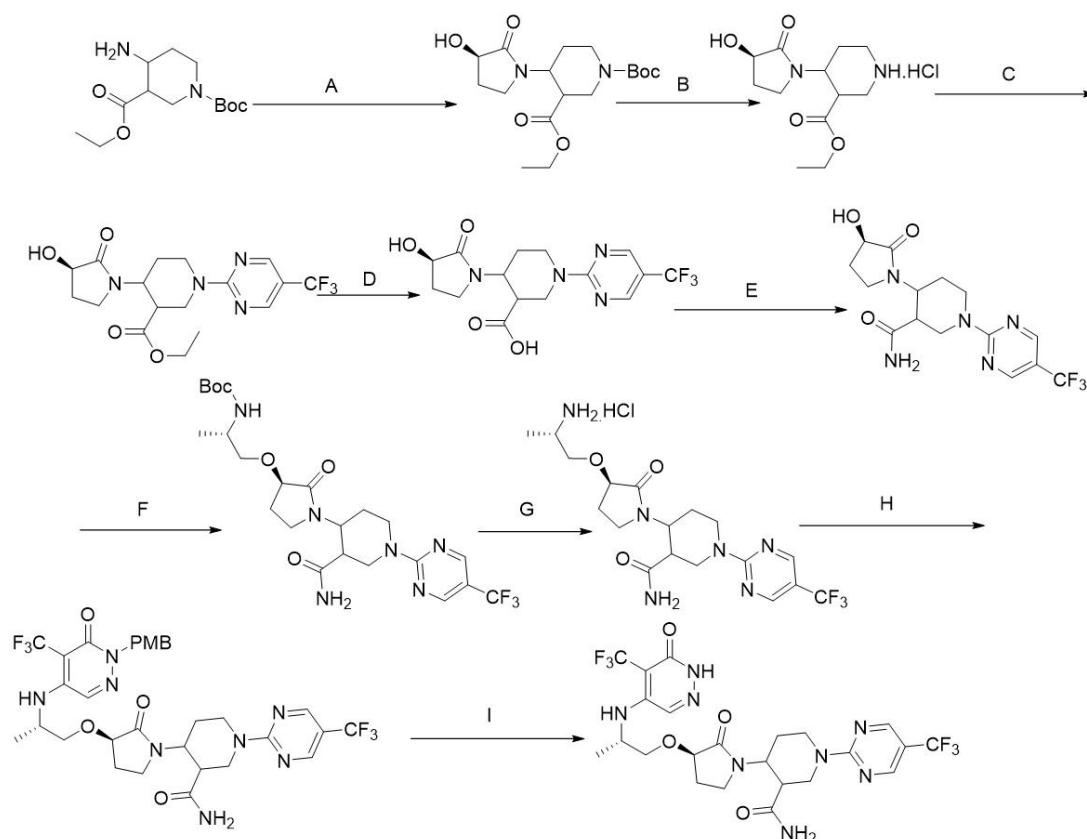
して、白色の固体として5-((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-1-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ブタン-2-イル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン55mg(55%収率)を得た。LCMS(ESI, m/z): 580.20 [M+H]⁺; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.45(s, 1H), 8.67(s, 2H), 7.93(s, 1H), 6.25-6.12(m, 1H), 5.29(d, J=4.1Hz, 1H), 4.80(d, J=13.2Hz, 2H), 4.15-4.07(m, 2H), 3.96-3.82(m, 3H), 3.69-3.61(m, 1H), 3.28-2.94(m, 4H), 2.25-2.16(m, 1H), 1.79-1.53(m, 5H), 1.07(d, J=6.2Hz, 3H).

10

[0411]

実施例68: 4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミドの合成

[化55]



20

30

40

[0412]

ステップA

4-アミノピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)3-エチル(16.0g、58.7mmol、1.00当量)のDCM(200mL)溶液にAcOH(5.29g、88.1mmol、1.50当量)及び(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)アセトアルデヒド(10.2g、64.6mmol、1.1当量)を添加した。結果として得られた溶液を室温で5時間攪拌し、その後、STAB(24.9g、117mmol、2.0当量)を添加し、反応混合物をさらに45時間攪拌した。100mLの氷水を添加して溶液をクエンチし、pHを1%

50

NaOH水溶液で8に調整した。溶液を300mLのDCM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、真空内で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／9）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、茶色の油として5.7g（27%収率）の4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-（tert-ブチル）3-エチルを得た。

【0413】

ステップB

4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-（tert-ブチル）3-エチル（5.70g、16.0mmol、1.0当量）のジオキサン中4N HCl（40mL）溶液を20時間撹拌した。結果として得られた混合物を真空内で濃縮して、茶色の固体として5gの4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボン酸エチル塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次に進めた。

【0414】

ステップC

4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボン酸エチル塩酸塩（5.00g、17.1mmol、1.0当量）のDMF（40mL）溶液に2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン（3.12g、17.1mmol、1.0当量）及びK₂CO₃（7.08g、51.2mmol、3.0当量）を添加した。結果として得られた溶液を60℃で1時間撹拌し、真空内で濃縮し、水／CH₃CN（9／11）で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として1.2g（17%収率）の4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-3-カルボン酸エチルを得た。LCMS（ESI, m/z）：403.2 [M+H]⁺。

【0415】

ステップD

4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-3-カルボン酸エチル（558mg、1.39mmol、1.0当量）のEtOH（5mL）及び水（1mL）溶液にNaOH（111mg、2.78mmol、2.0当量）を添加した。結果として得られた溶液を15時間撹拌した。pHをHCl（2M）で5に調整し、真空内で濃縮した。残渣を、水／CH₃CN（5：1）で溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の固体として420mg（81%収率）の4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-3-カルボン酸を得た。LCMS（ESI, m/z）：375.10 [M+H]⁺。

【0416】

ステップE

4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-3-カルボン酸（420mg、1.1mmol、1.0当量）のDMF（5mL）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（290mg、2.2mmol、2.0当量）、NH₄Cl（90mg、1.7mmol、1.5当量）、及びHATU（640mg、1.7mmol、1.5当量）を添加した。結果として得られた溶液を1.5時間撹拌し、その後、水／CH₃CN（5：1）で溶出する逆相C18カラムに適用して、黄色の固体として400mg（95%収率）の4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS（ESI, m/z）：374.10 [M+H]⁺。

【0417】

ステップF

4-（（R）-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-（5-（ト

リフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(400mg、1.1mmol、1.0当量)のDMF(20mL)溶液にNaH(86mg、2.2mmol、2.0当量、油中60%分散液)を0℃で添加した。15分後、(4S)-4-メチル-2,2-ジオキソ-1,2ラムダ6,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(265mg、1.12mmol、1.0当量)のDMF(2mL)溶液を添加し、混合物を1時間攪拌した。2mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた混合物を濃縮し、水/CH₃OH(11:9)で溶出する逆相カラムに適用して、黄色の固体として330mg(48%収率)の((2S)-1-((3R)-1-(3-カルバモイル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS(ESI, m/z): 531.30 [M+H]⁺.

【0418】

ステップG

((2S)-1-((3R)-1-(3-カルバモイル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(330mg、0.62mmol、1.0当量)のジオキサン中4N HCl(5mL)溶液を1時間攪拌し、その後、真空内で濃縮して、薄黄色の固体として305mg(66%収率)の4-((R)-3-((S)-2-アミノプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を得た。LCMS(ESI, m/z): 431.20 [M+H]⁺.

【0419】

ステップH

4-((R)-3-((S)-2-アミノプロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩(280mg、0.60mmol、1.0当量)のCH₃CN(5mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(280mg、2.2mmol、3.6当量)及び5-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-オン(201mg、0.63mmol、1.1当量)を添加した。溶液を80℃で1時間攪拌し、その後、真空内で濃縮した。粗生成物を、水/CH₃CN(1/1)で溶出する逆相C18カラムに適用して、黄色の固体として290mg(63%収率)の4-((R)-3-((S)-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミドを得た。LCMS(ESI, m/z): 713.25 [M+H]⁺.

【0420】

ステップI

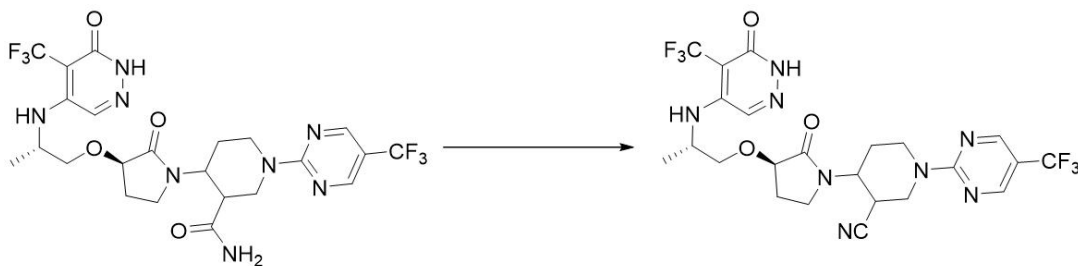
4-((R)-3-((S)-2-((1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(570mg、0.80mmol、1.0当量)のTFA/TfOH(5mL、10:1)溶液を1時間攪拌した。15mLの氷水を添加して反応物をクエンチし、pHを飽和Na₂CO₃水溶液で約7~8に調整した。溶液を60mLのDCMで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、水/CH₃CN(3/2)で溶出する逆相クロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として314mg(66%収率)の4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)ピロリジン-1-イル)-1

－（５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキサミドを得た。LCMS（ESI， m/z ）：593.15 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 12.46（s，1H），8.74（s，2H），7.95（d， $J=7.9$ Hz，1H），7.53－7.48（m，1H），6.99（s，1H），6.37－6.29（m，1H），4.89－4.76（m，2H），4.33－4.01（m，3H），3.86－3.73（m，1H），3.63－3.53（m，1H），3.29－3.20（m，1H），3.15－3.00（m，3H），2.68－2.53（m，1H），2.31－2.12（m，1H），1.82－1.56（m，3H），1.19－1.13（m，3H）。

【0421】

実施例69：4－（（R）－2－オキソ－3－（（S）－2－（（6－オキソ－5－（トリフルオロメチル）－1，6－ジヒドロピリダジン－4－イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン－1－イル）－1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－3－カルボニトリルの合成

【化56】



【0422】

4－（（R）－2－オキソ－3－（（S）－2－（（6－オキソ－5－（トリフルオロメチル）－1，6－ジヒドロピリダジン－4－イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン－1－イル）－1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－3－カルボキサミド（320 mg、0.54 mmol、1.0当量）の水（22 mL）及びCH₃CN（27 mL）溶液に塩化パラジウム（133 mg、0.75 mmol、1.4当量）を添加した。結果として得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、その後、30 mLの酢酸エチルで4回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、水／CH₃CN（1／1）で溶出するC18逆相カラムに適用して、白色の固体として15 mg（5%収率）の4－（（R）－2－オキソ－3－（（S）－2－（（6－オキソ－5－（トリフルオロメチル）－1，6－ジヒドロピリダジン－4－イル）アミノ）プロポキシ）ピロリジン－1－イル）－1－（5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）ピペリジン－3－カルボニトリルを得た。LCMS（ESI， m/z ）：575.25 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 12.46（s，1H），8.85（s，2H），7.95（d， $J=3.6$ Hz，1H），6.32（br，1H），5.13－5.01（m，1H），4.93－4.76（m，1H），4.46－4.34（m，1H），4.28－4.12（m，2H），3.86－3.75（m，1H），3.68－3.58（m，1H），3.49－3.39（m，1H），3.26－3.08（m，3H），2.32－2.24（m，1H），1.99－1.58（m，3H），1.28－1.13（m，4H）。

【0423】

実施例A．PARP7阻害のための酵素アッセイ

TI PARP 活性部位に結合するビオチン化プローブであるプローブAの置換を、時間分解蛍光エネルギー移動（TR-FRET）アッセイを使用して測定した。各試験化合物の20 nLの用量反応曲線を、Mosquito（TTP Labtech）を使用して

黒色384ウェルポリスチレンProxiPlate (Perkin Elmer) にスポットした。反応を、8 μ L 体積で、6 μ L のTIPARP及びプローブAをアッセイ緩衝液(20mM HEPES、pH=8、100mM NaCl、0.1%ウシ血清アルブミン、2mM DTT、及び0.002% Tween 20) に添加し、試験化合物と25℃で30分間インキュベートし、その後、2 μ L のULight-抗6xHis及びLANCCE Eu-W1024標識ストレプトアビジン(Perkin Elmer) を添加することによって行った。TIPARP及びプローブAの最終濃度は、それぞれ、6 nM及び2 nMであった。ULight-抗6xHis及びLANCCE Eu-W1024標識ストレプトアビジンの最終濃度は、それぞれ、4 nM及び0.25 nMであった。反応物を、25℃でさらに30分間インキュベートし、その後、320 nmの励起ならびに615 nm及び665 nmの発光で90マイクロ秒遅延を使用して、LANCCE/DELFI Aトップミラー(Perkin Elmer) を備えたEnvisionプレートリーダーで読み取った。665/615 nm発光の比率を各ウェルについて計算して、各ウェル中のTIPARPとプローブAとの複合体の量を決定した。陰性対照(0.25% DMSOビヒクル) または陽性対照(100 μ Mの5-(5-(ピペリジン-4-イルオキシ)イソインドリン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン) を含む対照ウェルを使用して、以下に記載するように阻害%を計算した。

【数1】

$$\text{阻害\%} = 100 \times \frac{\text{TRF}_{\text{化合物}} - \text{TRF}_{\text{最小}}}{\text{TRF}_{\text{最大}} - \text{TRF}_{\text{最小}}}$$

式中、TRF 化合物は、化合物で処理したウェルからのTR-FRET比であり、TRF 最小は、5-(5-(ピペリジン-4-イルオキシ)イソインドリン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンで処理した陽性対照ウェルからのTR-FRET比であり、TRF 最大は、DMSOで処理した陰性対照ウェルからのTR-FRET比である。

【0424】

阻害%値を化合物濃度の関数としてプロットし、以下の4パラメータフィットを適用して、IC₅₀値を導き出した。

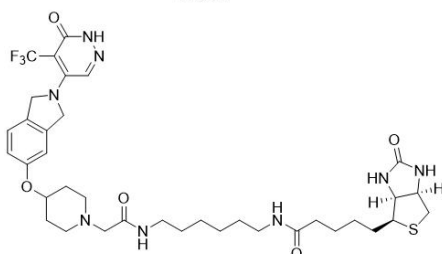
【数2】

$$Y = \text{ボトム} + \frac{(\text{トップ} - \text{ボトム})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{ヒル係数}}\right)}$$

式中、トップ及びボトムの変動は通常許容されているが、3パラメータフィットでは、それぞれ、100または0で固定される場合がある。ヒル係数の変動は通常許容されているが、この場合も同様に、3パラメータフィットでは、1で固定される場合がある。Yは、阻害%であり、Xは、化合物濃度である。

【化57】

プローブAの合成



【0425】

ステップA

5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン(2.8g、8.52mmol、1.00当量)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-オール臭化水素酸塩(4.27g、19.76mmol、1.00当量)、及びTEA(10mL)のエタノール(40mL)溶液を60℃で1時間攪拌した。結果として得られた溶液を100mLの酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、黄色の油として4.5gの5-(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS: [M+H]⁺ 428.23.

10

【0426】

ステップB

5-(5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン(4.5g、10.53mmol、1.00当量)、4-ヨードピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(20g、64.28mmol、8.00当量)、炭酸カリウム(15g、108.53mmol、10.00当量)、及びDMF(50mL)溶液を80℃で2日間攪拌した。結果として得られた溶液を200mLの酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテルで溶出するシリカゲルカラムに適用して、黄色の油として4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2g、31%)を得た。LCMS: [M+H]⁺ 611.15.

20

【0427】

ステップC

4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2g、3.27mmol、1.00当量)、ジオキサン/HCl(5mL)、及びジオキサン(45mL)溶液を25℃で6時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテルで溶出して、黄色の油として1gの5-[5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。LCMS: [M+H]⁺ 511.28.

30

【0428】

ステップD

5-[5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]-4-(トリフルオロメチル)-2-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン(1g、1.96mmol、1.00当量)、2-クロロ酢酸tert-ブチル(450mg、2.99mmol、3.00当量)、DIPEA(5mL)、及びジクロロメタン(10mL)溶液を25℃で一晩攪拌した。残渣を、H₂O/CH₃CNで溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として2-[4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸tert-ブチル(540mg、44%)を得た。LCMS: [M+H]⁺ 625.20.

40

50

【0429】

ステップE

2-[4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸tert-ブチル(540mg、0.86mmol、1.00当量)及びジオキサン/HC l(8mL)溶液を25℃で一晩攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O/CH₃CNで溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として200mg(53%)の2-[4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-イル]塩酸塩を得た。LCMS:[M+H]⁺ 439.31.

10

【0430】

ステップF

5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリジン-4-イル]ペンタン酸(Beijing Dragon Rui Trading Companyから購入した試薬、976mg、3.99mmol、1.00当量)、DIPEA(1.55g、11.99mmol、3.00当量)、HATU(1.82g、4.79mmol、1.20当量)、N-(6-アミノヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(864mg、3.99mmol、1.00当量)のDMF(15mL)溶液を25℃で一晩攪拌した。その後、50mLの水を添加して反応物をクエンチした。固体を濾過により収集して、白色の固体として1.5g(85%)のN-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリジン-4-イル]ペンタンアミド]ヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。LCMS:[M+H]⁺ 443.26.

20

【0431】

ステップG

N-(6-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリジン-4-イル]ペンタンアミド]ヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(800mg、1.81mmol、1.00当量)の塩化水素/ジオキサン(20mL)溶液を25℃で一晩攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、灰色の粗油として600mg(88%)の5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリジン-4-イル]-N-(6-アミノヘキシル)ペンタンアミド塩酸塩を得た。LCMS:[M+H]⁺ 343.21.

30

【0432】

ステップH

2-[4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-イル]塩酸塩(175mg、0.40mmol、1.00当量)、DIPEA(258mg、2.00mmol、5.00当量)、HATU(228mg、0.60mmol、1.50当量)、5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリジン-4-イル]-N-(6-アミノヘキシル)ペンタンアミド塩酸塩(228mg、0.60mmol、1.50当量)のDMF(3mL)溶液を25℃で4時間攪拌した。粗生成物を、H₂O/CH₃CNで溶出するC18逆相クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソ-ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾリジン-4-イル]-N-(6-[2-[4-([2-[6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド]ヘキシル)ペンタンア

40

50

ミド (118.3 mg、39%) を得た。LCMS: $[M+H]^+$ 763.35.

【0433】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.52 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81–7.68 (m, 2H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.45–6.39 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.91 (d, $J=6.1$ Hz, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.17–4.08 (m, 1H), 3.14–2.96 (m, 5H), 2.91 (s, 2H), 2.82 (dd, $J=12.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.73–2.63 (m, 2H), 2.58 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J=11.8, 9.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.11–1.90 (m, 4H), 1.76–1.54 (m, 3H), 1.57–1.20 (m, 13H).

10

【0434】

実施例化合物の IC_{50} データを以下の表 A-1 に提供する (「+」は $0.1 \mu\text{M}$ 未満であり、「++」は $0.1 \mu\text{M}$ 以上 $1 \mu\text{M}$ 未満であり、「+++」は $1 \mu\text{M}$ 以上である)。

20

30

40

50

【表 16 - 1】

表A-1. 実施例化合物の IC₅₀データ

実施例番号	IC ₅₀
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10A	++
10B	+
11	+
12	+
13A	++
13B	+
14A	+++
14B	+
15A	++
15B	+
16	+
17A	++
17B	+
18A	++
18B	+
19A	++
19B	+
20A	+
20B	+
21	++
22A	++
22B	+
23	++

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

2 4	+
2 5	+
2 6 A	+++
2 6 B	+
2 6 C	+++
2 6 D	++
2 7	+
2 8	+
2 9	+
3 0	+
3 1 A	+
3 1 B	++
3 2	+
3 3 A	+
3 3 B	+
3 4 A	+
3 4 B	+
3 5 A	+++
3 5 B	+
3 6 A	+
3 6 B	+
3 7 A	+++
3 7 B	+
3 8 A	+
3 8 B	+
3 9 A	+
3 9 B	+
4 0 A	+
4 0 B	+
4 1	+
4 2	+
4 3	+
4 4	+

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 3】

4 5	+
4 6 A	++
4 6 B	+
4 7 A	++
4 7 B	+
4 8 A	+
4 8 B	+
4 9 A	++
4 9 B	+
5 0 A	++
5 0 B	+
5 1 A	++
5 1 B	+
5 2 A	++
5 2 B	+
5 3	+
5 4	+
5 5 A	+++
5 5 B	+
5 6 A	+++
5 6 B	+
5 7	+
5 8	+
5 9	+
6 0	+
6 1	+
6 2	+
6 3	+
6 4 A	+
6 4 B	+
6 5	+
6 6	+
6 7	+
6 8	+
6 9	+

10

20

30

40

【0 4 3 5】

実施例 B . ヒト肺癌モデル N C I - H 1 3 7 3 における腫瘍成長に対する P A R P 7 阻害剤の効果

図 1 は、P A R P 7 阻害剤が、ヒト肺癌モデル N C I - H 1 3 7 3 における腫瘍成長を有意に軽減させることを例証する。この試験では、腫瘍成長させるために C B - 1 7 S C I D マウスの右側腹部に N C I - H 1 3 7 3 細胞を皮下接種した。腫瘍接種の 6 日後、 $105 \sim 160 \text{ mm}^3$ の範囲の腫瘍サイズ（平均腫瘍サイズ 132 mm^3 ）を有する 20 匹のマウスを選択し、層別無作為化を使用してそれらの腫瘍体積に基づいて各群 10 匹のマウスの 2 つの群に割り当てた。処理を無作為化翌日（無作為化日を 0 日目と定義する）

50

から開始し、マウスを、ビヒクル（50% Labrasol）、実施例57の化合物で処理した（100mg/kgを28日間にわたって1日1回経口投与）。腫瘍サイズを処理期間にわたって週3回測定した。全試験を28日目に終了した。

【0436】

平均腫瘍体積及びSEMをプロットした（図1）。処理群をビヒクル対照と比較したボンフェローニ事後試験と組み合わせた双方向ANOVAを使用して計算した統計的有意性をアスタリスクで示している。

【0437】

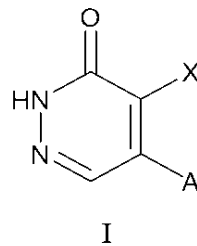
本明細書に記載の修正に加えて、本発明の様々な修正は、前述の記述から当業者に明らかになるであろう。かかる修正は、添付の特許請求の範囲内に入るようにも意図されている。

10

本発明には、次の態様が含まれる。

【項1】 式Iの化合物であって、

【化1】



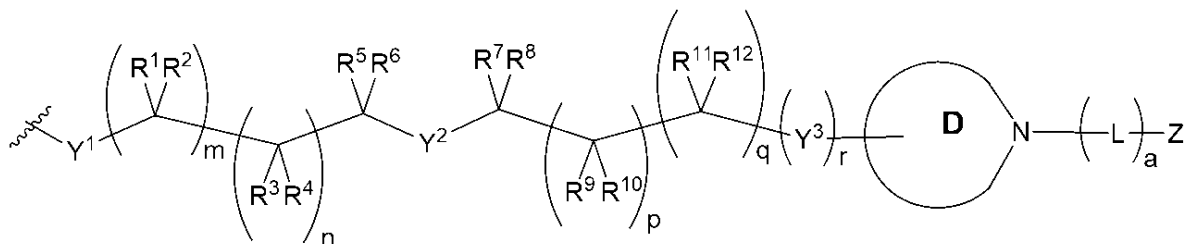
20

式中、

Xが、Cl、Br、F、CH₃、CF₃、CF₂H、CN、OCH₃、エチル、シクロプロピル、SCH₃、またはイソプロピルであり、

Aが、(A-1)の式を有する基であり、

【化2】



(A-1)

30

Y¹、Y²、及びY³が各々独立して、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)NR^Y、S(=O)₂NR^Y、またはNR^YC(=O)NR^Yから選択され、式中、各R^Yが独立して、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄ハロアルキルであり、

40

Lが、C₁₋₃アルキレン、O、S、NR^Y、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NR^Y、S(=O)、S(=O)NR^Y、またはNR^YC(=O)NR^Yであり、

Zが、H、Cy^Z、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)

50

${}_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ であり、ここで、 Z の前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、前記 C_{2-6} アルキニル、及び前記 C_{1-6} ハロアルキルが各々、 Cy^Z 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換され、

Cy^Z が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって各々任意に置換される、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、及び前記 C_{2-6} アルキニルが、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

環Dが、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換される単環式または多環式4～10員ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、及び前記 C_{2-6} アルキニルが各々、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$

10

20

30

40

50

50

R^3 と R^5 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

10

R^7 と R^9 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

20

R^9 と R^{11} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換される、 C_{5-10} シクロアルキル環または5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

30

R^5 と R^7 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、かつ Y^2 と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される5～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

40

R^1 と R^3 が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^3 と R^5 が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^7 と R^9 が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^9 と R^{11} が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に二重結合を形成するか、または

R^9 と R^{10} と R^{11} と R^{12} が一緒にあって、それらが結合している炭素原子間に三重結合を形成し、

50

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、前記 R^a 、前記 R^b 、前記 R^c 、前記 R^d 、前記 R^{a1} 、前記 R^{b1} 、前記 R^{c1} 、前記 R^{d1} 、前記 R^{a2} 、前記 R^{b2} 、前記 R^{c2} 、前記 R^{d2} 、前記 R^{a3} 、前記 R^{b3} 、前記 R^{c3} 、及び前記 R^{d3} の前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、前記 C_{2-6} アルキニル、前記 C_{6-10} アリール、前記 C_{3-7} シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、前記 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、前記5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるか、または

10

20

R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

30

R^{c1} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

40

R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R^{c3} と R^{d3} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、CN、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ア

50

ルキニル、 CN 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{1-6} ハロアルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、前記 C_{2-6} アルキニル、前記 C_{6-10} アリール、前記 C_{3-7} シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、前記 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、前記5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

各 R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、及び R^{e7} が独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、及び CN から選択され、

a が、0または1であり、

m が、0または1であり、

n が、0または1であり、

p が、0または1であり、

q が、0または1であり、

r が、0または1であり、

いずれの前述のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基も、 O 、 N 、及び S から独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を含み、

いずれの前述のヘテロシクロアルキル基の1個以上の環形成 C 原子または N 原子も、1または2個のオキソ(=O)基によって任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項2] X が、 CF_3 、 Br 、または Cl である、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項3] X が、 CF_3 である、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項4] Y^1 が、 NR^Y または O である、項1～3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項5] Y^1 が、 NR^Y である、項1～3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項6] Y^1 が、 NH である、項1～3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項7] Y^1 が、 O である、項1～3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項8] Y^2 が、 O 、 NR^Y 、または $C(=O)NR^Y$ である、項1～7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項9] Y^2 が、 O 、 NH 、 NCH_3 、または $C(=O)NH$ である、項1～7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項10] Y^2 が、 O または NR^Y である、項1～7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 1〕 Y^2 が、O、NH、または NCH_3 である、項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 2〕 Y^2 が、O である、項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 3〕 Y^3 が、 $C(=O)NR^Y$ である、項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 4〕 Y^3 が、 $C(=O)NCH_2$ である、項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 5〕 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキルが、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換される、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 1 6〕 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキルが、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換される、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔項 1 7〕 R^1 が、H または C_{1-6} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-6} アルキルが、 OR^{a3} 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ で任意に置換される、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 8〕 R^1 が、H または C_{1-6} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-6} アルキルが、 OR^{a3} で任意に置換される、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 1 9〕 R^1 が、H、メチル、メトキシメチル、 CH_2OH 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、または $CH_2NHC(O)CH_3$ である、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 2 0〕 R^1 が、H、メチル、またはメトキシメチルである、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 2 1〕 R^1 が、メチルである、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 2 2〕 R^1 が、H である、項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 2 3〕 R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任

10

20

30

40

50

意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成する、項1～14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項24] R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されるアゼチジン環を形成する、項1～14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[項25] R^1 と Y^1 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^1 を形成する原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成する、項1～14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項26] R^2 が、Hである、項1～24のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項27] R^5 が、Hまたは C_{1-6} アルキルである、項1～25のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

[項28] R^5 が、メチルである、項1～25のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項29] R^5 が、Hである、項1～25のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項30] R^6 が、Hである、項1～29のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項31] R^7 が、Hまたは C_{1-6} アルキルである、項1～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項32] R^7 が、 CH_2 である、項1～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[項33] R^7 が、Hである、項1～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項34] R^8 が、Hである、項1～33のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項35] Y^1 の R^Y が、Hである、項1～34のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項36] Y^2 の R^Y が、Hまたは C_{1-4} アルキルである、項1～35のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項37] Y^2 の R^Y が、Hまたはメチルである、項1～35のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[項38] Y^3 の R^Y が、Hまたは C_{1-4} アルキルである、項1～38のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項39] Y^3 の R^Y が、H、メチル、またはエチルである、項1～38のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項40] Y^3 の R^Y が、 CH_2 である、項1～38のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項41] R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)$

50

R^{b3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成する、項1～40のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項42] R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で各々任意に置換されるオキソピロリジン環またはピロリジン環を形成する、項1～40のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項43] R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、オキソピロリジン環を形成する、項1～40のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項44] R^7 と Y^3 の R^Y 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつ Y^3 を形成する原子と一緒にあって、かつ存在する場合、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} によって置換される炭素原子と一緒にあって、オキソピペリジン環を形成する、項1～40のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項45] 環Dが、ハロ、 OR^{a2} 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意に置換される単環式または多環式4～6員ヘテロシクロアルキル基である、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項46] 環Dが、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンである、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項47] 環Dが、ハロ、 OR^{a2} 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意に置換される単環式4～6員ヘテロシクロアルキル基である、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項48] 環Dが、 OR^{a2} で任意に置換されるアゼチジン環またはピペリジン環である、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項49] 環Dが、 OH 、 F 、 $C(O)NH_2$ 、または CN から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されるピペリジン環である、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項50] 環Dが、 OH で任意に置換されるピペリジン環である、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項51] 環Dが、ピペリジン環である、項1～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項52] Z が、 Cy^Z である、項1～51のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[項53] Cy^Z が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル

10

20

30

40

50

、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって任意に置換される5～6員ヘテロアリール基であり、ここで、前記アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、及び前記 C_{2-6} アルキニルが、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

〔項54〕 Cy^Z が、ハロ、 CN 、メチル、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される5員または6員ヘテロアリール基である、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項55〕 Cy^Z が、ハロ、 CN 、メチル、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される6員ヘテロアリール基である、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

〔項56〕 Cy^Z が、ハロ、 CN 、または C_{1-3} ハロアルキルで置換される6員ヘテロアリール基である、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項57〕 Cy^Z が、ハロ、 CN 、または C_{1-3} ハロアルキルで置換されるピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、またはチアゾリル基である、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項58〕 Cy^Z が、 CF_3 で置換されるピリミジニルである、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

〔項59〕 Cy^Z が、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-フルオロピリミジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、5-クロロピラジン-2-イル、5-ブロモピリミジン-2-イル、5-シアノピリミジン-2-イル、5-シアノチアゾール-2-イル、5-シアノピラジン-2-イル、5-メチルピリミジン-2-イルから選択される、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項60〕 Cy^Z が、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル、5-シアノピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル、及び5-ブロモピリミジン-2-イルから選択される、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

〔項61〕 Cy^Z が、5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルである、項1～52のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項62〕 m が、1である、項1～61のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項63〕 n が、0である、項1～62のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

〔項 6 4〕 p が、0 である、項 1～6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 6 5〕 q が、0 である、項 1～6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

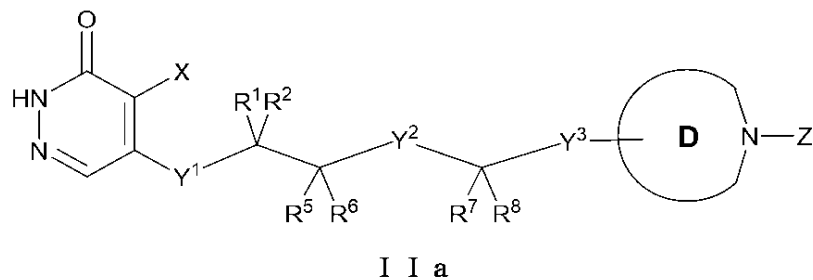
〔項 6 6〕 r が、1 である、項 1～6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 6 7〕 a が、0 である、項 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項 6 8〕 X が CF_3 であり、 Y^1 が NR^Y であり、 Y^2 が O であり、 Y^3 が $C(=O)NR^Y$ であり、 R^1 がメチルであり、 R^2 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が H であり、 R^7 が CH_2 であり、 R^8 が H であり、環 D が OH で置換されるピペリジンであり、 Z が Cy^Z であり、ここで、 Cy^Z が CF_3 で置換されるピリミジニルである、項 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

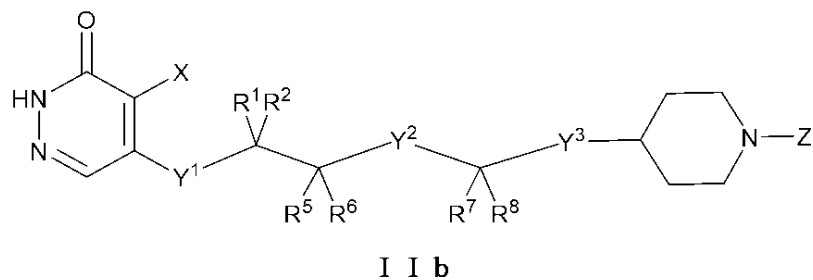
〔項 6 9〕 式 IIa を有する、項 1～6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、
〔化 3〕



20

またはその薬学的に許容される塩。

〔項 7 0〕 式 IIb を有する、項 1～6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、
〔化 4〕



30

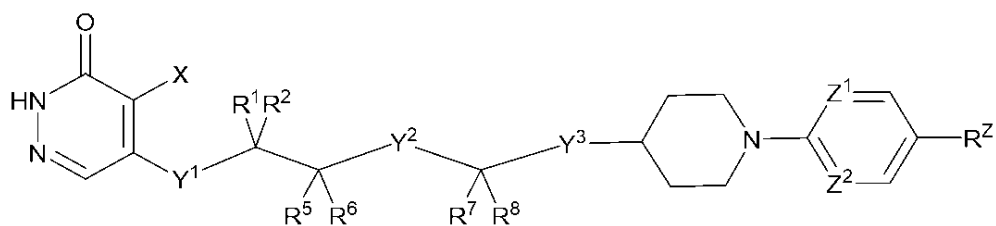
またはその薬学的に許容される塩。

〔項 7 1〕 式 IIc を有し、

40

50

【化 5】



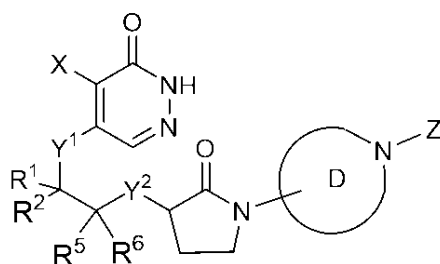
I I c

10

式中、 Z^1 及び Z^2 が各々独立して、N及びCHから選択され、 R^Z が、ハロ、CN、または C_{1-3} ハロアルキルである、項1～68のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔項72〕 式I I dを有する、項1～68のいずれか1項に記載の化合物、

【化 6】



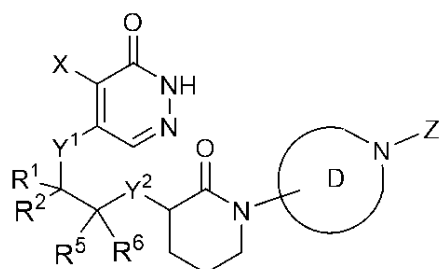
I I d

20

またはその薬学的に許容される塩。

〔項73〕 式I I eを有する、項1～68のいずれか1項に記載の化合物、

【化 7】



I I e

30

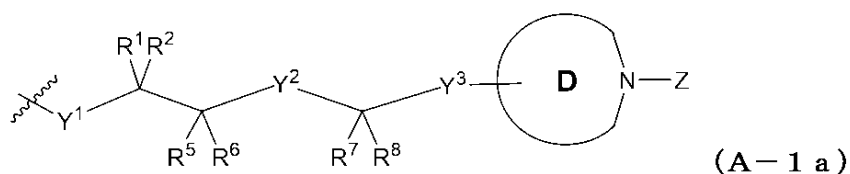
またはその薬学的に許容される塩。

〔項74〕 Xが、Cl、Br、または CF_3 であり、

Aが、(A-1a)の式を有する基であり、

40

【化 8】



Y^1 、 Y^2 、及び Y^3 が各々独立して、O、 NR^Y 、 $C(=O)$ 、及び $C(=O)NR^Y$ から選択され、式中、各 R^Y が独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、
Zが、 Cy^Z であり、

Cy^Z が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって任意に置換される5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、及び前記 C_{2-6} アルキニルが、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

環Dが、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換される単環式または多環式4～10員ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、前記 C_{2-6} アルケニル、及び前記 C_{2-6} アルキニルが各々、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換され、

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が各々独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C$

(O) R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択され、ここで、前記R¹、前記R²、前記R⁵、前記R⁶、前記R⁷、及び前記R⁸の前記C₁₋₆アルキル、前記C₂₋₆アルケニル、前記C₂₋₆アルキニル、前記C₁₋₆ハロアルキル、前記C₆₋₁₀アリール、前記C₃₋₇シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、前記C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、前記5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルが各々、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されるか、または

10

R¹とY¹のR^Y基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつY¹を形成する原子と一緒にあって、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、または

20

R⁷とY³のR^Y基が、それらが結合している原子と一緒にあって、かつY³を形成する原子と一緒にあって、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})R^{b3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

30

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、及びR^{d3}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₀アリール、C₃₋₇シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択され、ここで、前記R^a、前記R^b、前記R^c、前記R^d、前記R^{a1}、前記R^{b1}、前記R^{c1}、前記R^{d1}、前記R^{a2}、前記R^{b2}、前記R^{c2}、前記R^{d2}、前記R^{a3}、前記R^{b3}、前記R^{c3}、及び前記R^{d3}の前記C₁₋₆アルキル、前記C₂₋₆アルケニル、前記C₂₋₆アルキニル、前記C₆₋₁₀アリール、前記C₃₋₇シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C₆₋₁₀ア

40

50

リール-C₁₋₄アルキル、前記C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、前記5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルが、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、OC(O)R^{b7}、OC(O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c3}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、及びS(O)₂NR^{c7}R^{d7}から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

10

R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}、及びR^{d7}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₀アリール、C₃₋₇シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択され、ここで、前記C₁₋₆アルキル、前記C₁₋₆ハロアルキル、前記C₂₋₆アルケニル、前記C₂₋₆アルキニル、前記C₆₋₁₀アリール、前記C₃₋₇シクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、前記C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、前記5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、及び前記4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルが各々、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、及びC₁₋₆ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換され、

20

各R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、及びR^{e7}が独立して、H、C₁₋₄アルキル、及びCNから選択され、

いずれの前述のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基も、O、N、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を含み、

いずれの前述のヘテロシクロアルキル基の1個以上の環形成C原子またはN原子も、1または2個のオキソ(=O)基によって任意に置換される、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[項75] (S)-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(S)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(S)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(S)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

40

((S)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド、

(S)-N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)アセトアミド、

(S)-N-エチル-2-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロポキシ)-N-(1-(5-(トリフル

50

オロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド、
 (S)-N-メチル-2-(1-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-
 ジヒドロピリダジン-4-イル) アゼチジン-2-イル) メトキシ)-N-(1-(5-
 (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド、
 (S)-2-(3-メトキシ-2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 6-
 ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ)-N-メチル-N-(1-(5-
 (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミ
 ド、
 5-((S)-1-((S)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-
 2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イルオキシ) プロパン-
 2-イルアミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 5-((S)-1-((R)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-
 2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イルオキシ) プロパン-
 2-イルアミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 4-クロロ-5-((S)-1-(2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イルオキシ) プロ
 パン-2-イルアミノ) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 4-ブロモ-5-((2S)-1-(2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオ
 ロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ
) プロパン-2-イル) アミノ) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 5-(((S)-1-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロ
 パン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 5-(((S)-1-(((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロ
 パン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 6-(4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-(6-オキソ-5-(トリフ
 ルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリ
 ジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、
 6-(4-((S)-2-オキソ-3-((S)-2-(6-オキソ-5-(トリフ
 ルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリ
 ジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、
 5-(((S)-1-(((S)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル) ピリミジン
 -2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロ
 パン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル) ピリミジン
 -2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロ
 パン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 5-(((S)-1-(((R)-1-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル) ピ
 ペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル
) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2H) -オン、
 6-(4-((S)-3-((S)-3-メトキシ-2-(6-オキソ-5-(トリ
 フルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) -2-
 オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、
 6-(4-((R)-3-((S)-3-メトキシ-2-(6-オキソ-5-(トリ
 フルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) -2-
 オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、
 5-(((S)-1-メトキシ-3-(((S)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリ
 フルオロメチル) ピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル
) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3

10

20

30

40

50

5 - (((R) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((2S) - 1 - ((1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

(S) - 2 - (2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) - N - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド、

5 - (((2S) - 1 - (メチル (2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

6 - (4 - (2 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) プロポキシ) ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

N - ((3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) アセトアミド、及び

N - ((3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) アセトアミドから選択される、項1に記載の化合物、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

[項76] (S) - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - [1, 4' - ビペリジン] - 2 - オン、
(R) - 3 - ((S) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) - [1, 4' - ビペリジン] - 2 - オン、

5 - (((S) - 1 - (((S) - 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

(R) - 6 - (4 - (2 - オキソ - 3 - (2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

ル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

(S) - 6 - (4 - (2-オキソ-3 - (2 - ((6-オキソ-5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) エトキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - (((3 S, 4 R) - 4-メチル-2-オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((3 R, 4 S) - 4-メチル-2-オキソ-1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

10

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3 R, 4 R) - 3-フルオロ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3 S, 4 S) - 3-フルオロ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

20

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3 S, 4 R) - 3-フルオロ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - ((3 R, 4 S) - 3-フルオロ-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

6 - ((R) - 3, 3-ジフルオロ-4 - ((R) - 2-オキソ-3 - ((S) - 2 - ((6-オキソ-5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

30

6 - ((S) - 3, 3-ジフルオロ-4 - ((R) - 2-オキソ-3 - ((S) - 2 - ((6-オキソ-5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチノニトリル、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5-クロロピラジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

40

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 2-オキソ-1 - ((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

5 - (((S) - 1 - (((R) - 1 - (1 - (5-メチルピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3 (2 H) - オン、

50

2 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 3 - メトキシ - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル、

6 - (4 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - メトキシプロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

6 - (4 - ((R) - 3 - ((S) - 2 - ((5 - ブロモ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - メトキシプロポキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((S) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

4 - ブロモ - 5 - (((S) - 1 - メトキシ - 3 - (((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

((S) - N - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ) プロパンアミド、

5 - (((S) - 1 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - ((R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ((S) - 1 - ((3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン、

5 - (((S) - 1 - ((R) - 1 - ((3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ

10

20

30

40

50

ピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

5-(((2S)-1-((1-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル) オキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

N-((S)-3-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) -2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロピル) アセトアミド、

5-(((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-1-((R)-2-オキソ-1-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) オキシ) ブタン-2-イル) アミノ) -4-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3(2H)-オン、

4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、及び

4-((R)-2-オキソ-3-((S)-2-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) アミノ) プロポキシ) ピロリジン-1-イル) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボニトリルから選択される、項1に記載の化合物、

または前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

〔項77〕 項1～76のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

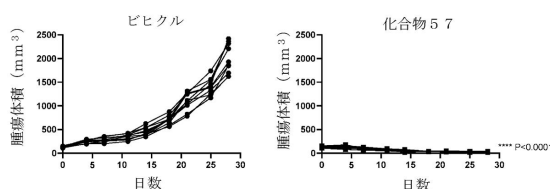
〔項78〕 PARP7の活性を阻害する方法であって、項1～76のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記PARP7と接触させることを含む、前記方法。

〔項79〕 治療を必要とする患者におけるがんを治療する方法であって、前記患者に、項1～76のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

〔項80〕 前記がんが、乳癌、中枢神経系癌、子宮内膜癌、腎臓癌、大腸癌、肺癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌(上気道消化管癌)、尿路癌、または結腸癌である、項79に記載の方法。

【図面】

【図1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

ク・ドライブ 3 5、スウィート 3 0 0

(72)発明者 バズビンダー, メリッサ マリー

アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパーク・ドライブ 3 5
、スウィート 3 0 0

(72)発明者 カンツ, ケビン ウェイン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパーク・ドライブ 3 5
、スウィート 3 0 0

審査官 中村 政彦

(56)参考文献 特許第 6 9 4 2 8 9 6 (J P, B 2)

特許第 7 5 1 8 0 4 9 (J P, B 2)

特表 2 0 1 1 - 5 0 3 1 6 6 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 0 3 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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