

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7553450号
(P7553450)

(45)発行日 令和6年9月18日(2024.9.18)

(24)登録日 令和6年9月9日(2024.9.9)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 4
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
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
		請求項の数 21 (全125頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2021-537781(P2021-537781)	(73)特許権者	515252802
(86)(22)出願日	令和1年12月27日(2019.12.27)		フォーマ セラピューティクス、インコ
(65)公表番号	特表2022-516469(P2022-516469		ーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(43)公表日	令和4年2月28日(2022.2.28)		4 7 2, ウォータータウン, ノース
(86)国際出願番号	PCT/US2019/068648		ビーコン ストリート 3 0 0, スイート
(87)国際公開番号	WO2020/139988		5 0 1
(87)国際公開日	令和2年7月2日(2020.7.2)	(74)代理人	100079108
審査請求日	令和4年12月14日(2022.12.14)		弁理士 稲葉 良幸
(31)優先権主張番号	62/785,733	(74)代理人	100109346
(32)優先日	平成30年12月28日(2018.12.28)		弁理士 大貫 敏史
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100117189
			弁理士 江口 昭彦
		(74)代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦
		最終頁に続く	

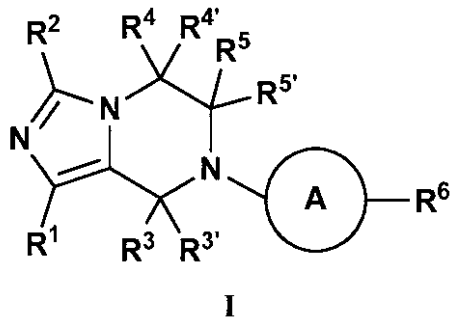
(54)【発明の名称】 ユビキチン特異的プロテアーゼ 1 を阻害するための組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 7 1】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
環 A が、フェニルまたは 1 ～ 3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであり、環 A の
各フェニルまたはヘテロアリールが、任意にハロゲン、−C₁−C₆アルキル、−OR、−
OC(O)R′、−NR₂、−NRC(O)R′、−NRS(O)₂R′、−CN、−NQ、
−SR、−C(O)R′、−C(O)OR、−C(O)NR₂、−S(O)₂R′、および
S(O)₂NR₂からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、

R^1 が、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^1 の各アリールまたはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^{1a} で置換され、各 R^{1a} が独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^2 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^2 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールで置換され、

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、

または(R^3 および $R^{3'}$)もしくは(R^4 および $R^{4'}$)もしくは(R^5 および $R^{5'}$)の各々が、それらが結合する原子と組み合わせて、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル環、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル環を形成することができ、

R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^6 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^{6a} で置換され、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘ

テロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

各Rが独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン $-C_6-C_{10}$ アリール、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、

Rの各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^a で置換されるか、

または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成することができ、

各 R^a が独立して、ハロゲン、 $-O$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-NH$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_6 アルキル)₂、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり、

R^a の各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に $-C_1-C_6$ アルキルまたは1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルで置換され、各 R' が独立して、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、フェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールであり、各フェニルまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{1a} が、 $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルである、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

R^{1a} が、イソプロピルまたは $-OCHF_2$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 が、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルであり、 R^2 の各アルキルまたはシクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲンで置換される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ がそれぞれ独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^6 の各アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^6 が、酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリールであり、 R^6 の前記ヘテロアリールが、0、1、または2個の R^{6a} で置換される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

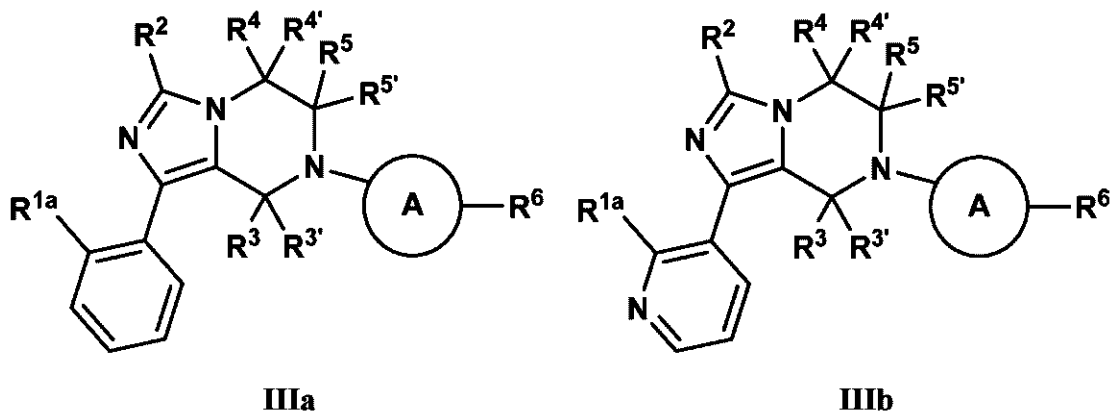
【請求項9】

各Rが独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され、Rの各アルキルが、0、1、2、3、または4個の R^a で置換される、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、式IIIaもしくはIIIbのものであるか、

【化72】

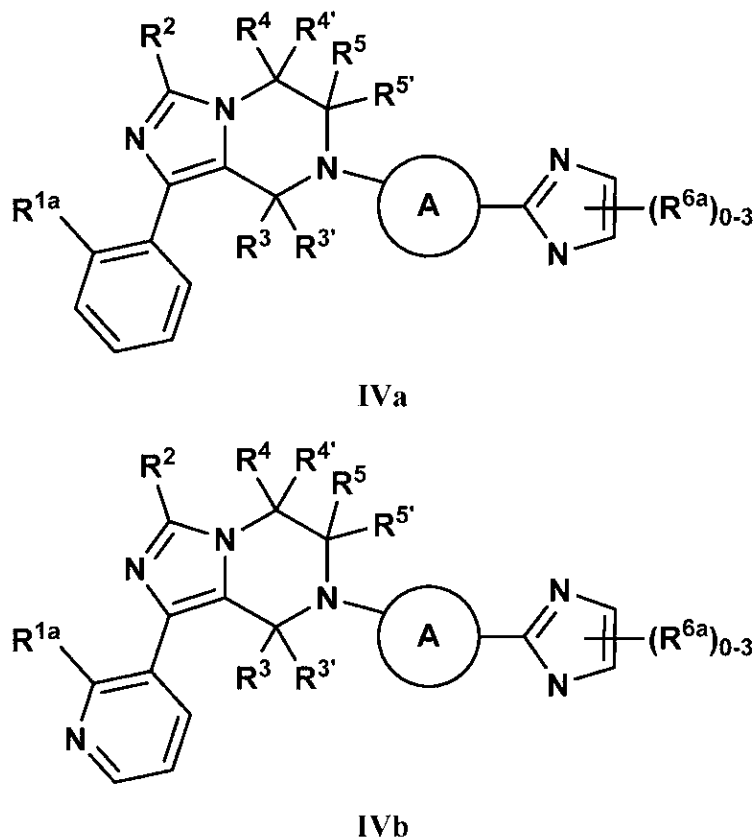


またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、式IVaもしくは式IVbのものであるか、

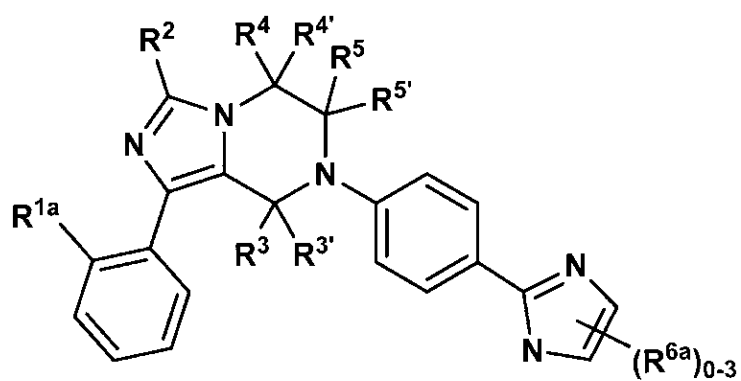
【化73】



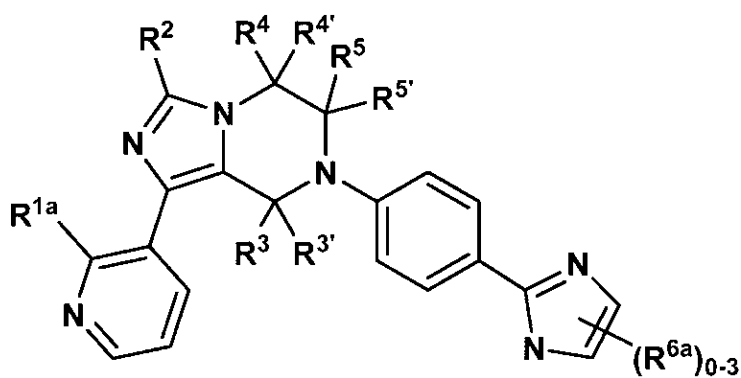
またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

前記化合物が、式 V a もしくは式 V b のものであるか、
【化 7 4】



Va



Vb

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

10

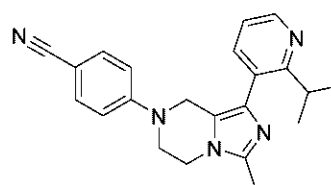
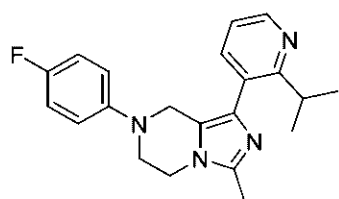
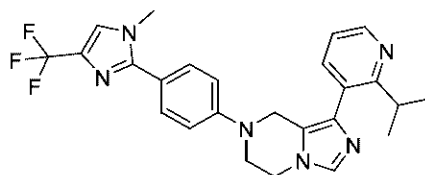
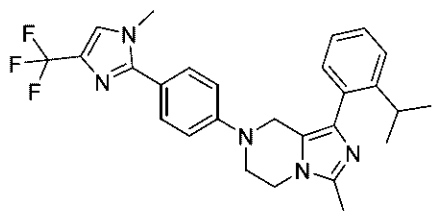
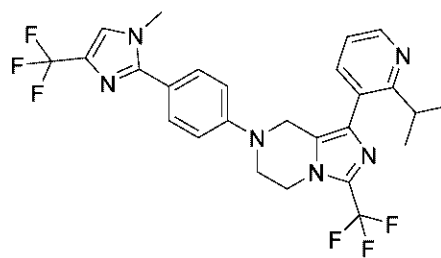
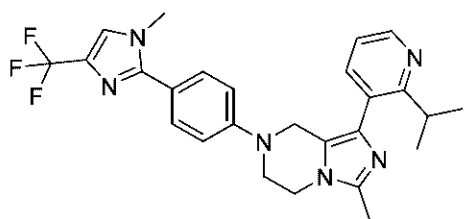
20

30

40

50

【表 1 - 1】



10

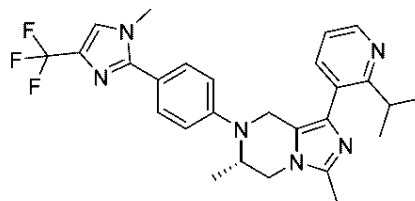
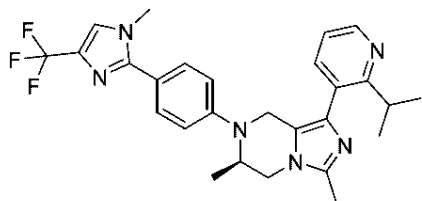
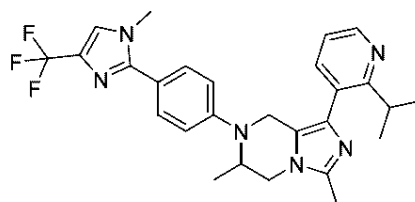
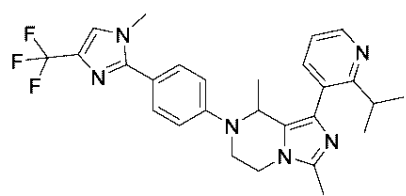
20

30

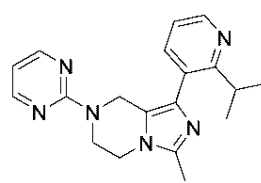
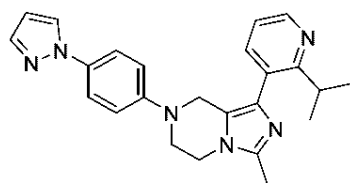
40

50

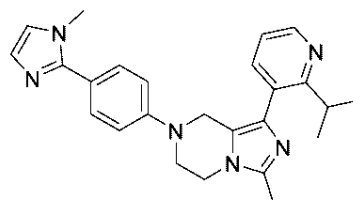
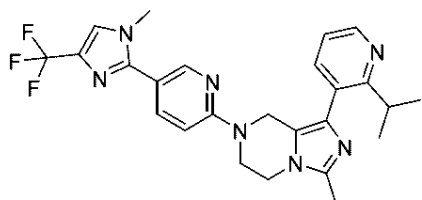
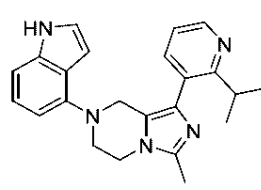
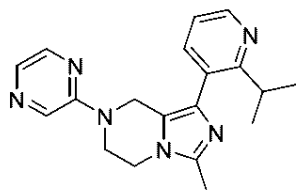
【表 1 - 2】



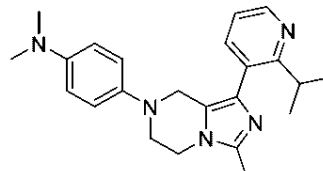
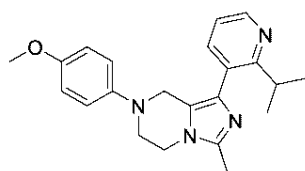
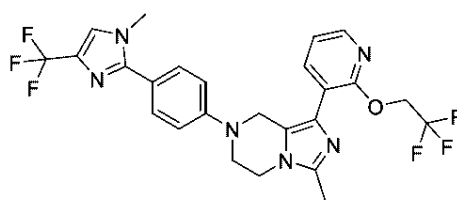
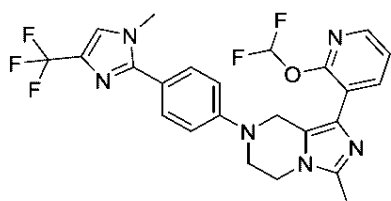
10



20



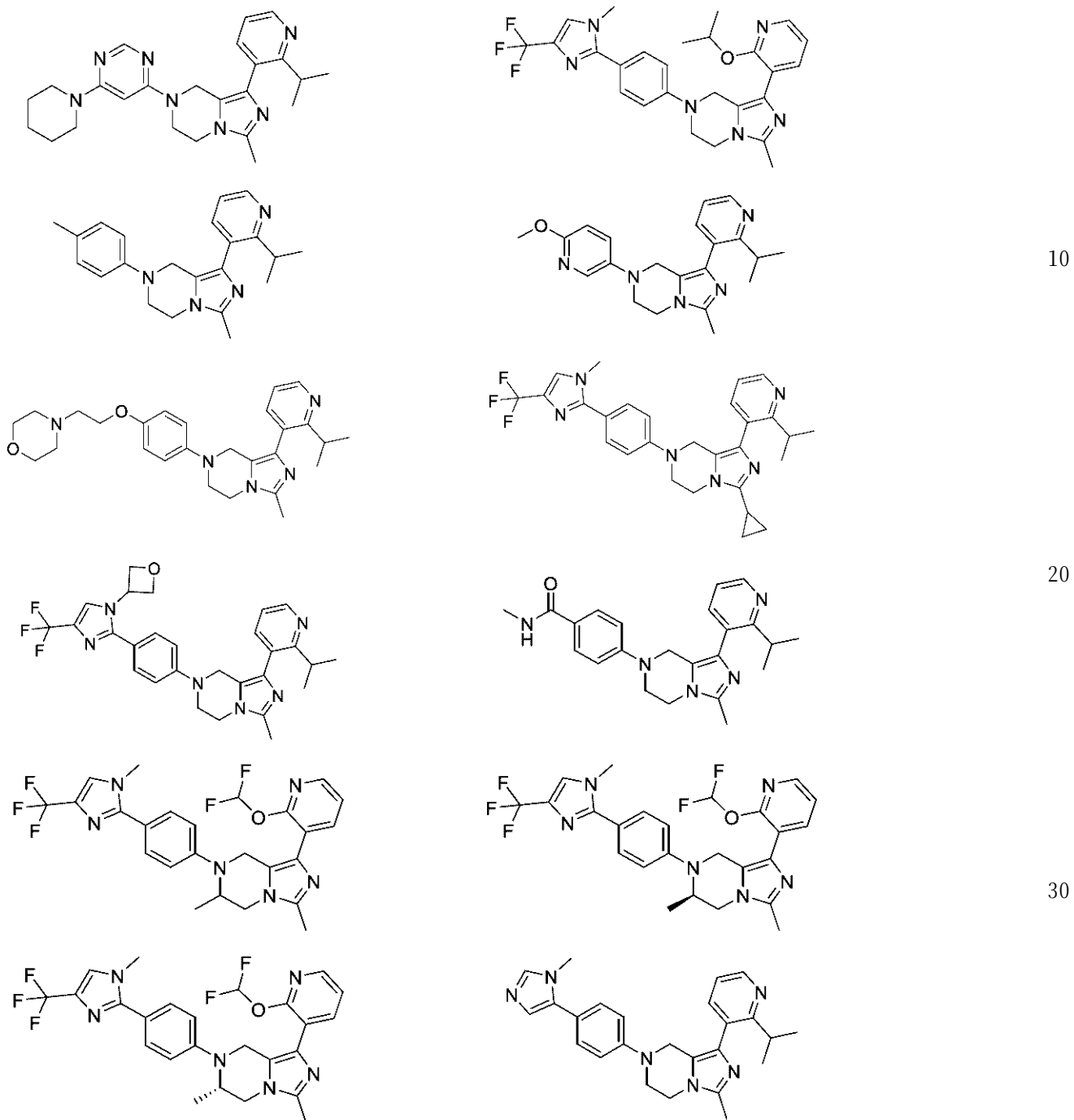
30



40

50

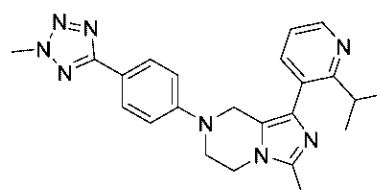
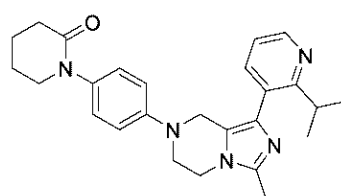
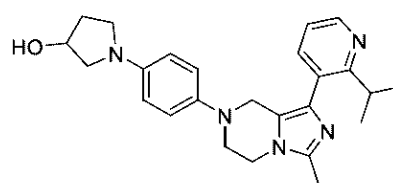
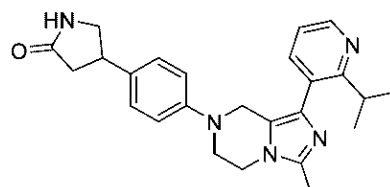
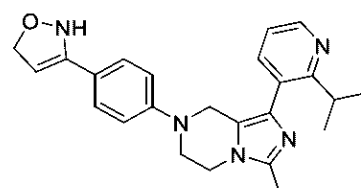
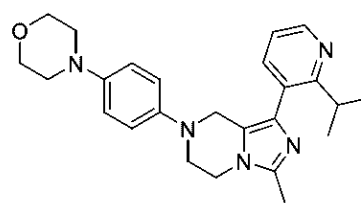
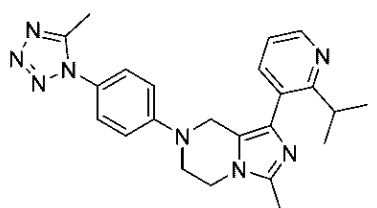
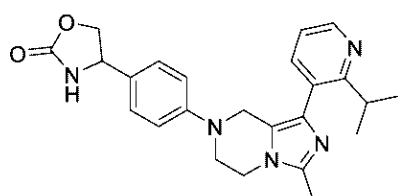
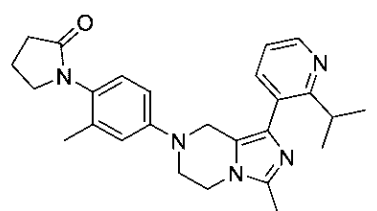
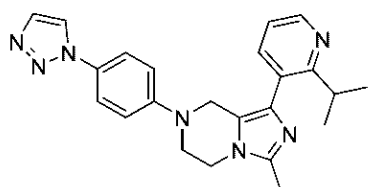
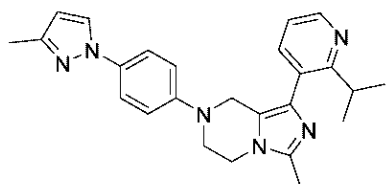
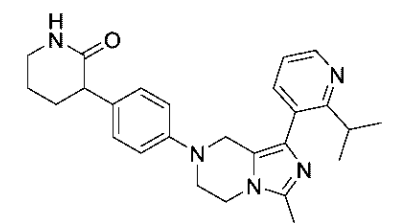
【表 1 - 3】



40

50

【表 1 - 4】



10

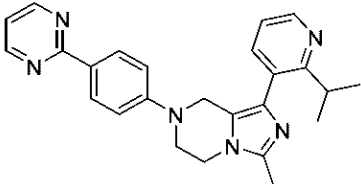
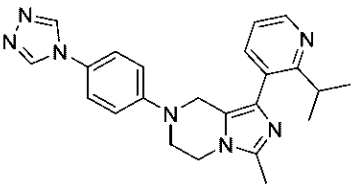
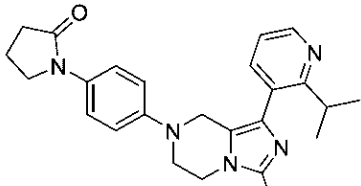
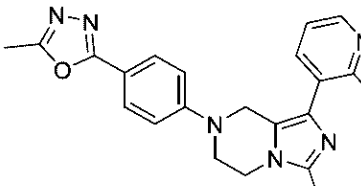
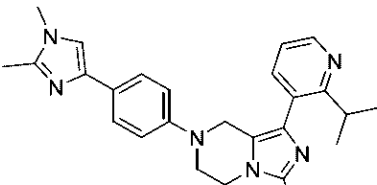
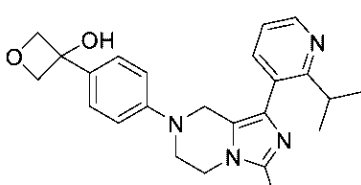
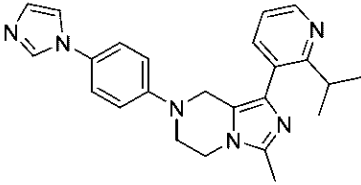
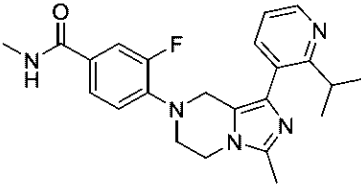
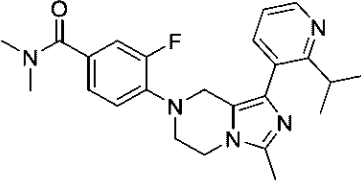
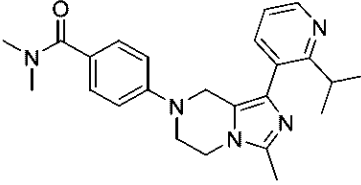
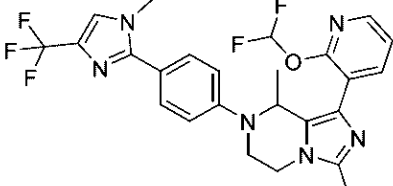
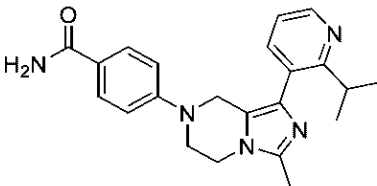
20

30

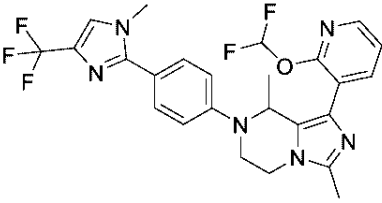
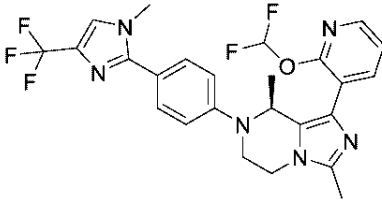
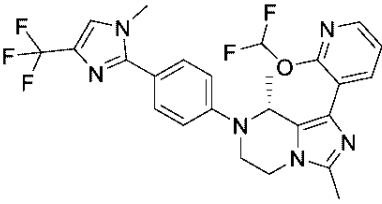
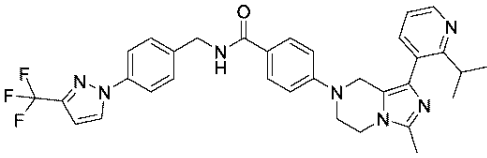
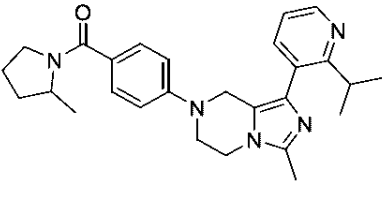
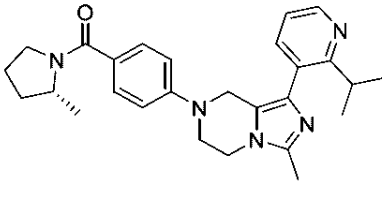
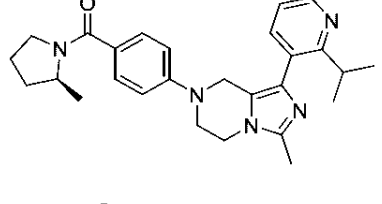
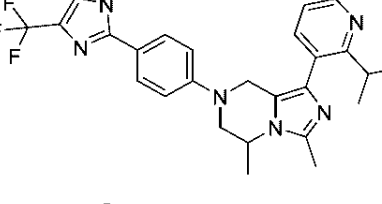
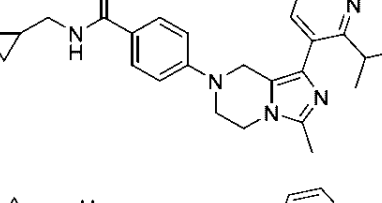
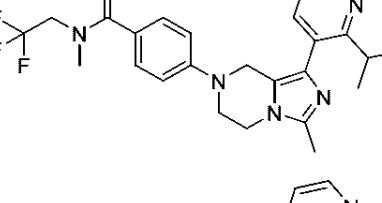
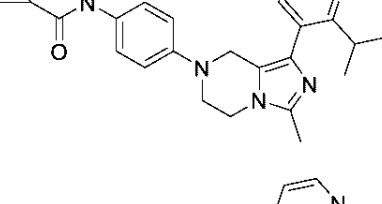
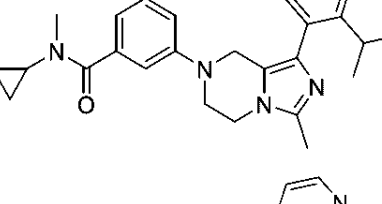
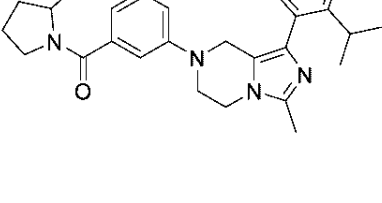
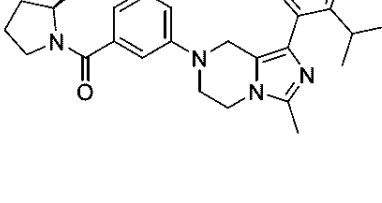
40

50

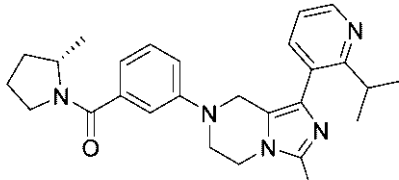
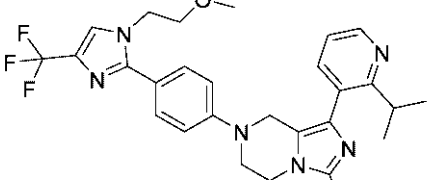
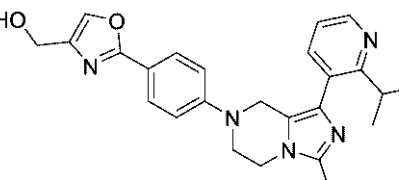
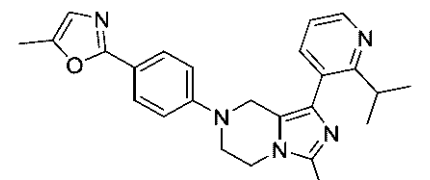
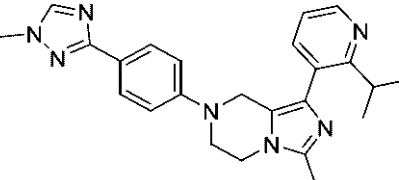
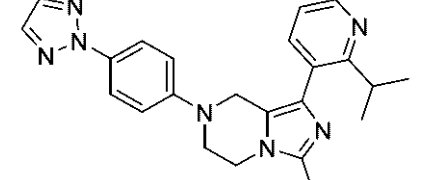
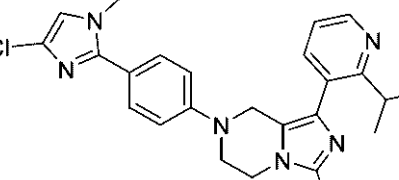
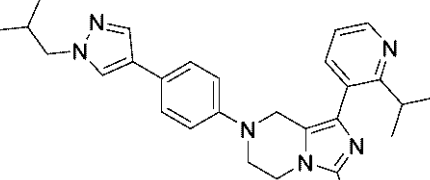
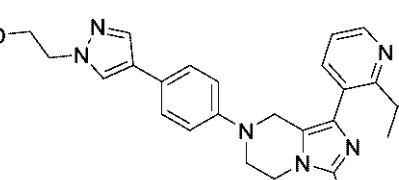
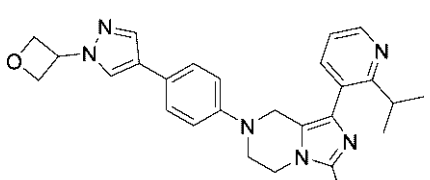
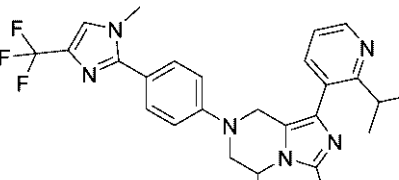
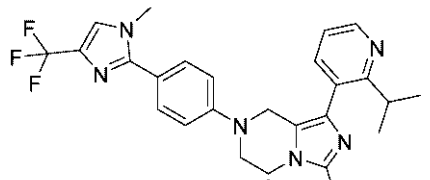
【表 1 - 5】

		
		10
		
		20
		
		30
		40

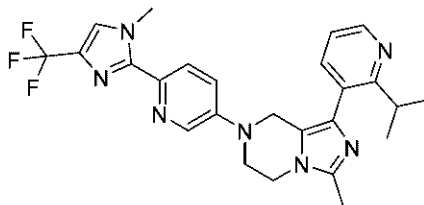
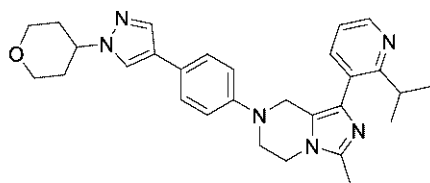
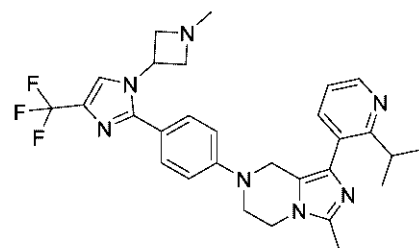
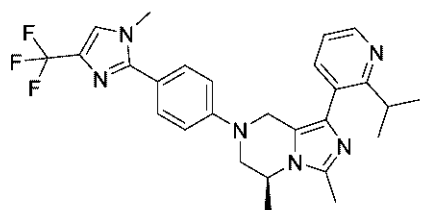
【表 1 - 6】

		
		10
		
		20
		
		30
		40

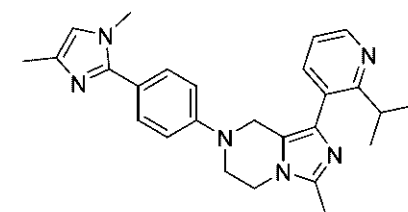
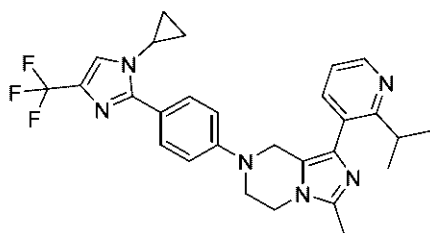
【表 1 - 7】

		10
		
		
		
		
		20
		30
		40
		50

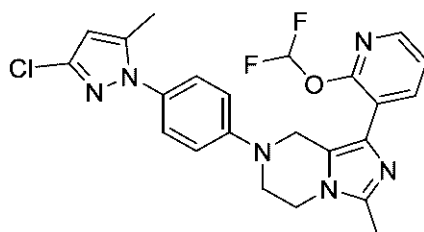
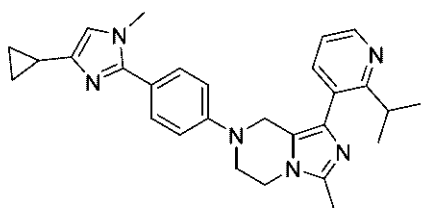
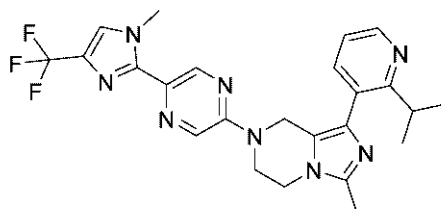
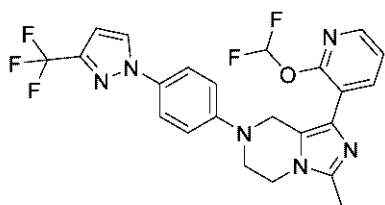
【表 1 - 8】



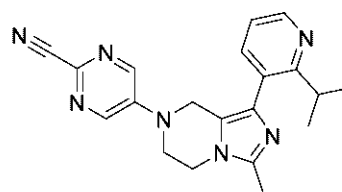
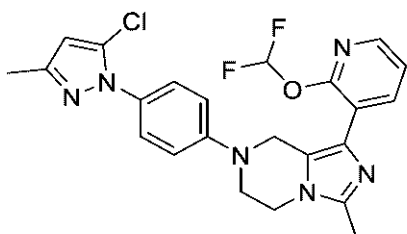
10



20



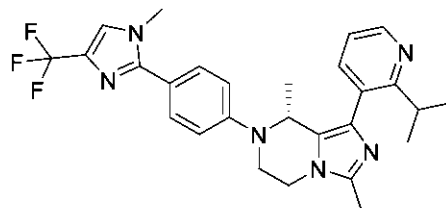
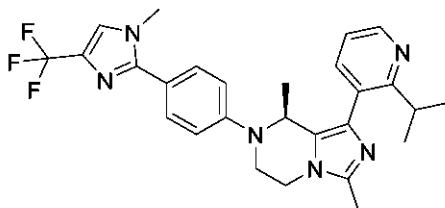
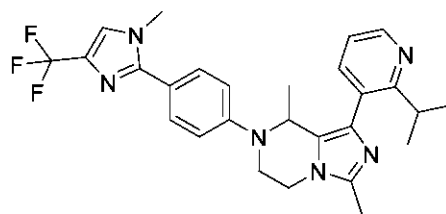
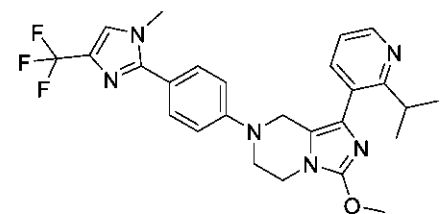
30



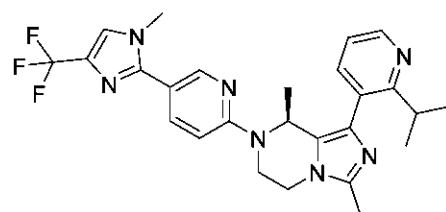
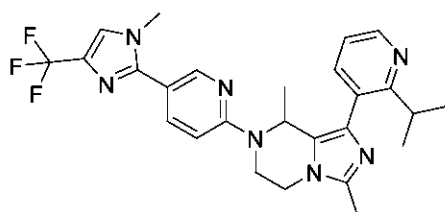
40

50

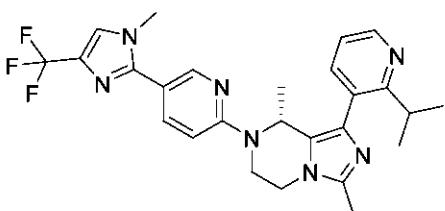
【表 1 - 9】



10



20



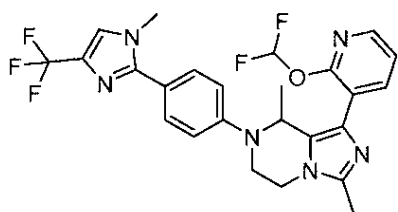
から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

前記化合物が、以下のものであるか、

【化 7 5】

30



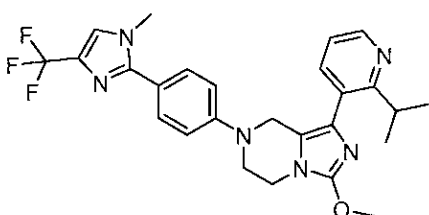
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、以下のものであるか、

【化 7 6】

40

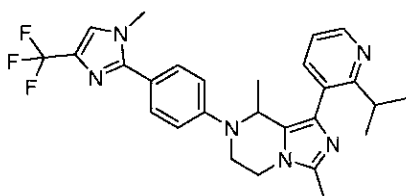


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

50

前記化合物が、以下のものであるか、
【化 7 7】

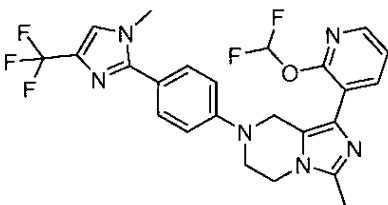


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の化合物。

10

【請求項 1 7】

前記化合物が、以下のものであるか、
【化 7 8】



20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

医薬としての使用のための組成物であって、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩とを含む、組成物。

【請求項 2 0】

USP 1 に関連する疾患または障害を治療する方法における使用のための組成物であって、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩とを含む、組成物。

30

【請求項 2 1】

前記組成物ががんを治療するためのものであることを特徴とする、請求項 1 9 または 2 0 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2018年12月28日に出願された米国仮出願第62／785，733号に対する優先権を主張し、その全体内容が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0 0 0 2】

本開示は、ユビキチン特異的プロテアーゼ 1 を阻害するための新規化学組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

ユビキチン化は、基質からユビキチンを脱共役することによって様々な細胞プロセスを制御する脱ユビキチン化酵素（DUB）のファミリーが関与する可逆プロセスである。DUBは、およそ100のヒト遺伝子によってコードされ、6つのファミリーに分類され、最大のファミリーは、ユビキチン特異的プロテアーゼ（USP）である。ユビキチン特異的プロテアーゼ 1（USP 1）は、DUBのUSPサブファミリーのシステインイソペプチダーゼである。USP 1は、がんに関連する異なるプロセスに関与する様々な細胞標的

50

を脱ユビキチン化する。

【0004】

特に、USP1は、ID1およびCHEK1の安定化を介して、膠芽腫における腫瘍幹細胞の維持および放射線耐性を促進することが知られている。さらに、USP1は、塩基性ヘリックスループヘリックス（bHLH）転写因子に拮抗するDNA結合阻害剤（ID）の脱ユビキチン化および安定化を通じて、細胞の増殖および分化を制御する役割を果たすことが知られている。U2OS細胞におけるUSP1のshRNAノックダウンは、IDタンパク質を介して細胞周期停止を誘導し、143Bヒト骨肉腫異種移植片におけるUSP1のshRNAノックダウンは、腫瘍増殖結果を阻害する。したがって、USP1の阻害は、USP1の調節に関連した疾患および障害の治療に有用である。

10

【発明の概要】

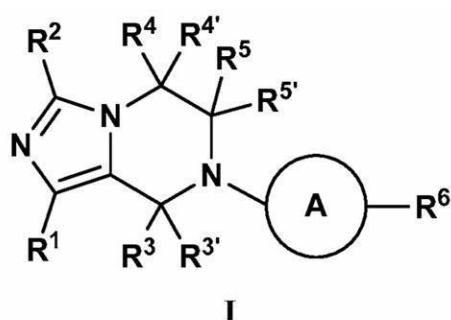
【0005】

本開示は、USP1を阻害するために有用な技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、とりわけ、USP1に関連する特定の疾患および障害を治療するために有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、とりわけ、がんの治療に有用である。

【0006】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物

【化1】



20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

30

環Aが、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、

環Aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

R¹が、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、

40

R¹の各アリールまたはヘテロアリールが、任意に1つ以上のR^{1a}で置換され、

各R^{1a}が独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、

R²が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-N$

50

$RS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^2 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールで置換され、

R^3 、 R^3' 、 R^4 、 R^4' 、 R^5 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、

または(R^3 および R^3')もしくは(R^4 および R^4')もしくは(R^5 および R^5')の各々が、それらが結合する原子と組み合わせて、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル環、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル環を形成することができ、

R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^6 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^{6a} で置換され、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

各 R が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン、 $-C_6-C_{10}$ アリール、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、

R の各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^a で置換されるか、

または2個の R 基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する

10

20

30

40

50

5～6員ヘテロシクリルを形成することができ、
各R^aが独立して、ハロゲン、-O(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-C₃-C₆シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり、

R^aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に-C₁-C₆アルキルまたは1つ以上のハロゲンで置換される-C₁-C₆アルキルで置換され、
各R[']が独立して、-C₁-C₆アルキル、-C₂-C₆アルケニル、-C₂-C₆アルキニル、-C₃-C₁₂シクロアルキル、-C₄-C₁₂シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、-C₆-C₁₀アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

いくつかの実施形態では、本開示は、USP1阻害剤である式Iの化合物を提供する。
いくつかの実施形態では、USP1阻害剤は、実施例1の生化学的アッセイにおいて1μM以下のIC₅₀値を有する式Iの化合物である。いくつかの実施形態では、USP1阻害剤は、実施例1の生化学的アッセイにおいて10μM以下のIC₅₀値を有する式Iの化合物である。いくつかの実施形態では、USP1阻害剤は、実施例1の生化学的アッセイにおいて25μM以下のIC₅₀値を有する式Iの化合物である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

USP1阻害および関連する障害

ユビキチン化は、基質からユビキチンを脱共役することによって様々な細胞プロセスを制御する脱ユビキチン化酵素(DUB)のファミリーが関与する可逆プロセスである。DUBおよびそれらの基質タンパク質は、がんにおいてしばしば脱調節され、特定のDUBファミリーメンバーを標的とすることは、腫瘍微小環境の腫瘍成長、生存、分化、および維持に関与する他の主要なタンパク質の活性のユビキチン化およびその後の発がん性基質の分解の増強による抗腫瘍活性をもたらすことを示唆する。

【0009】

ユビキチン特異的プロテアーゼ1(USP1)は、DUBのUSPサブファミリーのシステインイソペプチダーゼである。完全長ヒトUSP1は、Cys90、His593、およびAsp751からなる触媒三残基を含む785個のアミノ酸からなる。USP1は、例えばPCNA(増殖細胞核抗原)およびFANCD2(ファンコニ貧血群相補基D2)を含む、がんに関連する異なるプロセスに関与する様々な細胞標的を脱ユビキチン化し、これらの両方は、DNA損傷応答(DDR)経路に関与する。これらのDNA損傷応答(DDR)経路は、シスプラチン、マイトマイシンC、ジエポキシブタン、電離放射線、および紫外線などのDNA架橋剤によって誘導されるDNA損傷の修復に不可欠である。

【0010】

USP1欠損マウス由来のマウス胚線維芽細胞(MEF)におけるインビボ研究は、クロマチン中のUb-PCNAおよびUb-FANCD2のレベルの増加を示し、FANCD2病巣アセンブリの障害を示し、相同組換え修復における欠陥を示す。ニフトリ細胞(DT40)におけるUSP1遺伝子の破壊は、DNAクロスリンカー過敏症をもたらすことが示されている。さらに、siRNAによるヒト細胞株におけるUSP1の枯渇は、損傷乗り越え合成に特化したDNAポリメラーゼの動員の増加に伴って、Ub-PCNAレベルの上昇をもたらす。

【0011】

DDR経路におけるタンパク質動態を調節することに加えて、USP1は、ID1およびCHEK1の安定化を介して神経膠芽腫における腫瘍幹細胞の維持および放射線耐性を

10

20

30

40

50

促進し、塩基性ヘリックスループヘリックス（bHLH）転写因子に拮抗するDNA結合（ID）の脱ユビキチン化および安定化阻害剤を通じて増殖および分化を調節する役割を果たす。U2OS細胞におけるUSP1のshRNAノックダウンは、IDタンパク質を介して細胞周期停止を誘導し、143bヒト骨肉腫異種移植片におけるUSP1のshRNAノックダウンは、腫瘍増殖結果を阻害する。

【0012】

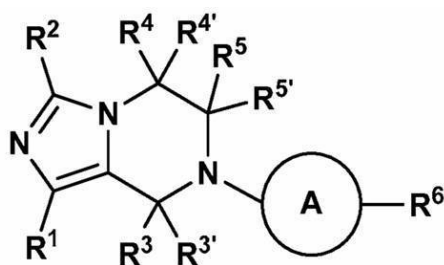
したがって、本開示は、USP1阻害剤として作用する特定の化合物および／または組成物、ならびにそれに関連する技術を提供する。

【0013】

化合物

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物

【化2】



I

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^6 が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環Aが、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、環Aの各アリールまたはヘテロアリールが、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

R^1 が、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^1 の各アリールまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換され、

各 R^{1a} が独立して、 $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルであり、

R^2 の各アルキルが、任意に1つ以上のハロゲンで置換され、

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ がそれぞれ独立して、 $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、 R^6 の各アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換され、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテ

口原子を有する 3 ～ 14 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に 1 つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

各 R が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン- $-C_6-C_{10}$ アリール、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R の各アルキル、アリール、またはシクロアルキルが、0、1、2、3、または 4 個の R^a で置換されるか、

または 2 個の R 基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成することができ、

各 R^a が独立して、ハロゲン、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

R^a の各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルで置換され、

各 R' が独立して、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0015】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環 A が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、またはインドリルであり、

環 A の各フェニルが、任意にフルオロおよびメチルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、

R^1 が、フェニルまたはピリジルであり、

R^1 の各フェニルまたはピリジルが、0、1、2、3、または 4 個の R^{1a} で置換され、各 R^{1a} が独立して、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、またはイソプロピルであり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-OCH_3$ 、メチル、またはシクロプロピルであり、

R^2 の各メチルが、任意に 1 つ以上のフルオロで置換され、

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ がそれぞれ独立して、 $-H$ またはメチルからなる群から選択され、

R^6 が、 $-H$ 、フルオロ、 $-OR$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR_2$ 、メチル、ジヒドロイソキサゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、およびオキセタニルからなる群から選択されるヘテロシクリル、またはイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、およびオキサジアゾリルからなる群から選択されるヘテロアリールであり、

R^6 の各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または 4 個の R^{6a} で置換され、

各 R^{6a} が独立して、クロロ、オキソ、 $-OH$ 、メチル、エチル、イソブチル、シクロプロピル、アゼチジニル、オキセタニル、またはテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R^{6a} の各メチル、エチル、またはアゼチジニルが、任意に 1 つ以上のフルオロ、メチル、 $-OCH_3$ 、または $-OH$ で置換され、

各 R が独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2$ -フェニル、またはシクロプロピルからなる群から選択され、

R の各メチル、エチル、またはフェニルが、0、1、2、3、または 4 個の R^a で置換されるか、

または 2 個の R 基が、それらが結合する窒素と組み合わせて、任意にメチルで置換される、ピロリジンを形成することができ、

10

20

30

40

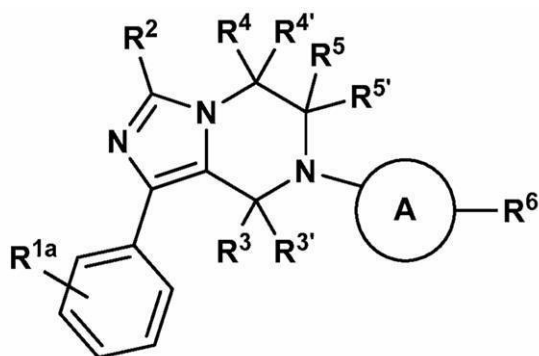
50

各 R^a が独立して、フルオロ、シクロプロピル、モルホリニル、またはピラゾリルであり、
 R^a の各ピラゾリルが、任意に $-CF_3$ で置換され、
 各 R' が、シクロプロピルである、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

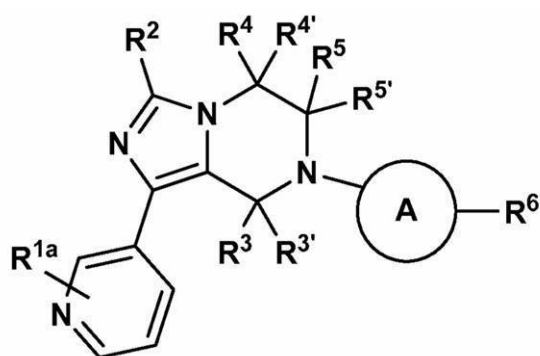
【0016】

いくつかの実施形態では、式 IIa または IIb の化合物、

【化3】



IIa



IIb

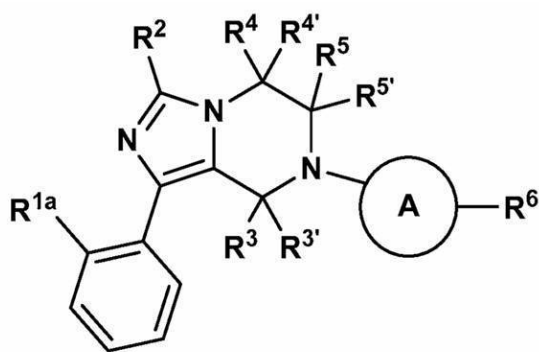
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、および R^6 が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

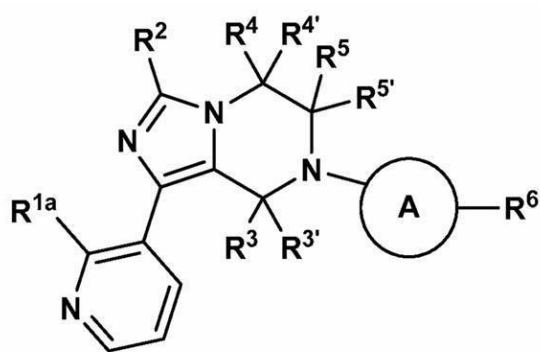
【0017】

いくつかの実施形態では、式 $IIIa$ または $IIIb$ の化合物、

【化4】



$IIIa$



$IIIb$

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、および R^6 が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0018】

いくつかの実施形態では、式 $IIIa-1$ または $IIIb-1$ の化合物、

10

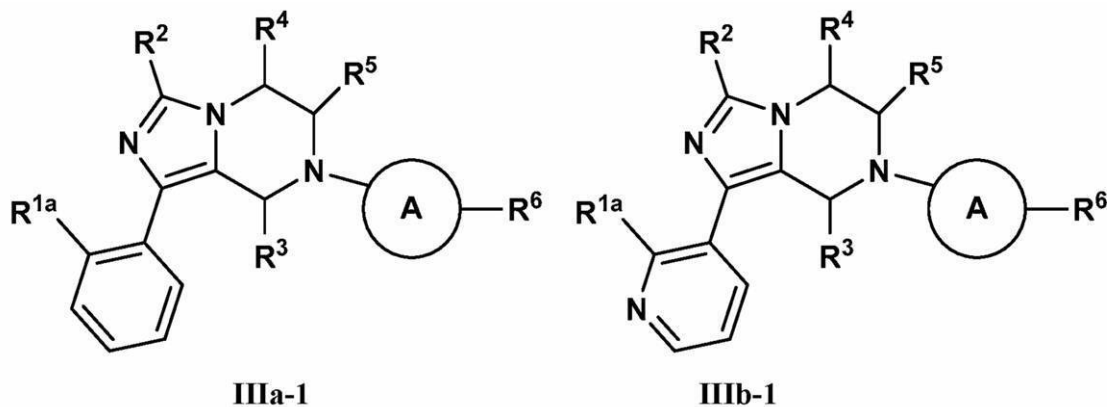
20

30

40

50

【化 5】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、
 式中、環 A、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0019】

いくつかの実施形態では、式 IIIa-1 もしくは IIIb-1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

20

環 A が、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～14 員ヘテロアリールであり、

環 A の各アリールまたはヘテロアリールが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換され、各 R^{1a} が独立して、 $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルであり、

R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^6 が、 $-OR$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～14 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～14 員ヘテロアリールであり、

30

R^6 の各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または 4 個の R^{6a} で置換され、

各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～14 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に 1 つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

40

各 R が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_0-C_6$ アルキレン- $-C_6-C_{10}$ アリールからなる群から選択され、

R の各アルキルまたはアリールが、0、1、2、3、または 4 個の R^a で置換されるか、または 2 個の R 基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリルを形成することができ、

各 R^a が独立して、ハロゲン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^a の各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換さ

50

れる $-C_1-C_6$ アルキルで置換され、

各 R' が独立して、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルである、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0020】

いくつかの実施形態では、式 III a-1 もしくは III b-1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環 A が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、

環 A の各フェニルが、任意に 1 つ以上のフルオロで置換され、

R^1 が、フェニルまたはピリジルであり、

R^1 の各フェニルまたはピリジルが、0、1、2、3、または 4 個の R^{1a} で置換され、各 R^{1a} が独立して、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、またはイソプロピルであり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-OCH_3$ 、メチル、またはシクロプロピルであり、

R^2 の各メチルが、任意に 1 つ以上のフルオロで置換され、

R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ およびメチルからなる群から選択され、

R^6 が、 $-OR$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、メチル、ジヒドロイソキサゾリル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択されるヘテロシクリル、またはイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、およびオキサジアゾリルからなる群から選択されるヘテロアリアルであり、

R^6 の各ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルが、0、1、2、3、または 4 個の R^{6a} で置換され、

各 R^{6a} が独立して、クロロ、オキソ、 $-OH$ 、メチル、エチル、イソブチル、シクロプロピル、アゼチジニル、オキセタニル、またはテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

R^{6a} の各メチル、エチル、またはアゼチジニルが、任意に 1 つ以上のフルオロ、メチル、 $-OMe$ 、または $-OH$ で置換され、

各 R が独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、イソプロピル、または $-CH_2$ -フェニルからなる群から選択され、

R の各メチル、エチル、またはフェニルが、0、1、2、3、または 4 個の R^a で置換されるか、

または 2 個の R 基が、それらが結合する窒素と組み合わせて、任意にメチルで置換される、ピロリジンを形成することができ、

各 R^a が独立して、フルオロ、モルホリニル、またはピラゾリルであり、

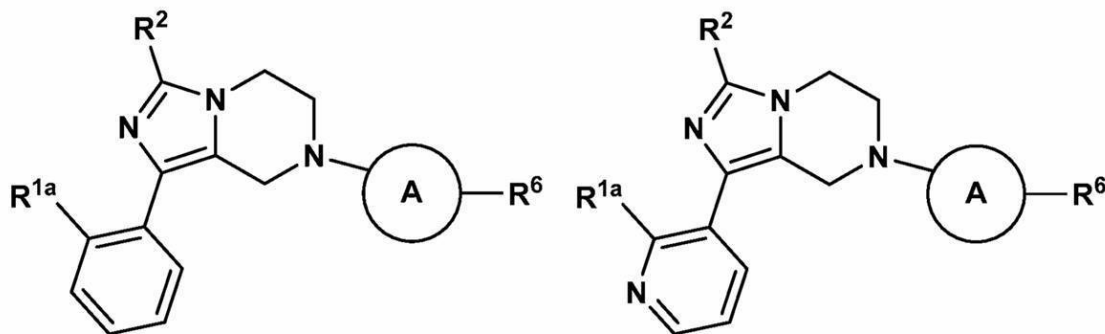
R^a の各ピラゾリルが、任意に $-CF_3$ で置換され、

各 R' が、シクロプロピルである、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0021】

いくつかの実施形態では、式 III a-2 または III b-2 の化合物、

【化 6】



IIIa-2

IIIb-2

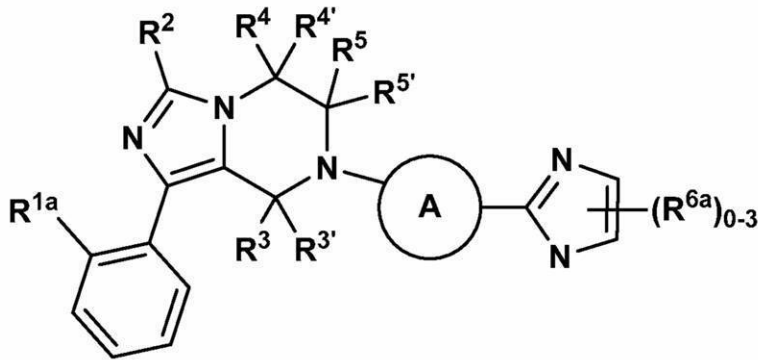
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A、 R^{1a} 、 R^2 、および R^6 が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0022】

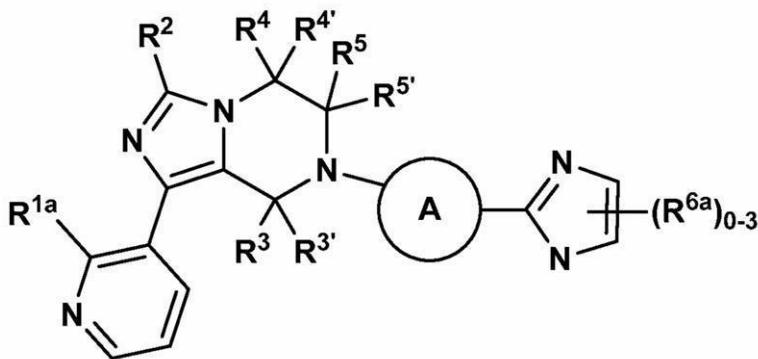
いくつかの実施形態では、式 IV a または IV b の化合物、

【化 7-1】



IVa

【化 7-2】



IVb

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、および R^{6a} が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0023】

いくつかの実施形態では、式 IV a-1 または IV b-1 の化合物、

10

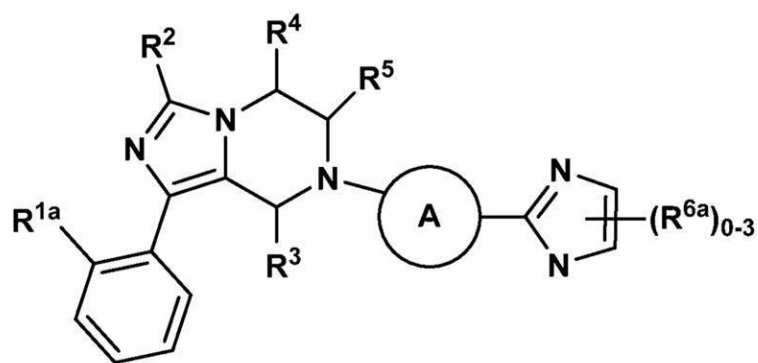
20

30

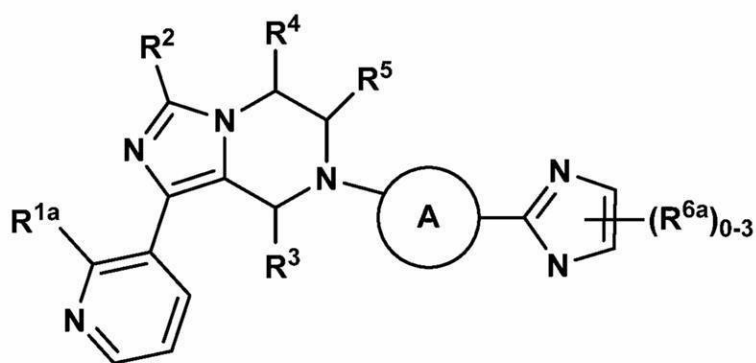
40

50

【化 8】



IVa-1



IVb-1

またはその薬学的に許容される塩であって、
 式中、環 A、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^{6a} が、上記で定義されたとおり
 であり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両
 方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0024】

いくつかの実施形態では、式 IVa-2 または IVb-2 の化合物、

10

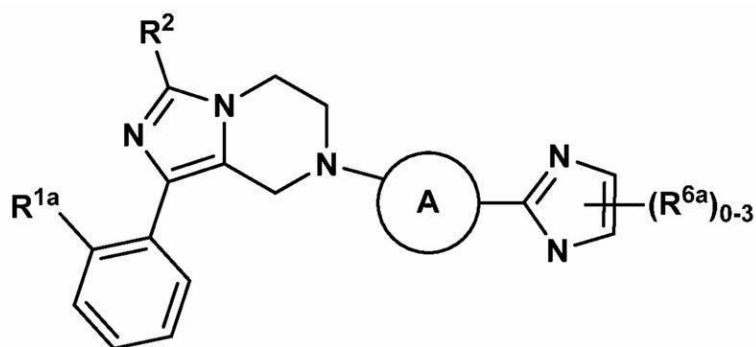
20

30

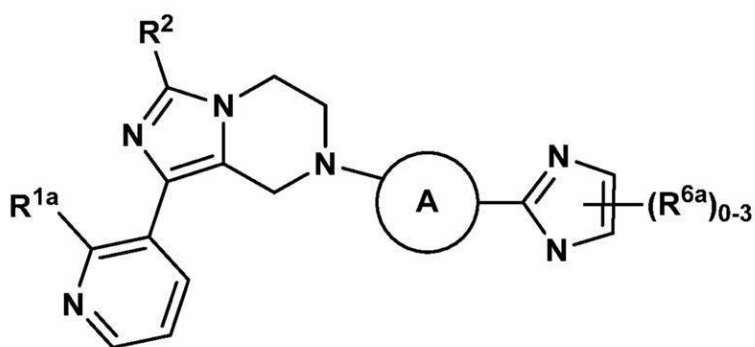
40

50

【化 9】



IVa-2



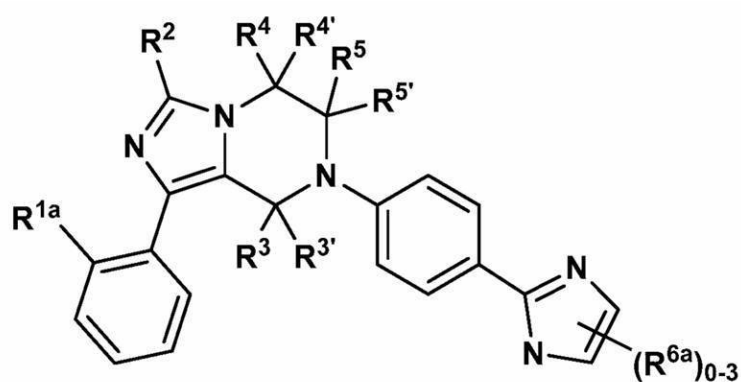
IVb-2

またはその薬学的に許容される塩であって、
 式中、環 A、 R^{1a} 、 R^2 、および R^{6a} が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0025】

いくつかの実施形態では、式 V a または V b の化合物、

【化 10-1】



Va

10

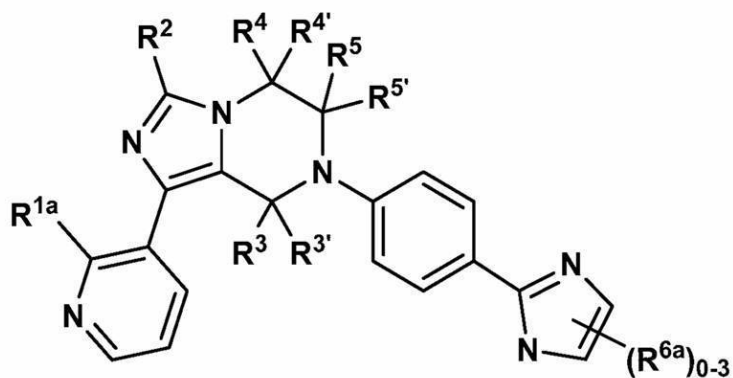
20

30

40

50

【化 10 - 2】



Vb

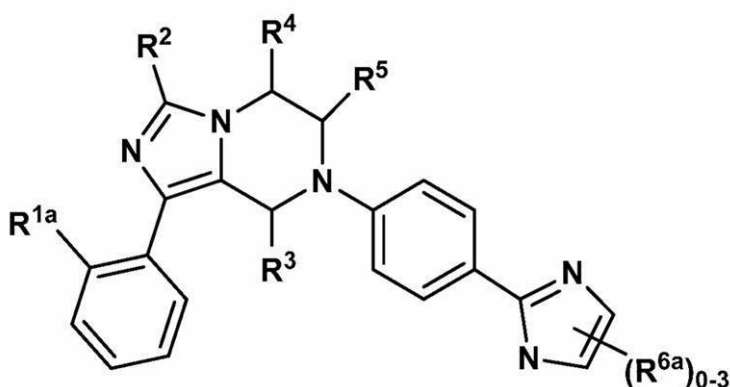
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^{6a} が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

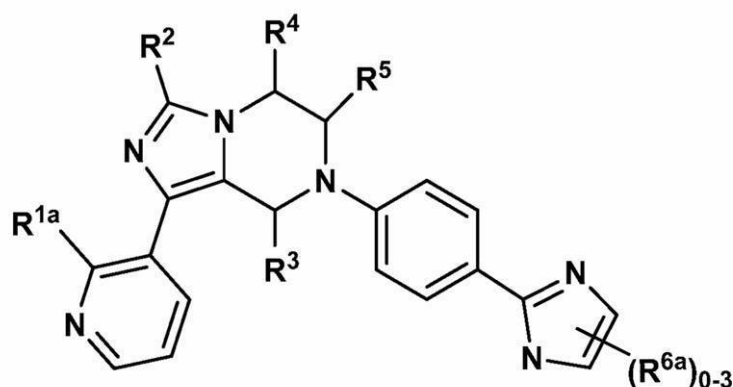
【0026】

いくつかの実施形態では、式 Va-1 または Vb-1 の化合物、

【化 11】



Va-1



Vb-1

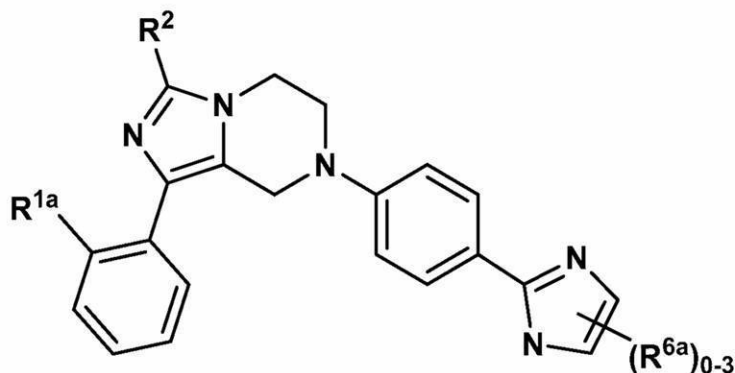
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^{6a} が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

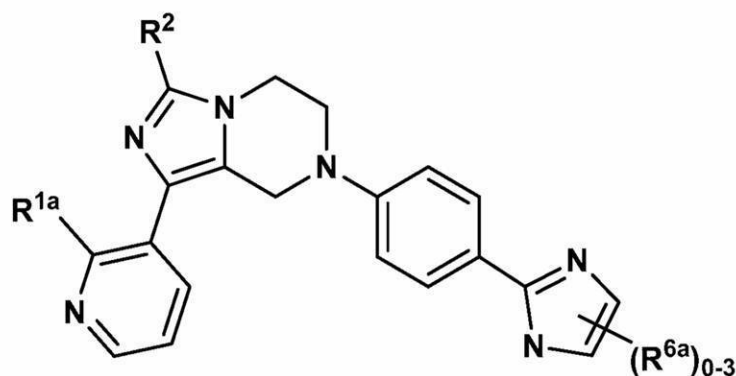
【0027】

いくつかの実施形態では、式 V a - 2 または V b - 2 の化合物、

【化12】



Va-2



Vb-2

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、R^{1a}、R²、およびR^{6a}が、上記で定義されたとおりであり、本明細書におけるクラスおよびサブクラスにおいて、単独および組み合わせの両方で記載される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0028】

式I、II a、II b、III a、III b、III a-1、III b-1、III a-2、III b-2、IV a、IV b、IV a-1、IV b-1、IV a-2、およびIV b-2のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、環Aが、-C₃-C₁₂シクロアルキル、酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル、-C₆-C₁₀アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員のヘテロアリールであり、環Aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意にハロゲン、-C₁-C₆アルキル、-OR、-OC(O)R'、-NR₂、-NRC(O)R'、-NRS(O)₂R'、-CN、-N_Q、-SR、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂R'、および-S(O)₂NR₂からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、環Aは、-C₆-C₁₀アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、環Aの各アリールまたはヘテロアリールが、任意にハロゲン、-C₁-C₆アルキル、-OR、-OC(O)R'、-NR₂、-NRC(O)R'、-NRS(O)₂R'、-CN、-N_Q、-SR、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂R'、および-S(O)₂NR₂からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0029】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、環Aは、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Aは、酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリルである。

【0030】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意にブromo、クロロ、またはフルオロから選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意に1つ以上のフルオロで置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。

【0032】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲンから選択される1つ以上の置換基で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意にブromo、クロロ、またはフルオロから選択される1つ以上の置換基で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意に1つ以上のフルオロで置換されるフェニルである。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意に $-C_1-C_6$ アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意に $-C_1-C_4$ アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意に $-C_1-C_2$ アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意にメチルから選択される1つ以上の置換基で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。

30

【0034】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意に1つ以上の $-C_1-C_6$ アルキルで置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意に1つ以上のメチルで置換されるフェニルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールである。

40

【0036】

いくつかの実施形態では、環Aが、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Aが、任意に任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される1

50

つ以上の置換基で置換されるピリジル、ピリミジル、またはピラジニルである。いくつかの実施形態では、環 A が、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されるピリジルである。いくつかの実施形態では、環 A が、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されるピリミジニルである。いくつかの実施形態では、環 A が、任意にハロゲンまたは $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されるピラジニルである。

【0037】

いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、環 A の各フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

10

【0038】

いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、環 A の各フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される。

【0039】

いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、環 A の各フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルが、任意に 1 つ以上の C_1-C_6 アルキルで置換される。いくつかの実施形態では、環 A は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、環 A の各フェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジニルが、任意に 1 つ以上のメチルで置換される。

20

【0040】

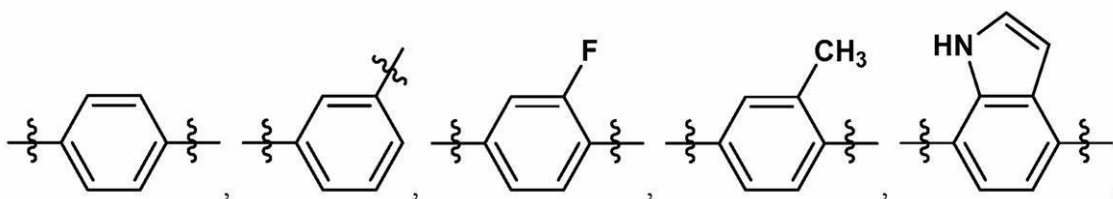
いくつかの実施形態では、環 A は、フェニルまたはピリジルである。いくつかの実施形態では、環 A は、フェニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、ピリジルである。

【0041】

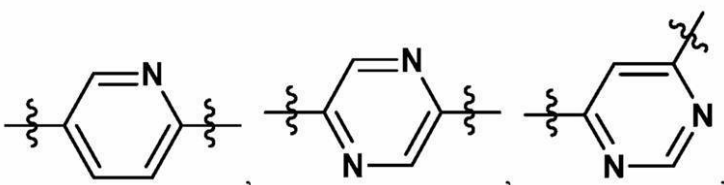
いくつかの実施形態では、環 A は、

【化13-1】

30



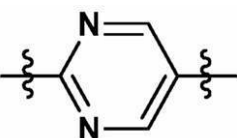
【化13-2】



40

、および

【化13-3】



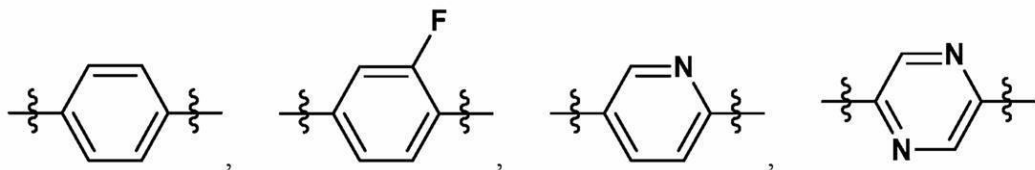
50

からなる群から選択される。

【0042】

いくつかの実施形態では、環Aは、

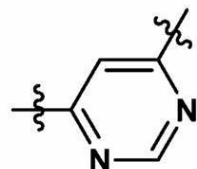
【化14-1】



10

、および

【化14-2】

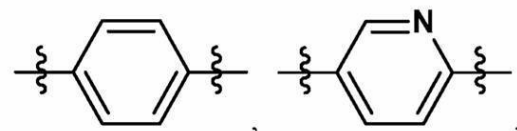


からなる群から選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、環Aは、

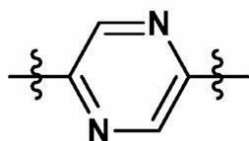
【化15-1】



20

、および

【化15-2】



30

からなる群から選択される。

【0044】

式I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIIa-1、IIIIb-1、IIIIa-2、IIIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、およびVb-2のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、 R^1 が、任意に1つ以上の R^{1a} で置換される、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 が、任意に0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換される、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールである。

40

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換される $-C_6-C_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^a で置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、イソプロピル置換され

50

るフェニルである。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換される酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換されるピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換されるピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^{1a} で置換されるピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、イソプロピルで置換されるピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCHF_2$ で置換されるピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_2CF_3$ で置換されるピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH(CH_3)_2$ で置換されるピリジルである。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、もしくは4個の R^{1a} で置換されるフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^{1a} で置換されるフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、イソプロピルで置換されるフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCHF_2$ で置換されるフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_2CF_3$ で置換されるフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH(CH_3)_2$ で置換されるフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである。

20

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換されるフェニルまたはピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^{1a} で置換されるフェニルまたはピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、イソプロピルで置換されるフェニルまたはピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCHF_2$ で置換されるフェニルまたはピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_2CF_3$ で置換されるフェニルまたはピリジルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH(CH_3)_2$ で置換されるフェニルまたはピリジルである。

30

【0049】

式I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIa-1、IIIb-1、IIIa-2、IIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、およびVb-2のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各 R^{1a} が独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールである。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリルであり、 R^{1a} の各Rが独立して、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。

【0051】

50

いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、 R^{1a} の各 R が独立して、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-OR$ であり、 R^{1a} の各 R が独立して、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-OR$ であり、 R^{1a} の各 R が独立して、任意に 1 つ以上のフルオロで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $OCHF_2$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-OCH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-OCH(CH_3)_2$ である。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、 $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、イソプロピルである。

【0053】

いくつかの実施形態では、各 R^{1a} が独立して、イソプロピル、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、および $-OCH(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

【0054】

式 I、II a、II b、III a、III b、III a-1、III b-1、III a-2、III b-2、IV a、IV b、IV a-1、IV b-1、IV a-2、IV b-2、V a、V b、V a-1、V b-1、V a-2、および V b-2 のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各 R^2 が、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 3~14 員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~14 員ヘテロアリールであり、 R^2 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に 1 つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 3~14 員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~14 員ヘテロアリールで置換される。

20

30

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する 3~6 員ヘテロシクリルであり、 R^2 の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に 1 つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、または $-S(O)_2NR_2$ で置換される。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルであり、 R^2 の各アルキルまたはシクロアルキルが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される。

50

【0057】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-H$ である。

【0058】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-OR$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-OCH_3$ である。

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のハロゲンで置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のフルオロで置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-CF_3$ である。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_3-C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のハロゲンで置換されるシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^2 が、任意に1つ以上のフルオロで置換されるシクロプロピルである。

【0061】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-H$ 、メチル、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、およびシクロプロピルからなる群から選択される。

【0062】

式I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、およびVbのうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または (R^3 および $R^{3'}$) もしくは (R^4 および $R^{4'}$) もしくは (R^5 および $R^{5'}$) の各々が、それらが結合する原子と組み合わせて、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル環、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル環を形成することができる。いくつかの実施形態では、各 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

20

30

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0064】

いくつかの実施形態では、 $R^{3'}$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0066】

いくつかの実施形態では、 $R^{4'}$ は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択され

50

る。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0069】

いくつかの実施形態では、各 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 が独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または(R^3 および $R^{3'}$)もしくは(R^4 および $R^{4'}$)もしくは(R^5 および R^5)の各々が、それらが結合する原子と組み合わせて、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル環、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~6員ヘテロシクリル環を形成することができる。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、各 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 が独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 がそれぞれ、 $-H$ である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 のうちの1つがメチルであり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 のうちの他のものが $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 がメチルであり、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 が $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 がメチルであり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 が $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 がメチルであり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、および R^5 が $-H$ である。

20

【0072】

式IIIIa-1、IIIIb-1、IVa-1、IVb-1、Va-1、およびVb-1のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ、 $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C_1-C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-C_1-C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-C_1-C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうちの1つがメチルであり、 R^3 、 R^4 、および R^5 の他のものが $-H$ である。

【0077】

50

式 I、II a、II b、III a、III b、III a-1、III b-1、III a-2、および III b-2 のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、 R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 3~14 員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~14 員ヘテロアリールであり、 R^6 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 つ以上の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 3~14 員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~14 員ヘテロアリールであり、 R^6 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0、1、2、3、または 4 個の R^{6a} で置換される。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 3~14 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~14 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^6 の各アルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールが、0、1、2、3、または 4 個の R^{6a} で置換される。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 H である。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、ブromo、クロロ、またはフルオロである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、ブromoである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、クロロである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、フルオロである。

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-OR$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-OR$ であり、 R^6 の R が、任意に 0、1、2、3、または 4 個の R^a で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-OR$ であり、 R^6 の R が、任意に 0 または 1 個の R^a で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-OR$ であり、 R^6 の R が、任意に酸素、窒素、および硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロシクリルで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-OR$ であり、 R^6 の R は、 $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-OCH_3$ または

10

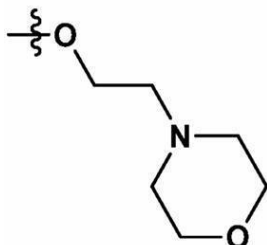
20

30

40

50

【化 16】



である。

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-NR_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は $-NR_2$ であり、 R^6 の各Rが独立して、 $-H$ または任意に0、1、2、3、または4個の R^a で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-NR_2$ であり、 R^6 の各Rが独立して、 $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-N(CH_3)_2$ である。

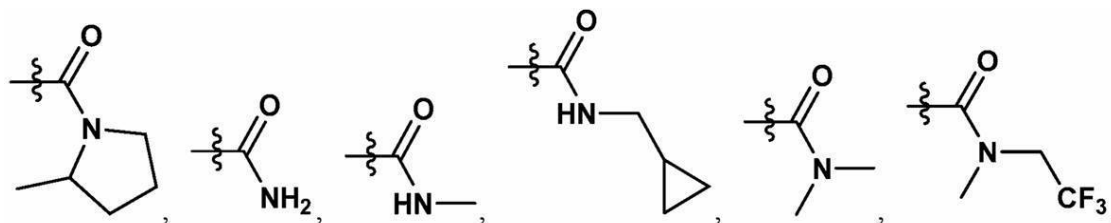
【0083】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-NRC(O)R'$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-NHC(O)R'$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-NHC(O)R'$ であり、 R^6 の R' は、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-NHC(O)R'$ であり、 R^6 の R' は、シクロプロピルである。

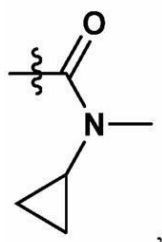
【0084】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-C(O)NR_2$ であり、 R^6 の各Rが独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン $-C_6-C_{10}$ アリール、および $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルから選択され、Rの各アルキル、アリール、またはシクロアルキルが、0、1、2、3、または4個の R^a で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-C(O)NR_2$ であり、 R^6 の2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 17-1】



【化 17-2】



、および

10

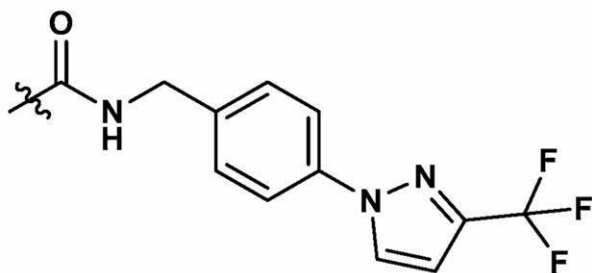
20

30

40

50

【化 17-3】



から選択される。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキルであり、 R^6 のアルキルは、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、メチルである。

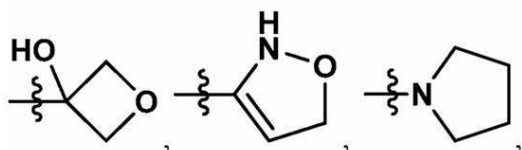
【0086】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリルであり、 R^6 のヘテロシクリルは、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクリルであり、 R^6 のヘテロシクリルは、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員ヘテロシクリルであり、 R^6 のヘテロシクリルは、0または1個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態において、 R^6 は、オキセタニル、ジヒドロイソキサゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはモルホリニルであり、 R^6 は、0または1個の R^{6a} で置換される。

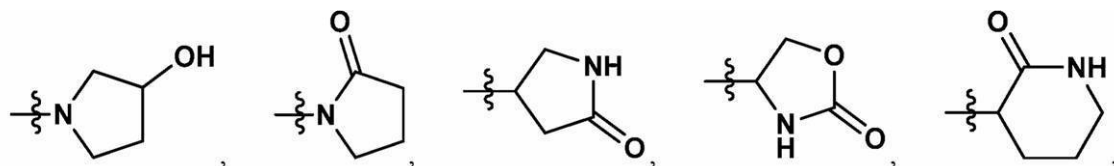
【0087】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

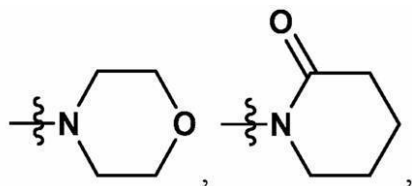
【化 18-1】



【化 18-2】



【化 18-3】



、および

10

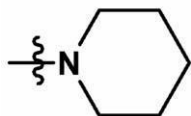
20

30

40

50

【化 18-4】



から選択される。

【0088】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、 R^6 のヘテロアリールは、0、1、2、3または4個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリールであり、 R^6 のヘテロアリールは、0、1、2、3または4個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換されるピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、またはイソキサゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換されるイミダゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する6員ヘテロアリールであり、 R^6 のヘテロアリールは、0、1、2、3または4個の R^{6a} で置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、ピラジニルまたはピリミジニルである。

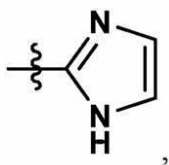
【0089】

いくつかの実施形態では、 R^6 が、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^6 の各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される。

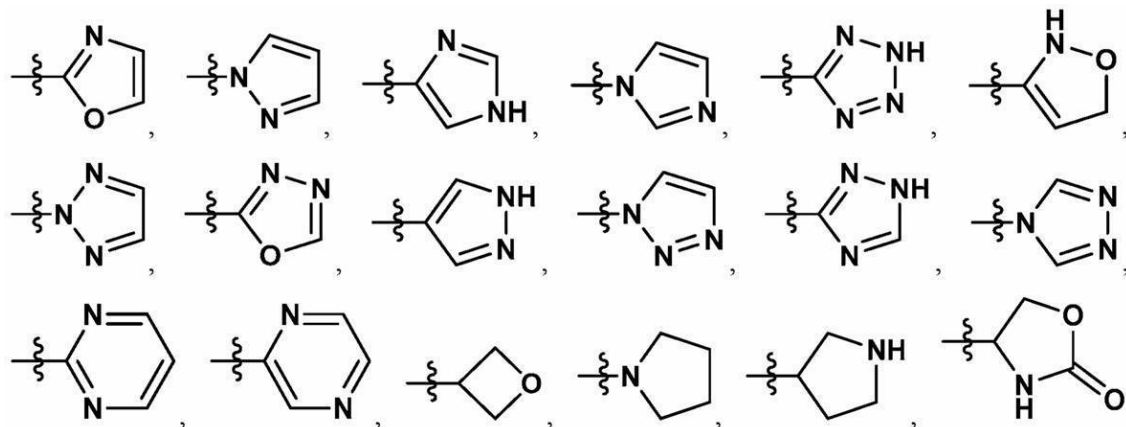
【0090】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 19-1】



【化 19-2】



10

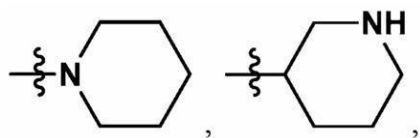
20

30

40

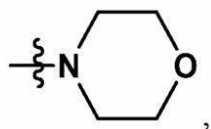
50

【化 19-3】



、および

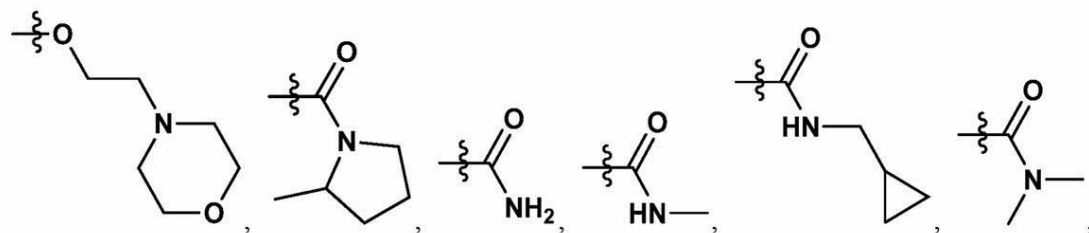
【化 19-4】



10

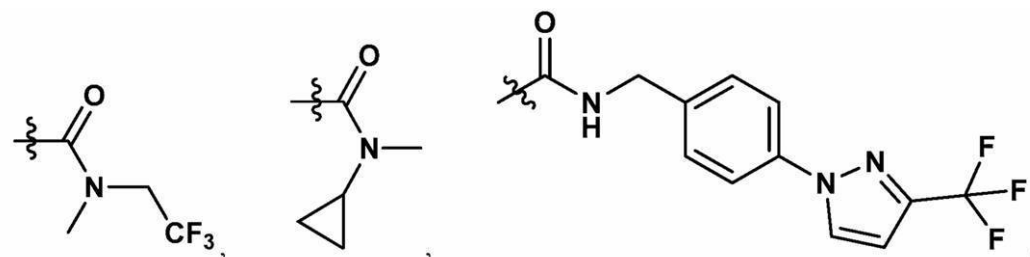
からなる群から選択され、そのそれぞれが、0、1、2、3、もしくは4個の R^6 で置換されるか、または R^6 は、F、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、メチル、

【化 20-1】



20

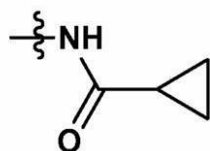
【化 20-2】



30

、および

【化 20-3】



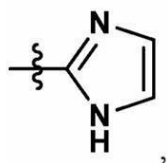
40

からなる群から選択される。

【0091】

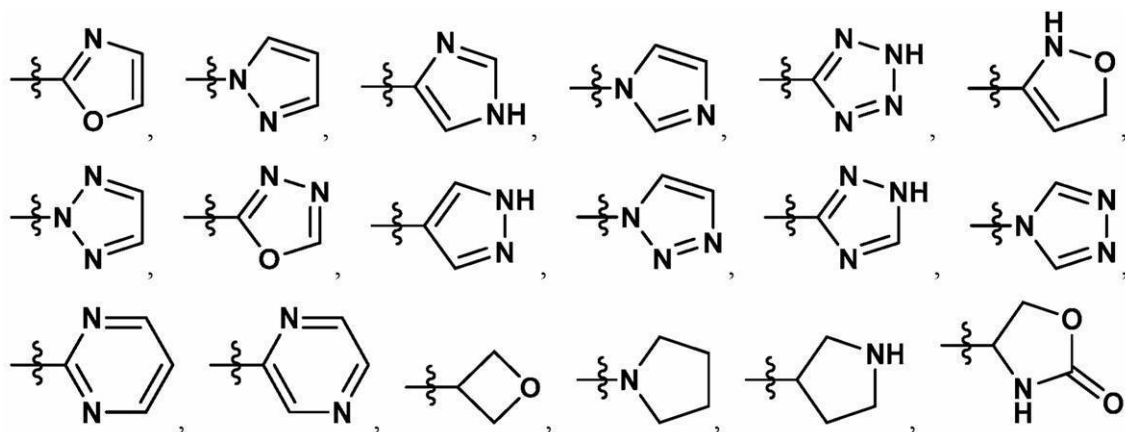
いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 21-1】



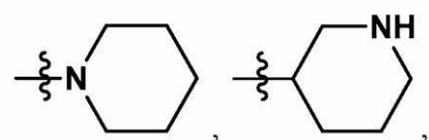
50

【化 2 1 - 2】



10

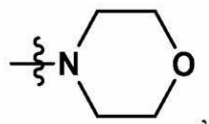
【化 2 1 - 3】



、および

20

【化 2 1 - 4】



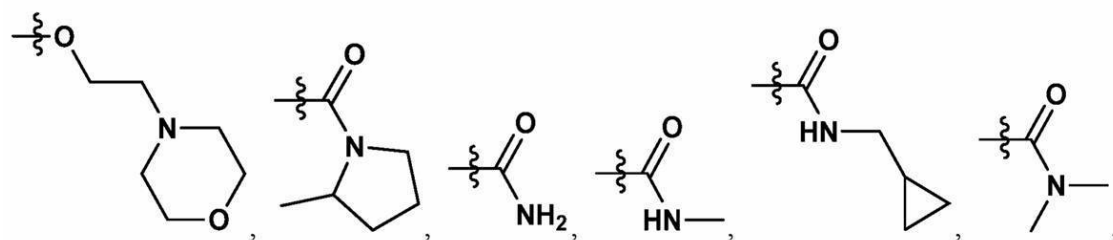
からなる群から選択され、そのそれぞれが、0、1、2、3、もしくは4個の R^{6a} で置換される。

【0 0 9 2】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、メチル、

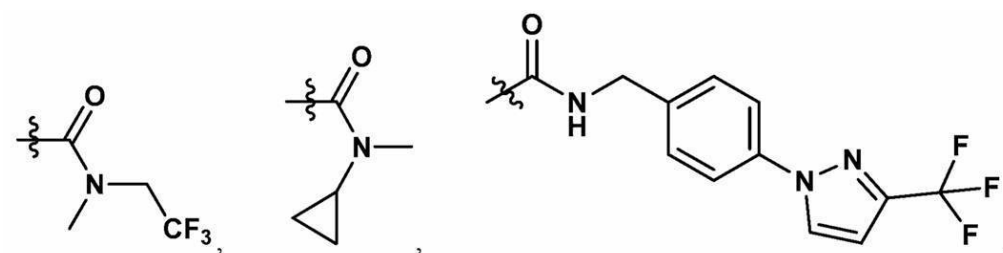
30

【化 2 2 - 1】



40

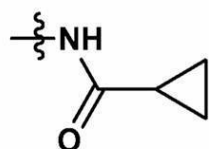
【化 2 2 - 2】



、および

50

【化 2 2 - 3】

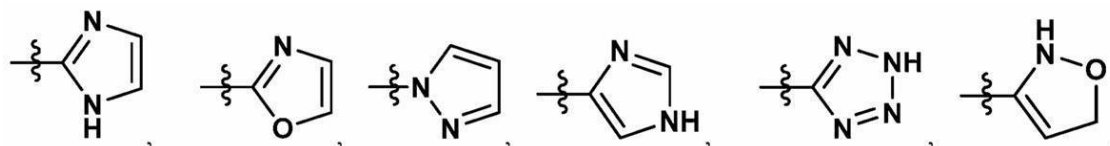


からなる群から選択される。

【0 0 9 3】

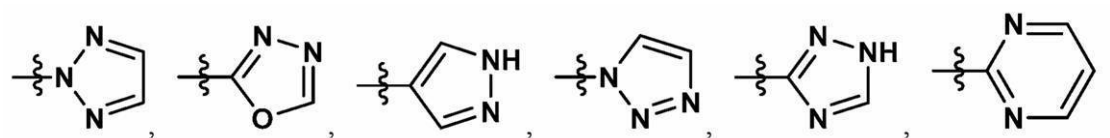
いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 2 3 - 1】



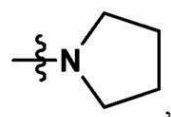
10

【化 2 3 - 2】



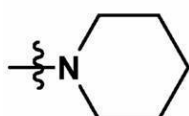
20

【化 2 3 - 3】



、および

【化 2 3 - 4】

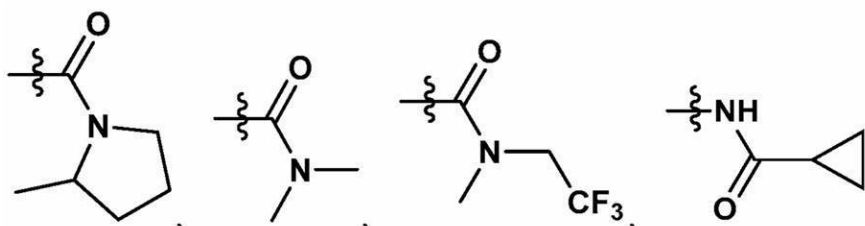


30

からなる群から選択され、

そのそれぞれが、0、1、2、3、もしくは4個の R^{6a} で置換されるか、または R^6 は、メチル、 $-OCH_3$ 、

【化 2 4 - 1】

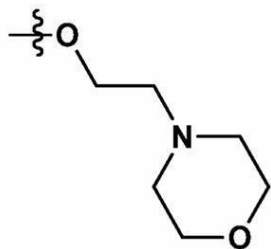


40

、および

50

【化 2 4 - 2】

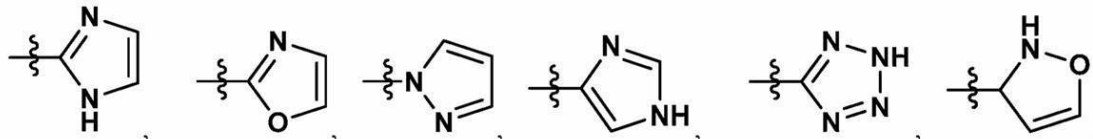


からなる群から選択される。

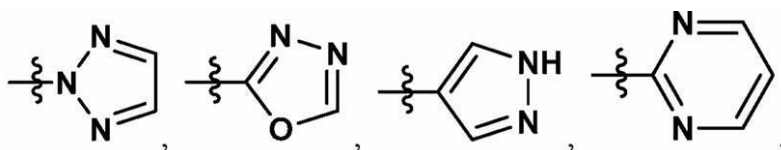
【0 0 9 4】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 2 5 - 1】

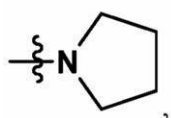


【化 2 5 - 2】



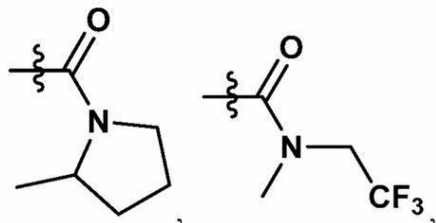
、および

【化 2 5 - 3】



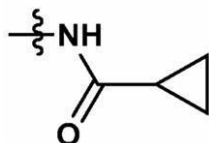
からなる群から選択され、そのそれぞれが、0、1、2、3、もしくは4個の R^{6a} で置換されるか、または R^6 は、

【化 2 6 - 1】



、および

【化 2 6 - 2】

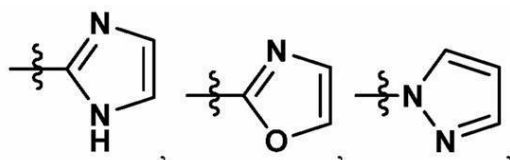


からなる群から選択される。

【0 0 9 5】

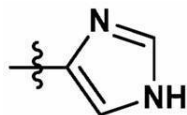
いくつかの実施形態では、 R^6 は、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換され、

【化 27-1】



、および

【化 27-2】



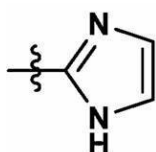
10

からなる群から選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、0、1、2、3、または4個 R^{6a} で置換され、

【化 28】



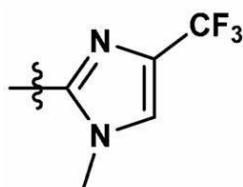
20

である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 29】



30

である。

【0098】

式I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIIa-1、IIIIb-1、IIIIa-2、IIIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、およびVb-2のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^{6a} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。

40

【0099】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、および酸素、窒素、または硫黄から選択され

50

る1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{6a} の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、クロロ、オキソ、 $-OH$ 、メチル、エチル、イソブチル、シクロプロピル、アゼチジニル、オキセタニル、およびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、 R^{6a} の各メチル、エチル、イソブチル、シクロプロピル、アゼチジニル、オキセタニル、またはテトラヒドロピラニルが、任意に1つ以上のフルオロ、メチル、 $-OCH_3$ 、または $-OH$ で置換される。

【0100】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R^{6a} の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、クロロ、メチル、エチル、シクロプロピル、アゼチジニル、およびオキセタニルからなる群から選択され、 R^{6a} の各メチル、エチル、シクロプロピル、アゼチジニル、またはオキセタニルが、任意に1つ以上のフルオロで置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、メチルまたは $-CF_3$ である。

【0101】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-C_1-C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、メチルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、イソブチルである。

【0102】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-CF_3$ である。

【0103】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-OR$ で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-OH$ で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-O(C_1-C_6$ アルキル)で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-OCH_3$ で置換される $-C_1-C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-OR$ で置換される $-C_1-C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-OH$ で置換される $-C_1-C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-O(C_1-C_6$ アルキル)で置換される $-C_1-C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、1つ以上の $-OCH_3$ で置換される $-C_1-C_4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。

【0104】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、フルオロである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、クロロである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、ブロモである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、ヨードである。

【0105】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_3-C_{12} シクロアルキルであり、 R

R^{6a} の各シクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、 R^{6a} の各シクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_6 シクロアルキルであり、 R^{6a} の各シクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_5 シクロアルキルであり、 R^{6a} の各シクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_4 シクロアルキルであり、 R^{6a} の各シクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_3 シクロアルキルであり、 R^{6a} の各シクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 C_3 シクロアルキルである。

【0106】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリルであり、 R^{6a} の各ヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリルであり、 R^{6a} の各ヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6員ヘテロシクリルであり、 R^{6a} の各ヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員ヘテロシクリルであり、 R^{6a} の各ヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する4員ヘテロシクリルであり、 R^{6a} の各ヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、任意に1つ以上の C_1-C_6 アルキルで置換されるアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、メチルで置換されるアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、酸素、窒素、または硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する3員ヘテロシクリルであり、 R^{6a} の各ヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される。

【0107】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、オキソである。

【0108】

いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-OR$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{6a} が独立して、 $-OH$ である。

【0109】

式I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIa-1、IIIb-1、IIIa-2、IIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、およびVb-2のいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各Rが独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン- C_6-C_{10} アリール、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシク

リル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、Rの各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、1つ以上のR^aで置換されるか、または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に-C₁-C₆アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、各Rが独立して、-H、-C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキレン-C₆-C₁₀アリール、-C₃-C₁₂シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、Rの各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、0、1、2、3、もしくは4個のR^aで置換されるか、または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に-C₁-C₆アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成することができる。

【0110】

いくつかの実施形態では、各Rが独立して、-H、-C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキレン-C₆-C₁₀アリール、および-C₃-C₁₂シクロアルキルからなる群から選択され、Rの各アルキル、アリール、またはシクロアルキルが、0、1、2、3、もしくは4個のR^aで置換されるか、または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に-C₁-C₆アルキルで置換される、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、各Rが独立して、-H、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂-フェニル、およびシクロプロピルからなる群から選択され、Rの各メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、またはシクロプロピルが、0、1、2、3、もしくは4個のR^aで置換されるか、または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意にメチルで置換されるピロリジニルを形成することができる。

【0111】

いくつかの実施形態では、各Rが独立して、-Hおよび-C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル）からなる群から選択され、各Rのアルキルは、0、1、2、3、または4個のR^aで置換される。いくつかの実施形態では、各Rが独立して、H、メチル、イソプロピル、-CHF₂、および-CH₂CF₃からなる群から選択される。

【0112】

式I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIa-1、IIIb-1、IIIa-2、IIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、およびVb-2のいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各R^aが独立して、ハロゲン、-O（C₁-C₆アルキル）、-NH（C₁-C₆アルキル）、-N（C₁-C₆アルキル）₂、-C₃-C₆シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり、R^aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に-C₁-C₆アルキルまたは1つ以上のハロゲンで置換される-C₁-C₆アルキルで置換される。

【0113】

いくつかの実施形態では、各R^aが独立して、ハロゲン、-C₃-C₆シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり、R^aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に-C₁-C₆アルキルまたは1つ以上のハロゲンで置換される-C

$1-C_6$ アルキルで置換される。いくつかの実施形態では、各 R^a が独立して、フルオロ、シクロプロピル、モルホリニル、またはピラゾリルからなる群から選択され、 R^a の各シクロプロピル、モルホリニル、またはピラゾリルが、任意に $-CF_3$ で置換される。

【0114】

いくつかの実施形態では、各 R^a が独立して、ハロゲン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、 R^a の各ヘテロアリアルが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルで置換される。いくつかの実施形態では、各 R^a が独立して、フルオロ、モルホリニル、またはピラゾリルからなる群から選択され、 R^a の各モルホリニルまたはピラゾリルが、任意に $-CF_3$ で置換される。

10

【0115】

式 I、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IIIIa-1、IIIIb-1、IIIIa-2、IIIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、および Vb-2 のいくつかの実施形態では、概して上記に定義されるように、各 R' が独立して、 $-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～14 員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリアル、および酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～14 員ヘテロアリアルからなる群から選択される。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、各 R' が独立して、 $-C_6$ アルキルおよび $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各 R' が独立して、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R' が、シクロプロピルである。

【0117】

いくつかの実施形態では、本開示は、表 1 から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

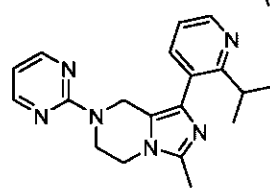
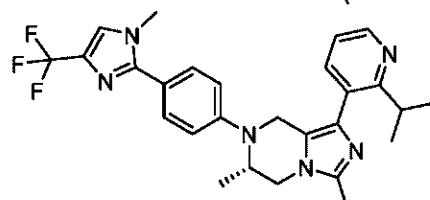
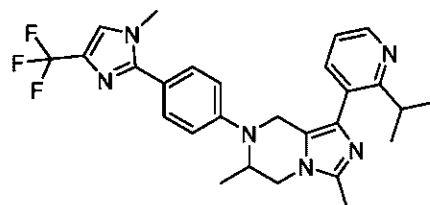
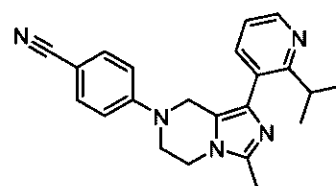
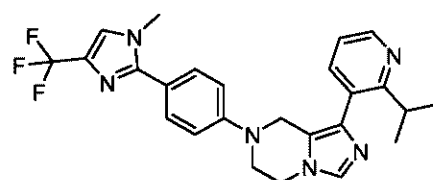
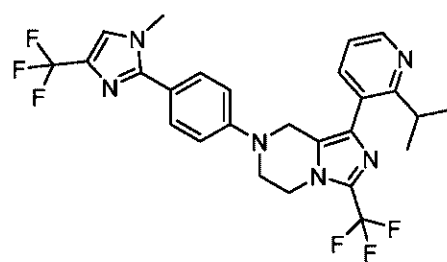
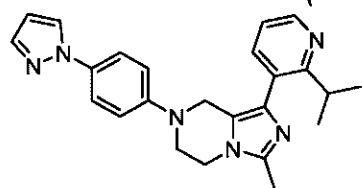
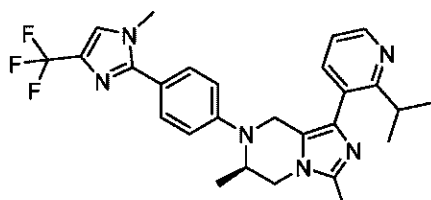
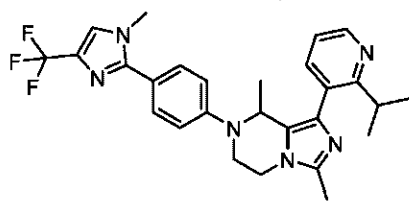
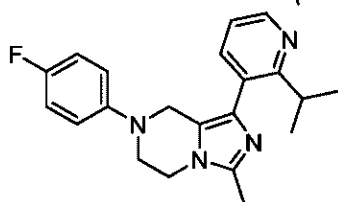
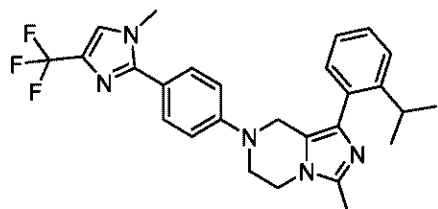
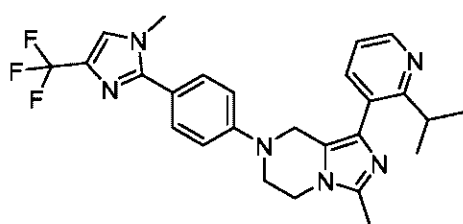
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1



10

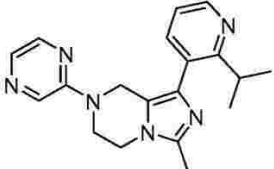
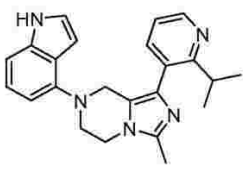
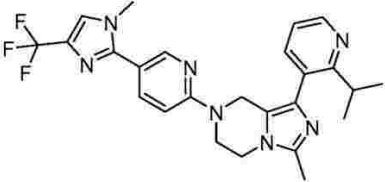
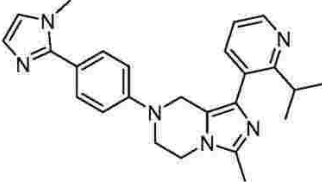
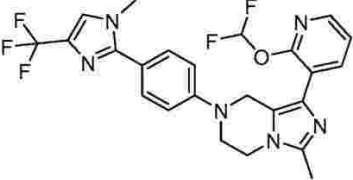
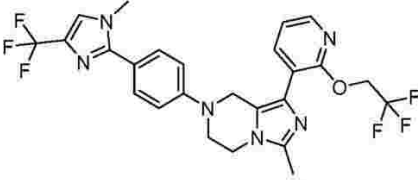
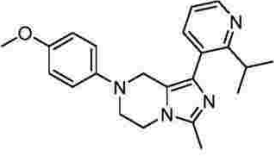
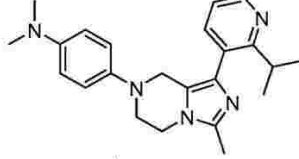
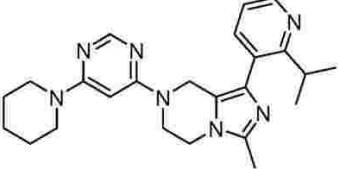
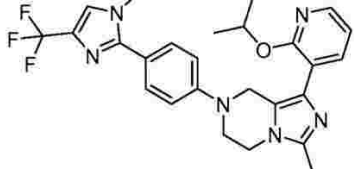
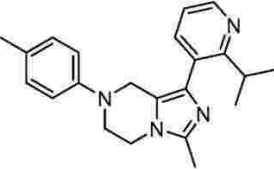
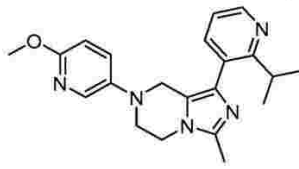
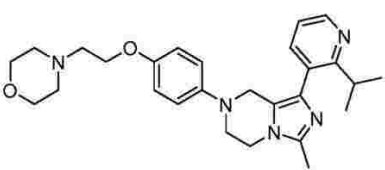
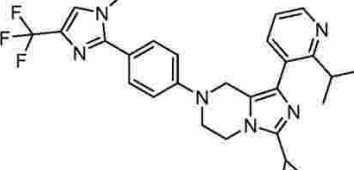
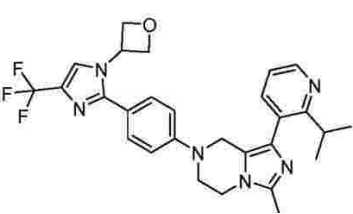
20

30

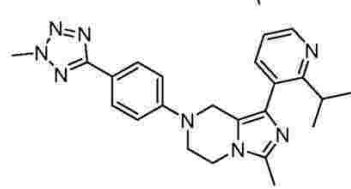
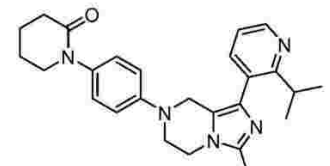
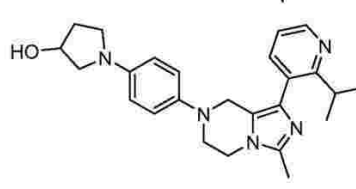
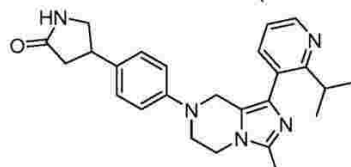
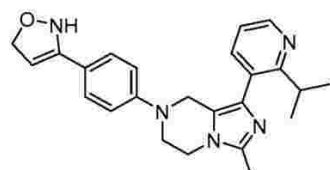
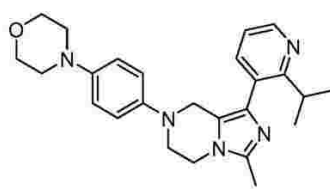
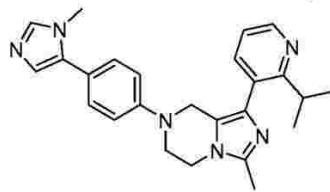
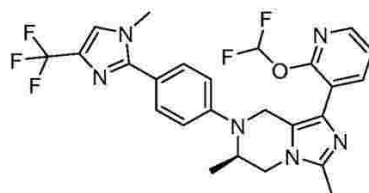
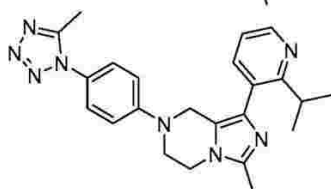
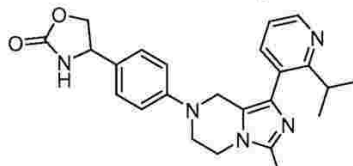
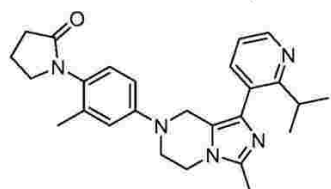
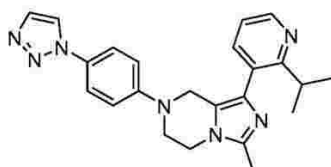
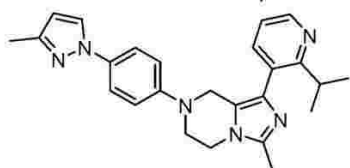
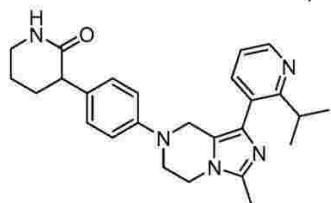
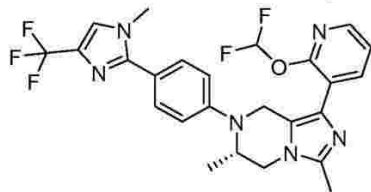
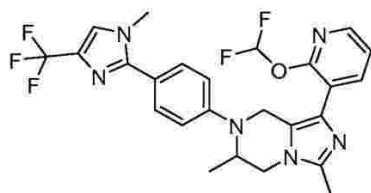
40

50

【表 1 - 2】

		
		10
		
		20
		
		30
		
		40

【表 1 - 3】



10

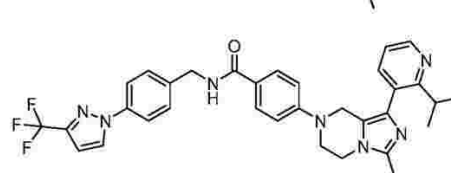
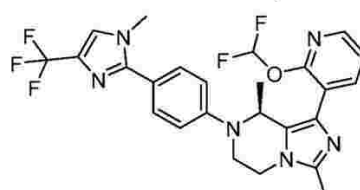
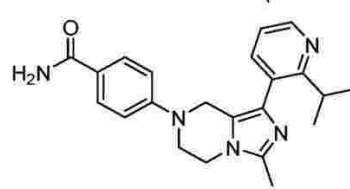
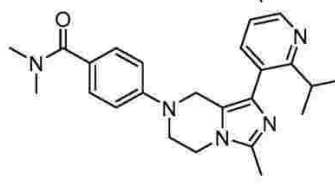
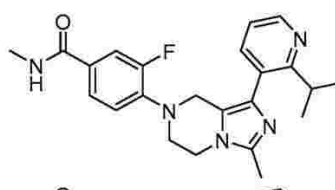
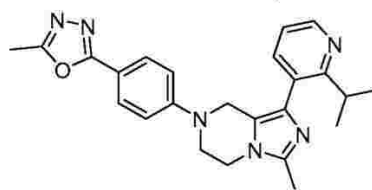
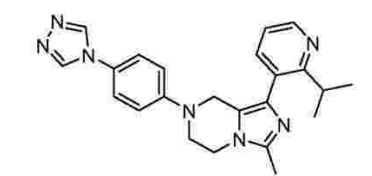
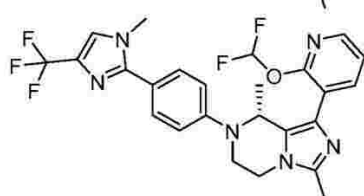
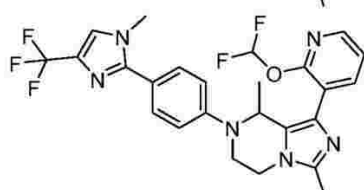
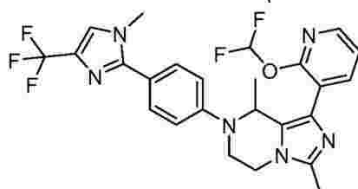
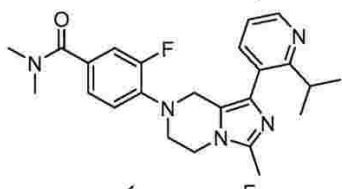
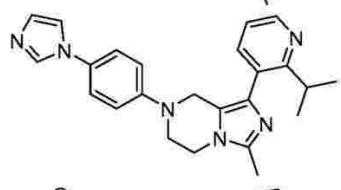
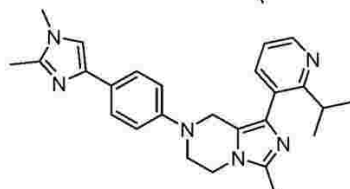
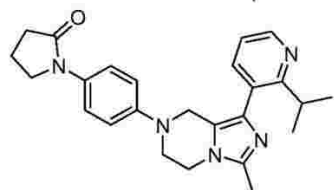
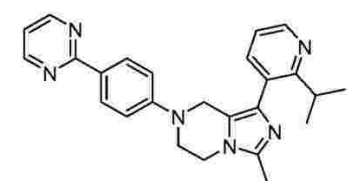
20

30

40

50

【表 1 - 4】



10

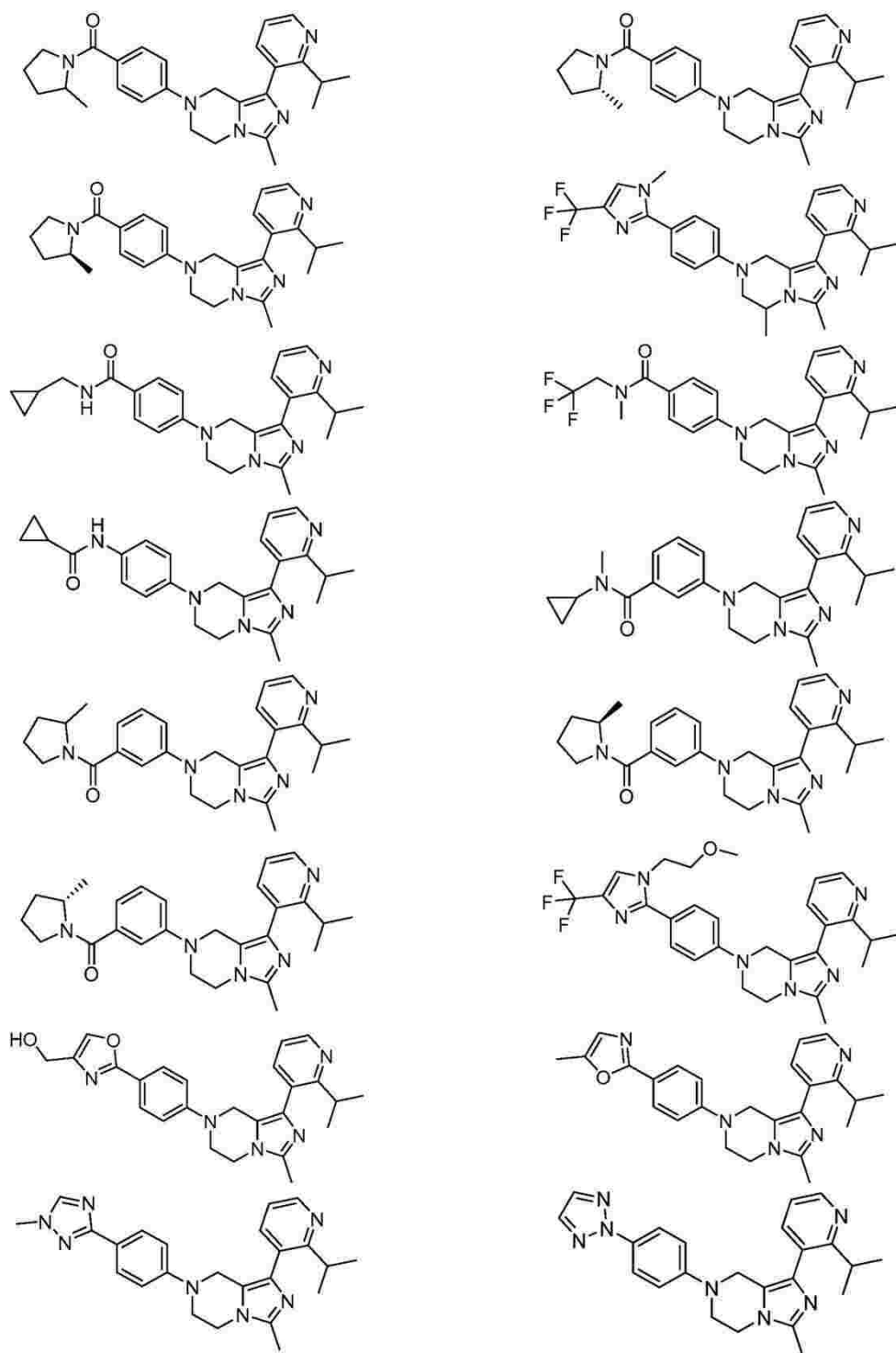
20

30

40

50

【表 1 - 5】



10

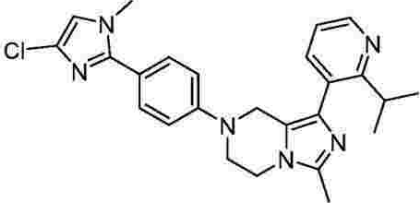
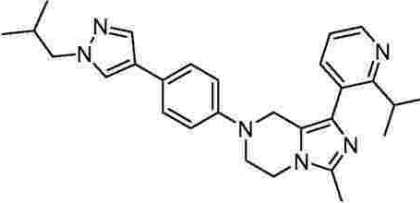
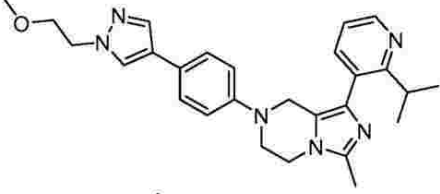
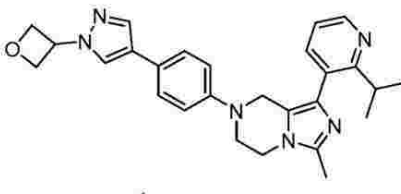
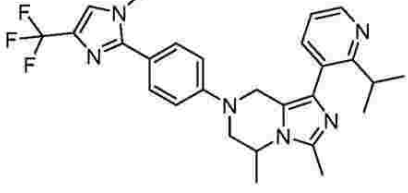
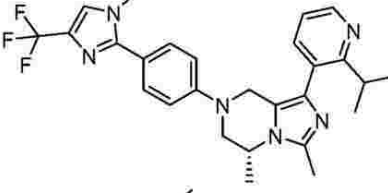
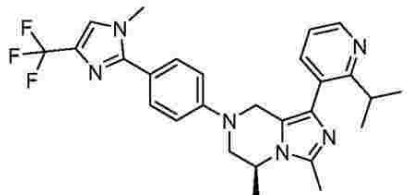
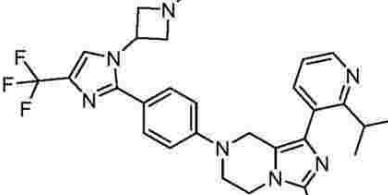
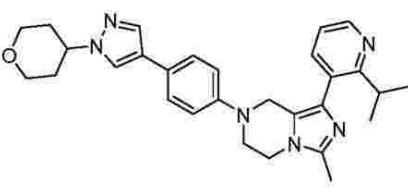
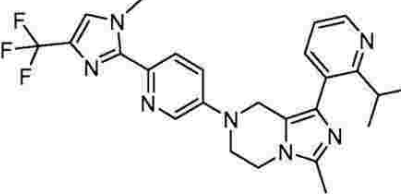
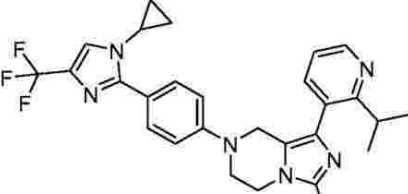
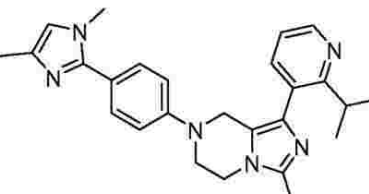
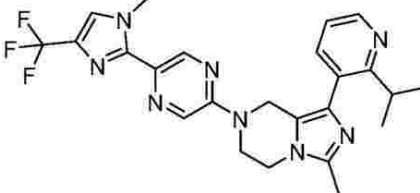
20

30

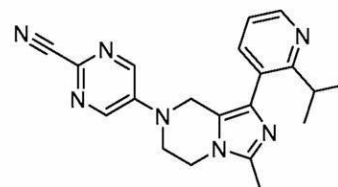
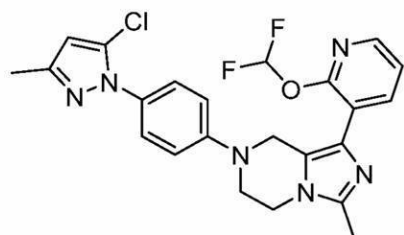
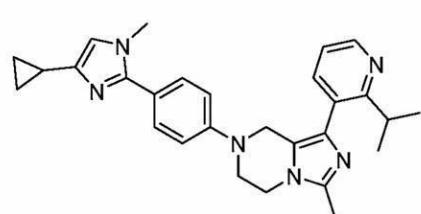
40

50

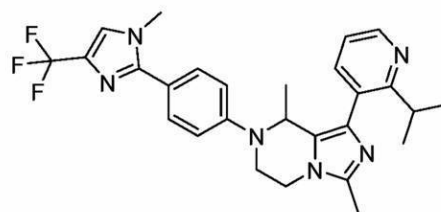
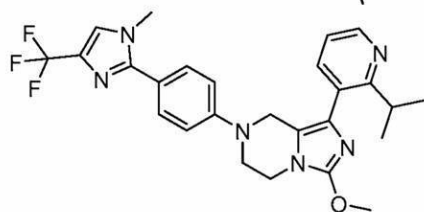
【表 1 - 6】

		
		10
		
		20
		
		30
		40

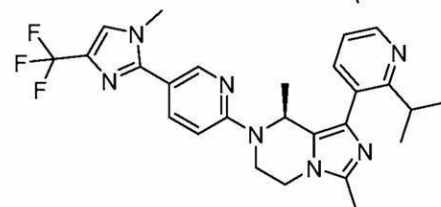
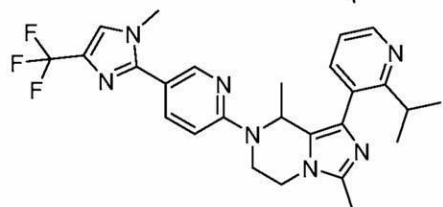
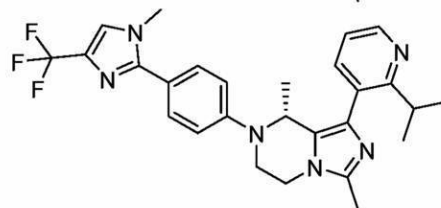
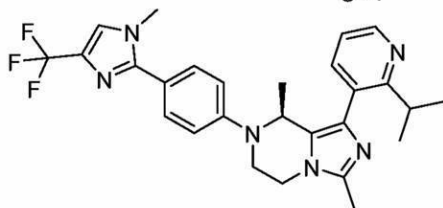
【表 1 - 7】



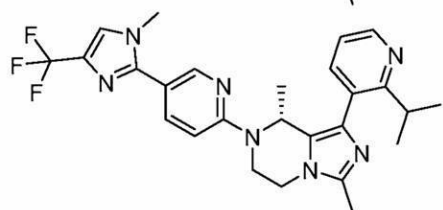
10



20



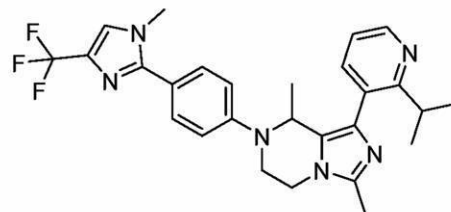
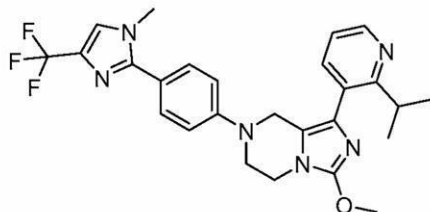
30



【0118】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、以下から選択される。

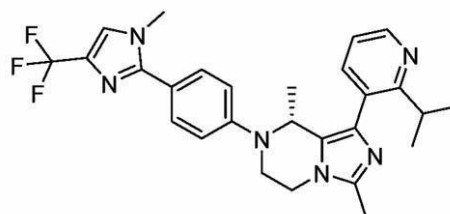
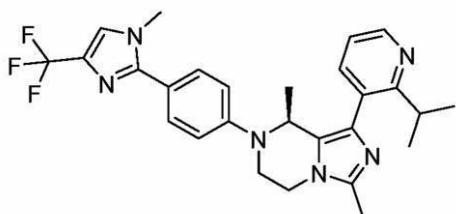
【化 30 - 1】



40

50

【化 3 0 - 2】



【 0 1 1 9】

10

いくつかの実施形態では、化合物は、

【化 3 1】



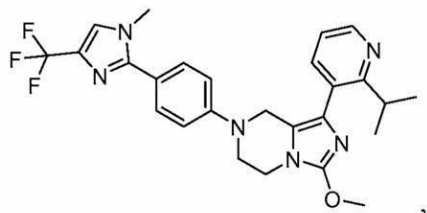
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【化 3 2】



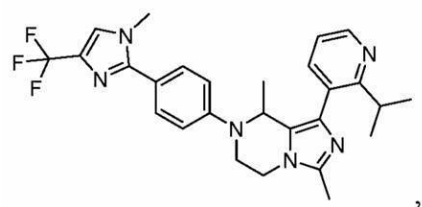
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

30

【 0 1 2 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【化 3 3】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

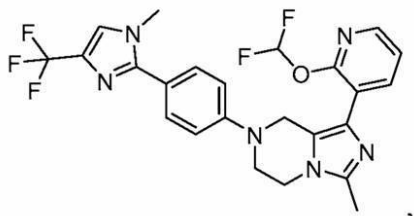
40

【 0 1 2 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、

50

【化 3 4】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0123】

本開示を通して、別途示されない限り、式 I の化合物に対する言及は、II a、II b、III a、III b、III a-1、III b-1、III a-2、III b-2、IV a、IV b、IV a-1、IV b-1、IV a-2、IV b-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、および Vb-2、ならびに本明細書に開示されるかかる式の化合物種も含むことが意図されることが理解される。

【0124】

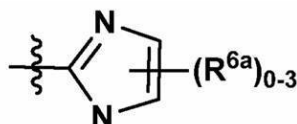
別途定めのない限り、「1つ以上の」置換基が特定の変数について記載される場合、それは、原子価が許す限り好適な数の置換基（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ以上の置換基）を含むことが理解されるであろう。

20

【0125】

別途定めがない限り、環上の置換基（例えば、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル環）がその環のいずれの特定の位置にも結合して描かれていない場合、置換基は、該環の任意の置換可能な原子（例えば、置換可能な炭素原子または置換可能な窒素原子）に結合し得ることが理解されるであろう。例えば、

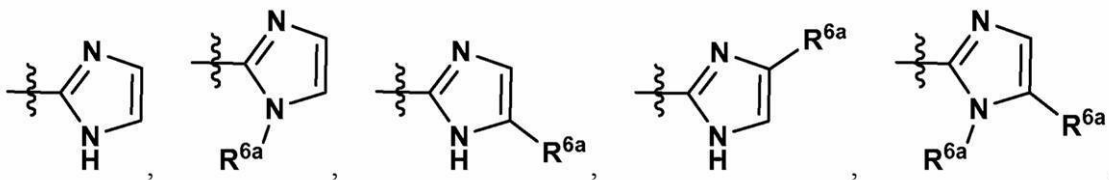
【化 3 5】



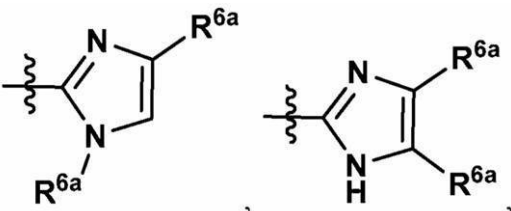
30

は、少なくとも以下の例示的な実施形態を包含することが意図される：

【化 3 6-1】



【化 3 6-2】

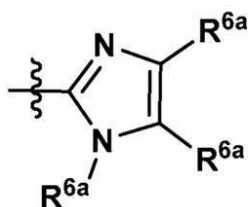


40

、および

50

【化 3 6 - 3】



。

【0 1 2 6】

別途定めのない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての立体異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマー）形態、ならびに構造のすべての幾何学的または立体異性体形態、例えば、各立体中心の R および S 配置を含むことを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何学的（または立体配座）混合物は、本開示の範囲内である。例えば、いくつかの事例では、表 1 は、化合物の 1 つ以上の立体異性体を示し、別途示されない限り、各立体異性体を単独で、および／または混合物として表す。別途定めのない限り、本開示の化合物のすべての互変異性形態は、本開示の範囲内である。

【0 1 2 7】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られる。いくつかの実施形態では、化合物は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 1 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、化合物は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 2 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、化合物は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 3 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、化合物は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 4 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、化合物は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 5、第 6、第 7、または第 8 の溶出異性体である。

【0 1 2 8】

いくつかの実施形態では、USP 1 阻害剤は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られる。いくつかの実施形態では、USP 1 阻害剤は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 1 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、USP 1 阻害剤は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 2 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、USP 1 阻害剤は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 3 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、USP 1 阻害剤は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 4 の溶出異性体である。いくつかの実施形態では、USP 1 阻害剤は、表 4 の精製方法を含むプロセスによって得られ、精製方法の第 5、第 6、第 7、または第 8 の溶出異性体である。

【0 1 2 9】

さらに、別途定めのない限り、本明細書に示される構造は、1 つ以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ¹³C もしくは ¹⁴C 濃縮炭素による炭素の置き換えを含む、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0 1 3 0】

本開示はまた、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールおよび／または対照化合物として有用な、式 I の化合物（例えば、USP 1 阻害剤ではない化合物）を提供する。

【0 1 3 1】

式 I の化合物は、本開示の範囲内にも存在する塩を形成し得る。本明細書における式 I の化合物に対する言及は、別途示されない限り、その塩に対する言及を含むことが理解される。薬学的に許容される塩は、該技術分野において既知である。例えば、S. M. B e

10

20

30

40

50

regらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)において、薬学的に許容される塩について詳細に記載している。

【0132】

本開示はまた、本明細書に記載の1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤もしくは担体を含む薬学的組成物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で報告される薬学的組成物は、単位剤形（例えば、カプセル剤、錠剤など）で提供され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に報告される薬学的組成物は、経口剤形で提供され得る。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、任意の経口的に許容される剤形で経口投与される。いくつかの実施形態では、式Iの化合物の経口剤形は、カプセルである。いくつかの実施形態では、式Iの化合物の経口剤形は、錠剤である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、1つ以上の充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、付着防止剤、および／または帯電防止剤を含む。いくつかの実施形態において、経口剤形は、乾燥ブレンドを介して調製される。いくつかの実施形態では、経口剤形は、錠剤であり、乾式造粒を介して調製される。

10

【0133】

用途および使用

本開示は、例えば、本明細書に記載のそれらの活性および／または特性に照らして、本明細書に記載の化合物および／または組成物の様々な使用および用途を提供する。いくつかの実施形態では、かかる使用は、治療的および／または診断的使用を含み得る。代替的または追加的に、いくつかの実施形態では、かかる使用は、研究、生産、および／または他の技術的使用を含み得る。

20

【0134】

いくつかの実施形態において、本開示は、USP1に関連する障害を発症するリスクを治療、予防、または低減するための本開示の化合物（例えば、式I、IIa、IIb、IIIIa、IIIIb、IIIIa-1、IIIIb-1、IIIIa-2、IIIIb-2、IVa、IVb、IVa-1、IVb-1、IVa-2、IVb-2、Va、Vb、Va-1、Vb-1、Va-2、およびVb-2の化合物）の使用を提供する。治療方法は、治療有効量の(i)本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または(ii)本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含むことができる。

30

【0135】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象または生物学的試料におけるUSP1の調節に関連する疾患または障害を治療する方法を提供し、本方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含む。

【0136】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象または生物学的試料におけるUSP1の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法を提供し、本方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含む。

【0137】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象または生物学的試料におけるUSP1を阻害する方法であって、該対象または生体試料に、治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0138】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含む、がんを治療する方法を提供する。

【0139】

開示される化合物を合成する方法

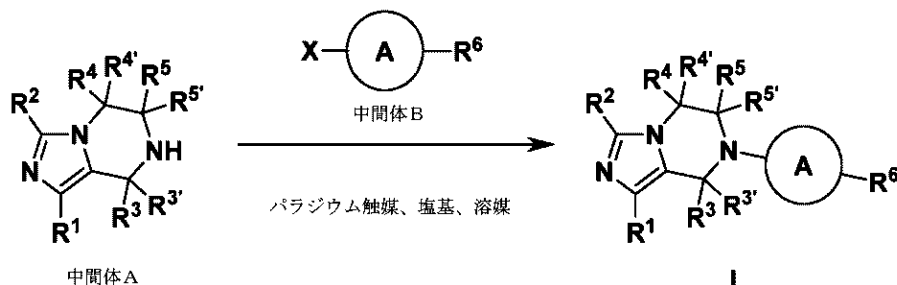
本開示の化合物は、当業者に既知の様々な方法によって調製することができる。好適な合成経路を下記のスキームに示す。

50

【0140】

式Ⅰの化合物を調製する一般的な方法を以下に示す。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、パラジウム触媒（例えば、（２-ジシクロヘキシルホスフィノ-２', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（Ⅱ）メタンスルホネート）および塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下で、溶媒（例えば、ジオキサン）中、高温で、中間体Aを中間体B（Xは、例えば、Br、OTf、Clなどを含む、好適な脱離基である）とカップリングすることによって調製することができる。

【化37】



式中、環A、R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、およびR⁶が、上記のように、本明細書で提供されるクラスおよびサブクラスに従って定義され、Xは、Br、OTf、Clなどの好適な脱離基である。

【0141】

いくつかの実施形態では、本開示は、中間体Aを中間体Bの存在下でパラジウム触媒および塩基と接触させるステップを含む、式Ⅰの化合物を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、パラジウム触媒は、（２-ジシクロヘキシルホスフィノ-２', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（Ⅱ）メタンスルホネートである。いくつかの実施形態では、塩基は、炭酸セシウムである。

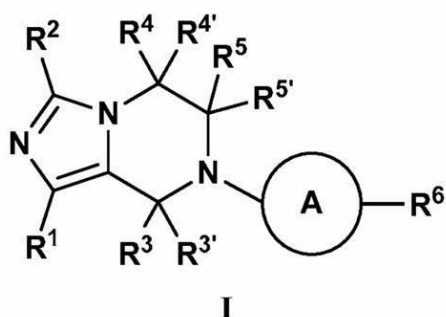
【0142】

例示的な実施形態

以下の付番された実施形態は、非限定的であるが、本開示の特定の態様の例示である。

1. 式Ⅰの化合物

【化38】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環Aが、-C₃-C₁₂シクロアルキル、酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル、-C₆-C₁₀アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、

環Aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意にハロゲン、-C₁-C₆アルキル、-OR、-OC(O)R'、-NR₂、-NRC(O)R'、-NRS(O)₂R'、-CN、-NQ₂、-SR、-C(O)R'、-C(O)O

R、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

R^1 が、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^1 の各アリールまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換され、

R^{1a} が、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^2 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^2 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールで置換され、

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、

または(R^3 および $R^{3'}$)もしくは(R^4 および $R^{4'}$)もしくは(R^5 および $R^{5'}$)の各々が、それらが結合する原子と組み合わせて、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル環、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル環を形成することができ、

R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換され、

各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および酸素、窒素、ま

たは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリアルからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

各Rが独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン、 $-C_6-C_{10}$ アリアル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリアルからなる群から選択され、

Rの各アルキル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアルが、0、1、2、3、または4個の R^a で置換されるか、

または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせ、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成することができ、

R^a が、ハロゲン、 $-O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルであり、

R^a の各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアルが、任意に $-C_1-C_6$ アルキルまたは1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルで置換され、

各 R' が独立して、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリアル、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリアルからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

2. 環Aが、 $-C_6-C_{10}$ アリアル、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリアルであり、環Aの各アリアルまたはヘテロアリアルが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、実施形態1に記載の化合物。

3. 環Aが、フェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリアルであり、環Aの各フェニルまたはヘテロアリアルが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

4. 環Aが、フェニルまたはピリジルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

5. 環Aが、フェニルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

6. R^1 が、フェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリアルであり、各フェニルまたはヘテロアリアルが、0、1、2、3、または4個の R^{1a} で置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

7. R^1 が、フェニルまたは1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリアルであり、各フェニルまたはヘテロアリアルが、1個の R^{1a} で置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

8. R^{1a} が、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される

10

20

30

40

50

1～3個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリルであり、Rが、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

9. R^{1a} が、 $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

10. R^{1a} が $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、Rが、任意に1つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

11. R^{1a} が、イソプロピル、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、および $-OCH(CH_3)_2$ からなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

12. R^{1a} が、イソプロピルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

13. R^{1a} が、 $-OCHF_2$ である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

14. R^2 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリルであり、 R^2 の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、または $-S(O)_2NR_2$ で置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

15. R^2 が、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルであり、 R^2 の各アルキルまたはシクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲンで置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

16. R^2 が、 H 、メチル、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、およびシクロプロピルからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

17. R^2 が、メチルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

18. R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

19. R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

20. R^3 が、メチルであり、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 が、 $-H$ である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

21. R^4 が、メチルであり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 が、 $-H$ である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

22. R^5 が、メチルであり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、および R^5 が、 $-H$ である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

23. R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 がそれぞれ、 $-H$ である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

24. R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^6 の各アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

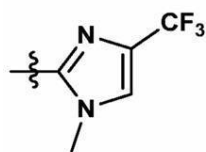
25. R^6 が、酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリールであり、 R^6 のヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換される、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

26. R^6 が、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリールであり、 R^6 のヘテロアリールが、0、1、または 2 個の R^{6a} で置換される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

27. R^6 が、2 個の R^{6a} で置換されるイミダゾリルである、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

28. R^6 が、

【化 39】



10

である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

29. 各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、および酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～14 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に 1 つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

30. 各 R^{6a} が独立して、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルである、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

31. 各 R^{6a} が独立して、メチルまたは $-CF_3$ である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

32. 各 R が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルからなる群から選択され、 R の各アルキル、アリール、またはシクロアルキルが、0、1、2、3、もしくは 4 個の R^a で置換されるか、または 2 個の R 基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリルを形成することができる、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

33. 各 R が独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され、 R の各アルキルが、0、1、2、3、または 4 個の R^a で置換される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

34. 各 R^a が独立して、ハロゲン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^a の各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される $-C_1-C_6$ アルキルで置換される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

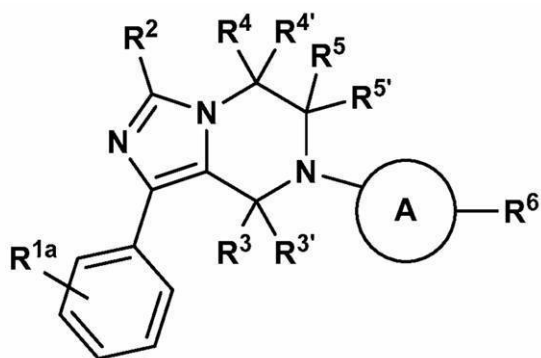
35. 各 R' が独立して、 $-C_1-C_6$ アルキルおよび $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

36. 各 R' が、シクロプロピルである、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

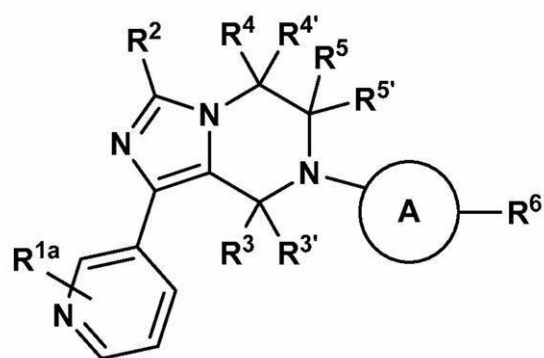
37. 化合物が、式 I I a または式 I I b のものであるか、

50

【化 4 0】



IIa

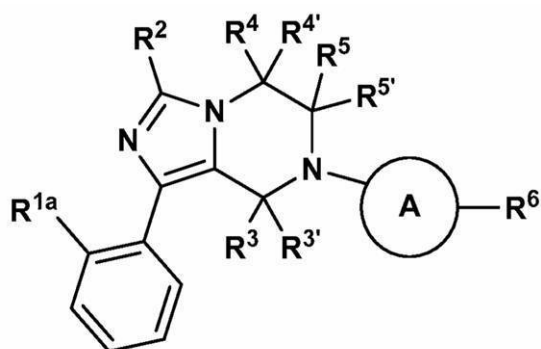


IIb,

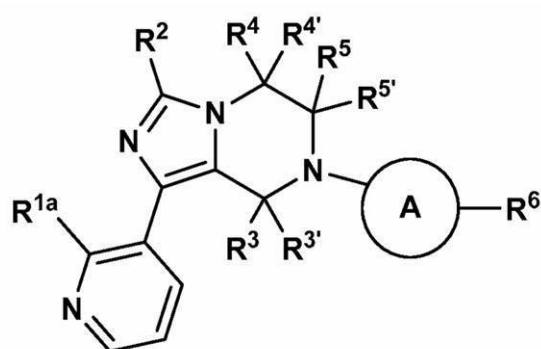
またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

38. 化合物が、式 III a または III b のものであるか、

【化 4 1】



IIIa

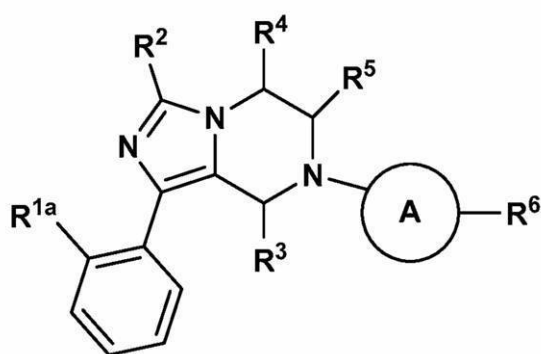


IIIb,

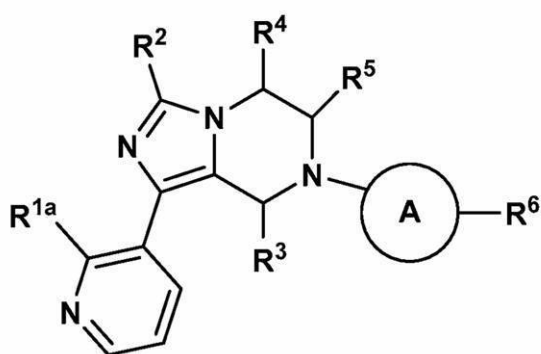
またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

39. 化合物が、式 III a-1 または III b-1 のものであるか、

【化 4 2】



IIIa-1



IIIb-1,

またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

40. 化合物が、式 III a-2 または式 III b-2 のものであるか、

10

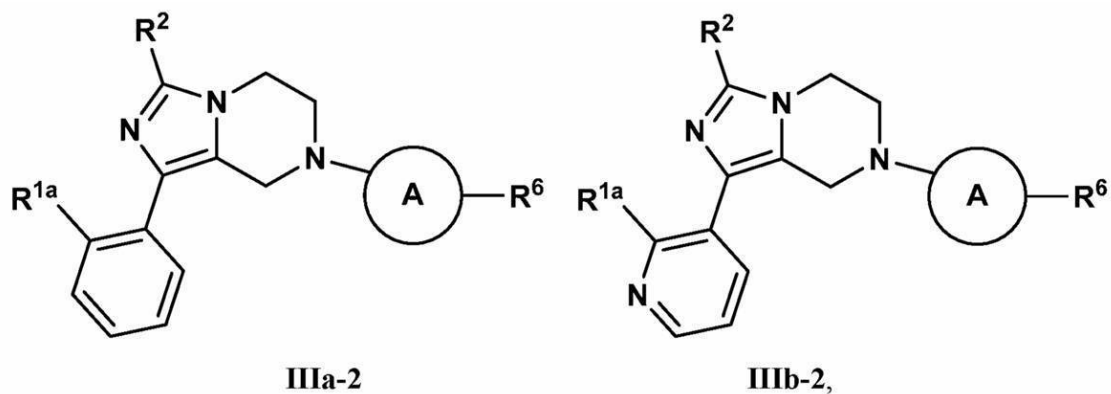
20

30

40

50

【化 4 3】

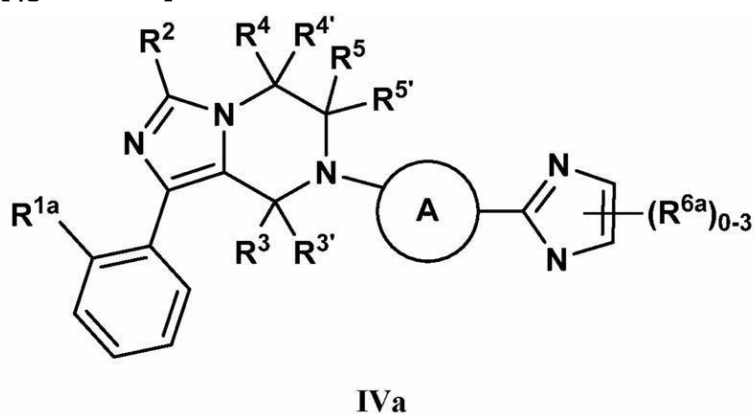


10

またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

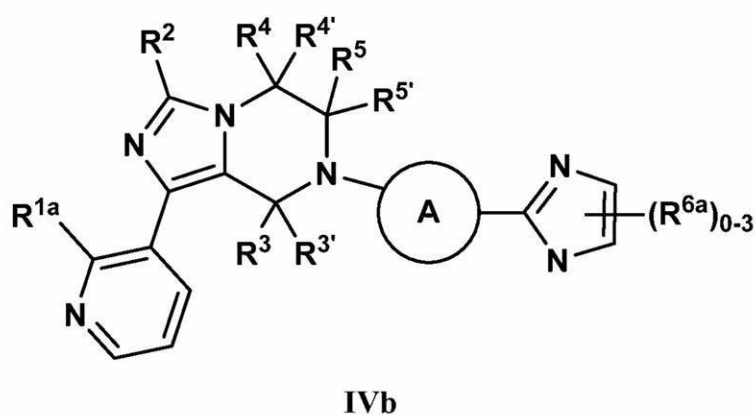
4 1 . 化合物が、式 I V a または式 I V b のものであるか、

【化 4 4 - 1】



20

【化 4 4 - 2】



30

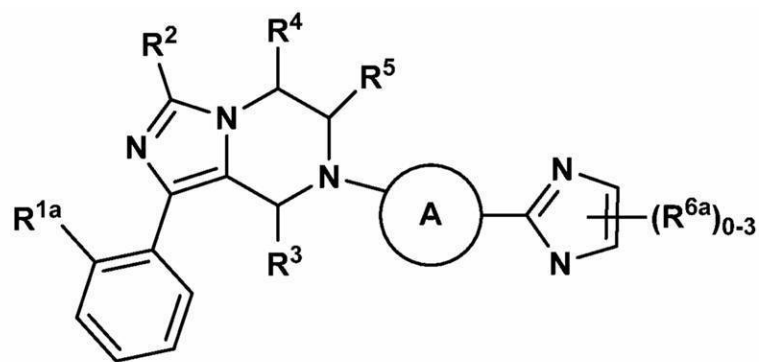
40

またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

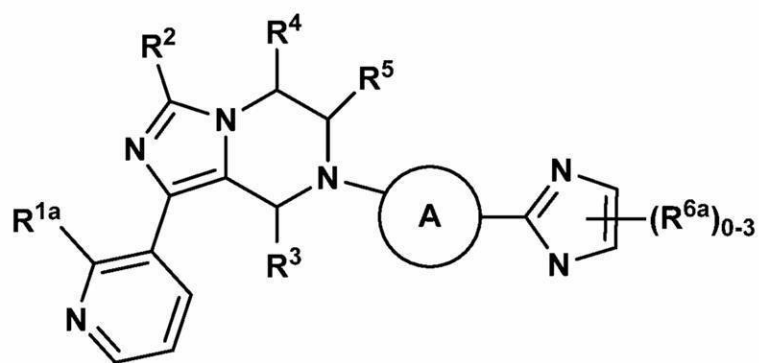
4 2 . 化合物が、式 I V a - 1 または式 I V b - 1 のものであるか、

50

【化 4 5】



IVa-1

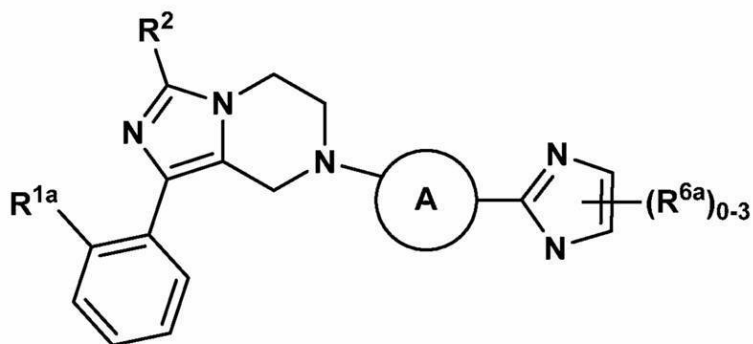


IVb-1

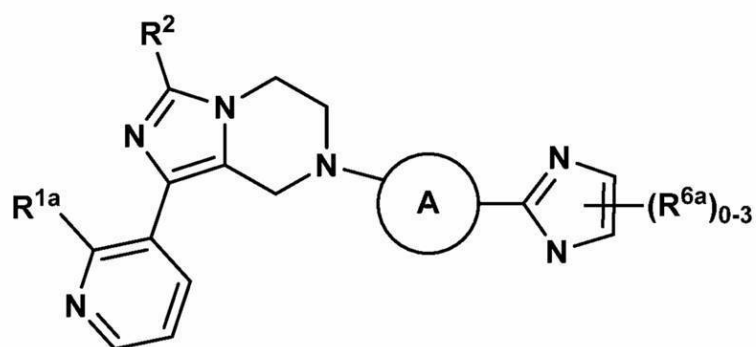
またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

43. 化合物が、式IVa-2または式IVb-2のものであるか、

【化 4 6】



IVa-2

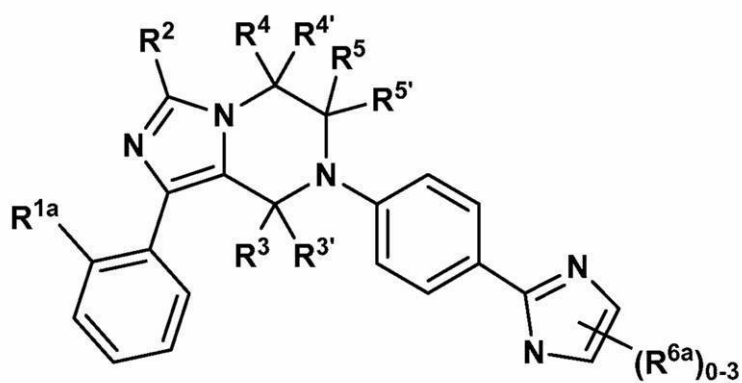


IVb-2

またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

44. 化合物が、式 V a もしくは式 V b のものであるか、

【化 4 7 - 1】



Va

10

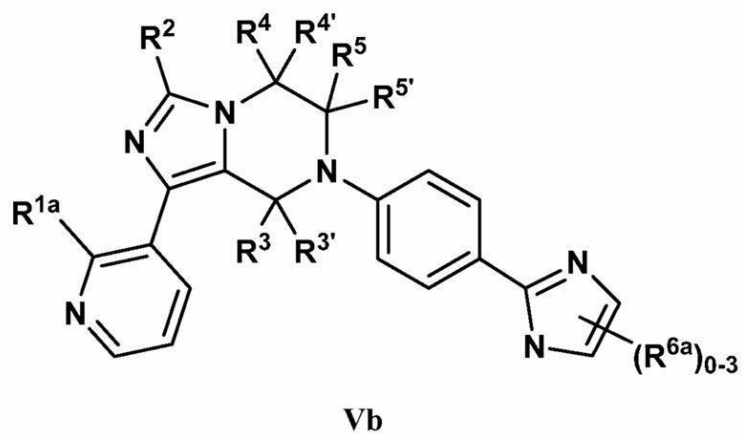
20

30

40

50

【化 4 7 - 2】

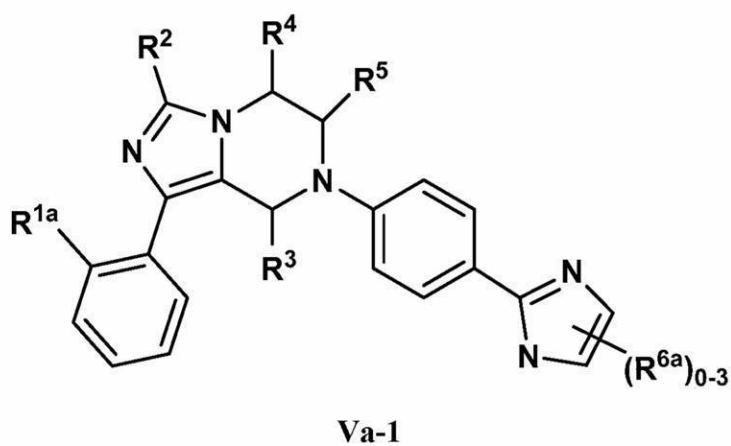


10

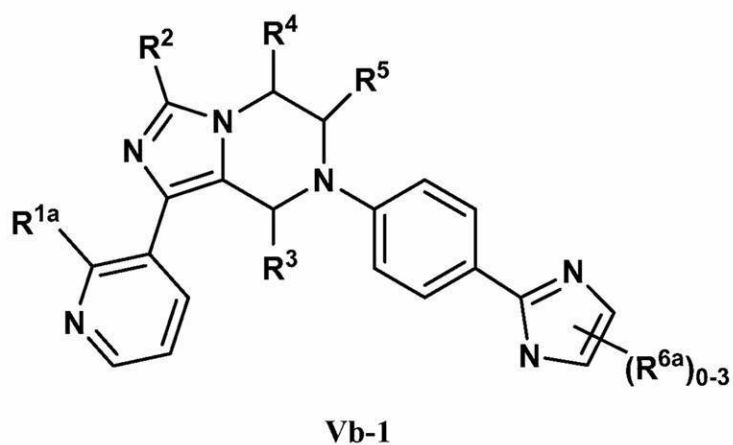
またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

45. 化合物が、式 V a - 1 または式 V b - 1 のものであるか、

【化 4 8】



20



30

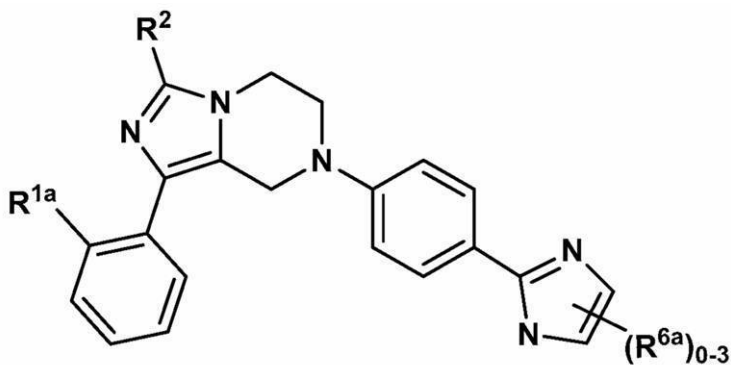
40

またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

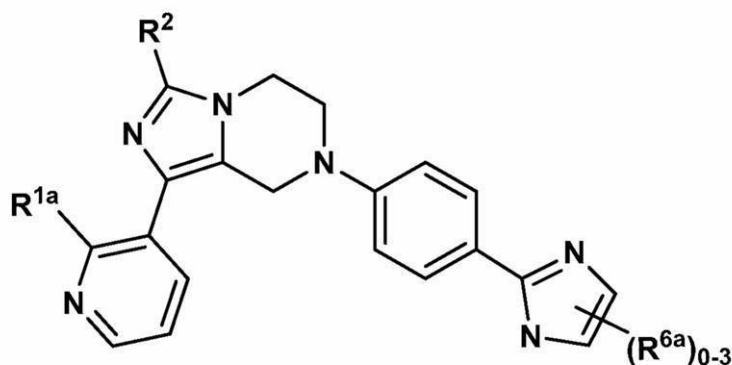
46. 化合物が、式 V a - 2 または式 V b - 2 のものであるか、

50

【化 4 9】



Va-2



Vb-2

またはその薬学的に許容される塩である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

47. 環Aが、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、

環Aの各アリールまたはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲンで置換され、

R^{1a} が、 $-OR$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_3-C_{12}$ シクロアルキルであり、

R^2 の各アルキルまたはシクロアルキルが、任意に1つ以上のハロゲンで置換され、

R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され、 R^6 が、 $-OR$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~14員ヘテロアリールであり、

R^6 の各アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または4個の R^{6a} で置換され、

各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~14員ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^{6a} の各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

各Rが独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-C_0-C_6$ アルキレン- C_6-C_{10} アリールからなる群から選択され、

Rの各アルキルまたはアリールが、0、1、2、3、または4個の R^a で置換されるか、または2個のR基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に $-C_1-C_6$ アルキ

ルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリルを形成することができ、

R^aが、ハロゲン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルであり、

R^aの各ヘテロアリアルが、任意に1つ以上のハロゲンで置換される-C₁-C₆アルキルで置換され、

各R'が独立して、-C₃-C₁₂シクロアルキルである、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

48. 表1から選択される、化合物。

49. 化合物が、実施例1のアッセイにおいて10 μM以下のIC₅₀値を有するUSP 1阻害剤である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

50. 化合物が、実施例1のアッセイにおいて1 μM以下のIC₅₀値を有するUSP 1阻害剤である、先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

51. 先行する実施形態のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【実施例】

【0143】

実施例で提供される説明を含む本教示は、いかなる特許請求の範囲を限定するものではない。過去形で詳細に提示されない限り、実施例に含まれることは、実験が実際に実施されたことを意味することを意図するものではない。以下の非限定的な実施例は、本教示をさらに例示するために提供される。当業者は、本開示に照らして、本教示の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、依然として同様または類似の結果を得ることができることを理解するであろう。

【0144】

分析方法、材料、および機器

別途示されない限り、試薬および溶媒は、商業的供給業者から受け取ったものとして使用した。別途示されない限り、反応は窒素の不活性大気下で実施した。NMR機器：Bruker BBFO ASCEND (商標) 400 AVANCE I II 400 MHz、およびBruker BBFO ULTRASHIELD (商標) 300 AVANCE I II 300 MHz。内部標準：テトラメチルシラン (TMS)。Mass Spec 機器およびイオン化方法：Shimadzu LC-2020、レクトロスプレーイオン化 (ESI)。クロマトグラフィー機器：逆相クロマトグラフィー：Agela Technologies MP200；分取HPLC (Prep-HPLC)：水；超臨界流体クロマトグラフィー (SFC)：Shimadzu。

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

略称		
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカルボネート	
Bn	ベンジル	
bpy	2,2'-ビピリジル	
δ	化学シフト	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	10
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMP	Dess-Martin ペルヨージナン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EA	酢酸エチル	
ee	エナンチオマー過剰率	
equiv	等価物	20
h	時間	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HATU	2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチル イソウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Hz	ヘルツ	
LCMS	液体クロマトグラフィー/質量分析	
MeOH	メタノール	30
min	分	
MS	質量分析	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	

【表 7 - 2】

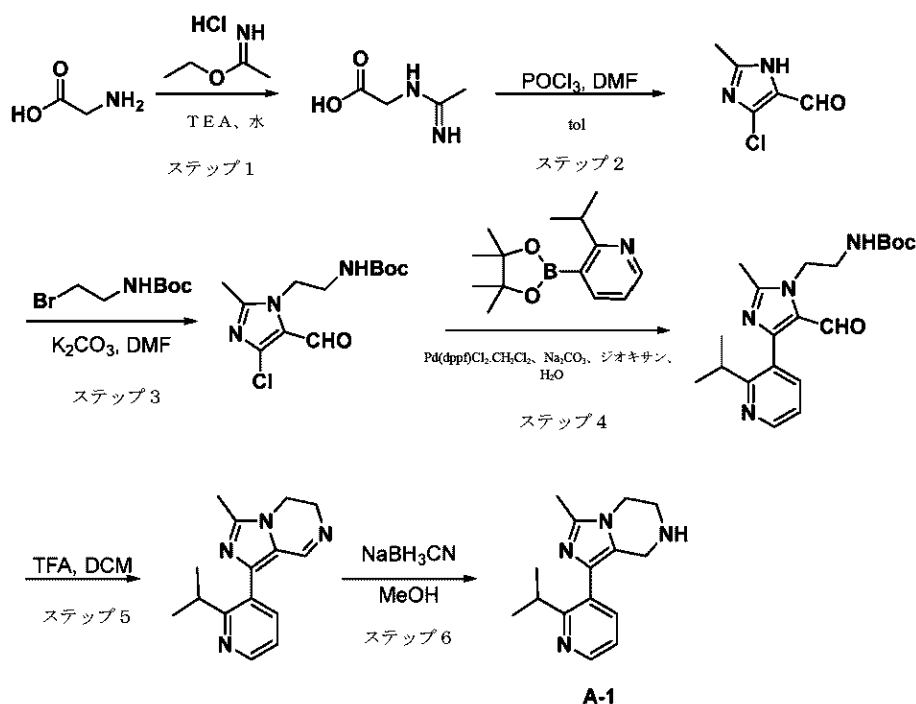
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)クロリド	
rt	室温	
RuPhos-Pd-G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート	
TEA	トリエチルアミン	10
TFA	トリフルオロ酢酸	
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
tol	トルエン	
TsCl	p-トルエンスルホンニルクロリド	
XPhos-Pd-G3	メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)	20

【 0 1 4 5 】

中間体の合成

中間体 A - 1 . 1 - (2 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン

【化 5 0】



ステップ 1 (1-イミノエチル) グリシン

水 (1 2 5 0 m L) 中の 2 - アミノ酢酸 (1 0 0 g 、 1 . 3 3 m o l 、 0 . 6 5 当量) の溶液を、 T E A (1 5 0 m L 、 1 . 0 8 m o l 、 0 . 5 3 当量) で処理して、 p H を 1 0 にした。溶液を、エチルアセトイミデートハイドロクロライド (2 5 0 g 、 2 . 0 2 m

10

20

30

40

50

ol、1.00当量)を室温で少量ずつ添加すると同時に、TEAを滴下して添加して、反応混合物のpHを9.5~10に維持することによって処理した。得られた溶液を室温で6時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、次いでエタノール(1600mL)で処理した。固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、136g(57%)の(1-イミノエチル)グリシンを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 117.0 [M+H]⁺.

【0146】

ステップ2. 4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

(1-イミノエチル)グリシン(50g、421.98mmol、1.00等量)、トルエン(500mL)、およびPOCl₃(184g、1.20mol、2.84等量)の混合物を、DMF(95g、1.30mol、3.00等量)を、80℃で攪拌しながら滴下して添加することによって処理した。得られた溶液を100℃で2時間攪拌し、次に室温に冷却し、反応混合物を氷/水(600mL)に注ぎ、次に水酸化ナトリウム溶液(4N)でpH2に塩基性化した。得られた溶液を酢酸エチル(500mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(20/80~80/20酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製し、18g(28%)の4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドをオレンジ色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 145.0 [M+H]⁺.

【0147】

ステップ3. tert-ブチル(2-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート

4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(10g、69.18mmol、1.00等量)、tert-ブチルN-(2-プロモエチル)カルバメート(15.5g、69.17mmol、1.00等量)、炭酸カリウム(19g、137.48mmol、2.00等量)、およびDMF(250mL)の混合物を、50℃で2時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水(800mL)で処理し、酢酸エチル(500mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0/100~70/30酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製し、10g(50%)のtert-ブチル(2-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメートをオレンジ色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 288.1 [M+H]⁺.

【0148】

ステップ4. tert-ブチル(2-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート

tert-ブチル(2-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート(2g、6.95mmol、1.00等量)、2-(プロパン-2-イル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1.89g、7.65mmol、1.20等量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(567mg、0.69mmol、0.10等量)、炭酸ナトリウム(1.47g、13.87mmol、2.00等量)、1,4-ジオキサン(50mL)、および水(10mL)の混合物を、油浴中で100℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(30/70~70/30酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製し、1.3g(50%)のtert-ブチル(2-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 373.0 [M+H]⁺.

【0149】

ステップ5. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-メチル-5,6-ジヒ

ドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

tert-ブチル (2- (5-ホルミル-4- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (1.3 g、1.00等量、3.5 mmol)、DCM (13 mL)、およびTFA (3 mL) の混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、1 g (粗製) の1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジンを赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 254.7 [M+H]⁺.

【0150】

ステップ6. 1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン (950 mg、3.49 mmol、1.00等量)、およびMeOH (10 mL) の混合物を、0℃で攪拌しながら、NaBH₃CN (440 mg、7.00 mmol、2.00等量) を少量ずつ添加することにより処理した。得られた溶液を0℃で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃溶液 (3 mL) で処理し、次いで酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0/100~10/90 MeOH/DCMで溶出する) によって精製し、233 mg (26%) の1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジンをオレンジ色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 257.1 [M+H]⁺.

【0151】

以下の中間体を、ステップ4で使用した適切なボロン酸エステルまたはボロン酸を用いた中間体A-1の手順を使用して調製した。

【表2】

表2.

中間体	名称	構造	LCMS (ESI, m/z)
A-3	1- (2-イソプロピルフェニル) -3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,5-a]ピラジン		256.2 [M+H] ⁺
A-4	3-メチル-1- (2- (2,2,2-トリフルオロエトキシ) ピリジン-3-イル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,5-a]ピラジン		313.3 [M+H] ⁺

【0152】

中間体A-2. 1- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

10

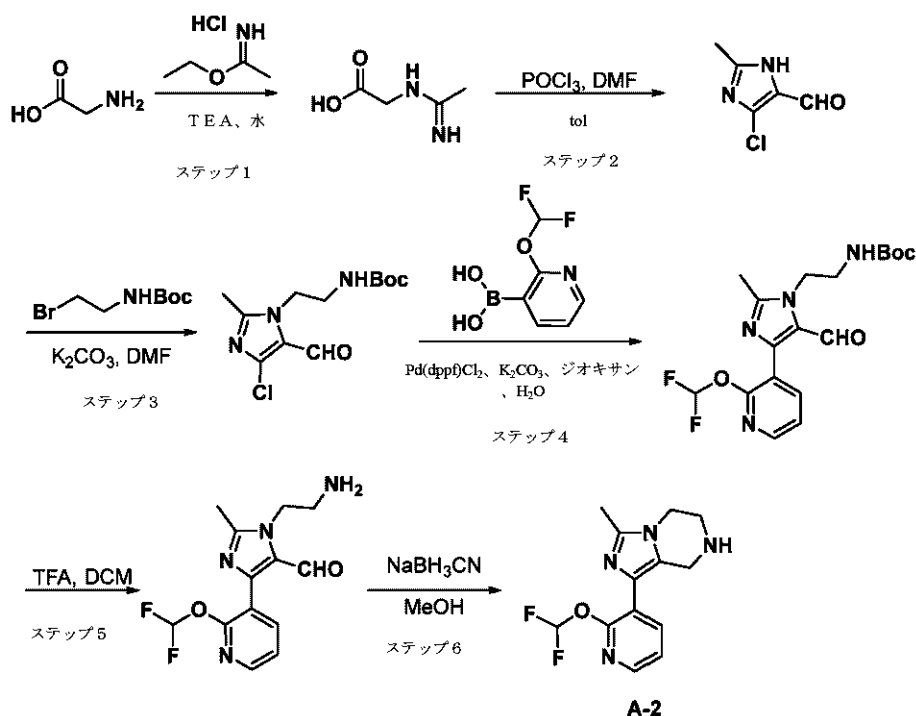
20

30

40

50

【化 5 1】



ステップ 1 (1-イミノエチル) グリシン

水 (1250 mL) 中の 2-アミノ酢酸 (100 g、1.33 mol、0.65 当量) の溶液を、TEA (150 mL、1.08 mol、0.53 当量) で処理して、pH を 10 にした。溶液を、エチルアセトイミデートハイドロクロライド (250 g、2.02 mol、1.00 当量) を 0℃ で少量ずつ添加することによって処理した。混合物を、0℃ で TEA で pH 10 に塩基性化した。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、次いでエタノール (1600 mL) で処理した。固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、136 g (57%) の (1-イミノエチル) グリシンを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 117.0 [M+H]⁺。

【0153】

ステップ 2. 4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

(1-イミノエチル) グリシン (50 g、422 mmol、1.00 等量)、トルエン (500 mL)、および POCl₃ (184 g、1.20 mol、2.84 等量) の混合物を、DMF (95 g、1.30 mol、3.00 等量) を、80℃ で攪拌しながら滴下添加することによって処理した。得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残留物を氷/水 (600 mL) で希釈し、次に水酸化ナトリウム溶液 (飽和、水溶液) で pH 2 に塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル (500 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (1:4 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、18 g (28%) の 4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドをオレンジ色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 145, 147 [M+H]⁺。

【0154】

ステップ 3. tert-ブチル (2-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート

4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (8 g、55.3 mmol、1.00 等量)、tert-ブチル N-(2-ブロモエチル) カルバメート (12.4 g、55.3 mmol、1.00 等量)、炭酸カリウム (15.3 g、111 mmol、2.00 等量)、および DMF (100 mL) の混合物を、50℃ で一晩攪拌し

、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水（200 mL）で処理し、酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（100 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（1：1 酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製し、4.40 g（28%）の *tert*-ブチル（2-（4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル）エチル）カルバメートを淡黄色の固体として得た。LCMS（ESI, *m/z*）288.1 [M+H]⁺.

【0155】

ステップ4. *tert*-ブチルN-（2- {4- [2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル] -5-ホルミル-2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル} エチル）カルバメート

10

ジオキサン（20 mL）および水（3 mL）中の *tert*-ブチル（2-（4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル）エチル）カルバメート（690 mg、2.28 mmol）、（2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル）ボロン酸（500 mg、2.64 mmol）、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（196 mg、0.24 mmol）、炭酸カリウム（663 mg、4.75 mmol）の混合物を、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（1：1 酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製し、*tert*-ブチルN-（2- {4- [2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル] -5-ホルミル-2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル} エチル）カルバメート（550 mg、58%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：397 [M+H]⁺.

20

【0156】

ステップ5. 1-（2-アミノエチル）-4- [2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル] -2-メチル-1*H*-イミダゾール-5-カルバルデヒド（TFA塩）

ジクロロメタン（10 mL）中の *tert*-ブチルN-（2- {4- [2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル] -5-ホルミル-2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル} エチル）カルバメート（550 mg、1.39 mmol）の撹拌混合物に、トリフルオロ酢酸（3 mL）を滴下して添加した。得られた混合物を、25℃で1時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、1-（2-アミノエチル）-4- [2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル] -2-メチル-1*H*-イミダゾール-5-カルバルデヒド（TFA塩）（580 mg、97%）を赤色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：297 [M-TFA+H]⁺.

30

【0157】

ステップ6. 2-（ジフルオロメトキシ）-3- {3-メチル-5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*-イミダゾ [1, 5-*a*] ピラジン-1-イル} ピリジン

メタノール（10 mL）中の 1-（2-アミノエチル）-4- [2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル] -2-メチル-1*H*-イミダゾール-5-カルバルデヒド（TFA塩）（400 mg、0.97 mmol）の撹拌混合物に、NaBH₃CN（169 mg、2.69 mmol）を0℃で少量ずつ添加した。得られた混合物を25℃で1時間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃（20 mL）で希釈し、DCM（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取TLC（MeOH／DCM=1／10）によって精製し、2-（ジフルオロメトキシ）-3- {3-メチル-5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*-イミダゾ [1, 5-*a*] ピラジン-1-イル} ピリジン（200 mg、73%）を白色の固体として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：281 [M+H]⁺.

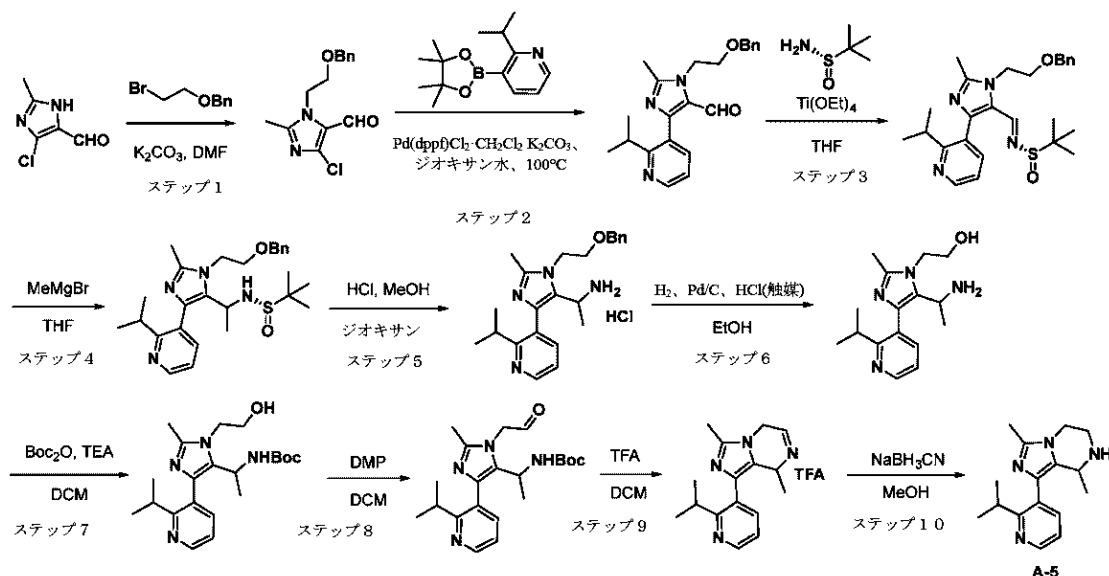
40

【0158】

中間体A-5. 1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-*a*] ピラジン

50

【化 5 2】



10

ステップ 1. 1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

DMF (200 mL) 中の 4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (10.0 g、69.2 mmol)、〔(2-ブromoエトキシ)メチル〕ベンゼン (22.0 g、102 mmol)、および炭酸カリウム (19.0 g、137 mmol) の混合物を、 $50^\circ C$ で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (500 mL) 中に注ぎ、次いで酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (10.0 g、52%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 279, 281 [$M+H$] $^+$ 。

20

【0159】

30

ステップ 2. 1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-2-メチル-4-〔2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル〕-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

1, 4-ジオキサソラン (20 mL) 中の 1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (2.40 g、8.01 mmol)、2-(プロパン-2-イル)-3-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (2.55 g、10.3 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (703 mg、0.86 mmol)、水 (5 mL)、および炭酸カリウム (2.38 g、17.2 mmol) の混合物を、 $100^\circ C$ で 18 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-2-メチル-4-〔2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル〕-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (2.50 g、86%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 364 [$M+H$] $^+$ 。

40

【0160】

ステップ 3. (S)-N-〔(1E)-{1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-2-メチル-4-〔2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル〕-1H-イミダゾール-5-イル}メチリデン〕-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

THF (30 mL) 中の 1-〔2-(ベンジルオキシ)エチル〕-2-メチル-4-〔

50

2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾール-5-カルバル
デヒド (2.00 g, 5.50 mmol)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィ
ンアミド (800 mg, 6.60 mmol)、およびエチルチタネート (2.30 mL、
11.0 mmol) の混合物を、室温で5日間攪拌した。次いで、反応液を水 (1 mL)
を添加することによってクエンチした。得られた混合物を、セライトパッドを通して濾過
し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~
30:70 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、(S)-N- [(1
E)- [1- [2- (ベンジルオキシ) エチル] -2-メチル-4- [2- (プロパン-
2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾール-5-イル] メチリデン] -2-
メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.90 g, 74%) を黄色の油として得た。
注: 任意に割り当てられた生成物の立体化学。LCMS (ESI, m/z) 467 [M+
H]⁺.

10

【0161】

ステップ4. N- [1- {1- [2- (ベンジルオキシ) エチル] -2-メチル-4- [2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾール-5-イル} エ
チル] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

-78°CのTHF (40 mL) 中の(S)-N- [(1E)- [1- [2- (ベンジル
オキシ) エチル] -2-メチル-4- [2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル
] -1H-イミダゾール-5-イル] メチリデン] -2-メチルプロパン-2-スルフィ
ンアミド (2.00 g, 4.29 mmol) の混合物を、臭化メチルマグネシウム (4.
28 mL、THF中3M) で処理した。混合物を0°Cに温め、5時間攪拌し、次いで水 (
25 mL) 中に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。合
わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗
生成物を、C18逆相クロマトグラフィー (20%~45% MeCN/水 (0.05% N
H₄HCO₃)) で溶出する) によって精製した。生成物画分を濃縮し、凍結乾燥して、N-
[1- [1- [2- (ベンジルオキシ) エチル] -2-メチル-4- [2- (プロパン-
2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾール-5-イル] エチル] -2-メ
チルプロパン-2-スルフィンアミド (1.20 g, 58%) を白色の固体として得た。
LCMS (ESI, m/z) 483 [M+H]⁺.

20

【0162】

ステップ5. 1- {1- [2- (ベンジルオキシ) エチル] -2-メチル-4- [2- (プロ
パン-2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾール-5-イル} エタン-
1-アミン (HCl塩)

MeOH (10 mL) 中のN- [(1R)-1- [1- [2- (ベンジルオキシ) エチ
ル] -2-メチル-4- [2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イ
ミダゾール-5-イル] エチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.2
0 g, 2.49 mmol)、および塩酸 (5 mL、1,4-ジオキサン中4M) の混合物
を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、1- {1- [2- (ベンジ
ルオキシ) エチル] -2-メチル-4- [2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル
] -1H-イミダゾール-5-イル} エタン-1-アミン (HCl塩) (900 mg、
96%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 379 [M+H]⁺.

30

40

【0163】

ステップ6. 2- (5- (1-アミノエチル) -4- (2-イソプロピルピリジン-3-
イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エタン-1-オール

エタノール (15 mL) 中の1- {1- [2- (ベンジルオキシ) エチル] -2-メチ
ル-4- [2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル] -1H-イミダゾール-5-
イル} エタン-1-アミン (HCl塩) (900 mg, 2.38 mmol)、パラジウ
ム炭素 (500 mg, 10重量%活性炭上のパラジウム)、および濃塩酸 (3 mL) の混
合物を、水素大気下 (2~3気圧) で、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、セライト
パッドを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、水 (10 mL) に注いだ。得られた混合

50

物を、飽和重炭酸ナトリウムでpH 8に塩基性化し、次いで酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、C18逆相クロマトグラフィー（5%~50% MeCN/水（0.05% NH₄HCO₃）で溶出する）によって精製した。生成物画分を濃縮し、凍結乾燥して、2-（5-（1-アミノエチル）-4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）エタン-1-オール（500 mg、73%）を白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）289 [M+H]⁺。

【0164】

ステップ7. tert-ブチル（1-（1-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）エチル）カルバメート

10

2-（5-（1-アミノエチル）-4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）エタン-1-オール（500 mg、1.73 mmol）、TEA（0.72 mL、5.18 mmol）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（452 mg、2.07 mmol）、およびDCM（20 mL）の混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0:100~10:90 MeOH/DCMで溶出する）によって精製し、tert-ブチル（1-（1-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）エチル）カルバメート（500 mg、74%）を白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）389 [M+H]⁺。

20

【0165】

ステップ8. tert-ブチル（1-（4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1-（2-オキソエチル）-1H-イミダゾール-5-イル）エチル）カルバメート

DCM（20 mL）中のtert-ブチル（1-（1-（2-ヒドロキシエチル）-4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）エチル）カルバメート（673 mg、1.73 mmol）の溶液を、Desse-Martinペルヨージナン（1.40 g、3.30 mmol）で処理し、得られた混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0:100~10:90 MeOH/DCMで溶出する）によって精製し、tert-ブチル（1-（4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1-（2-オキソエチル）-1H-イミダゾール-5-イル）エチル）カルバメート（500 mg、75%）を黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）387 [M+H]⁺。

30

【0166】

ステップ9. 3-〔3, 8-ジメチル-5H, 8H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン-1-イル〕-2-（プロパン-2-イル）ピリジン（TFA塩）

tert-ブチル（1-（4-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-2-メチル-1-（2-オキソエチル）-1H-イミダゾール-5-イル）エチル）カルバメート（500 mg、1.29 mmol）、TFA（3 mL）、およびDCM（10 mL）の混合物を、室温で16時間攪拌し、真空下で濃縮して、3-〔3, 8-ジメチル-5H, 8H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン-1-イル〕-2-（プロパン-2-イル）ピリジン（TFA塩）（300 mg、65%）を黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）269 [M+H]⁺。

40

【0167】

ステップ10. 1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン

3-〔3, 8-ジメチル-5H, 8H-イミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン-1-イル〕-2-（プロパン-2-イル）ピリジン（TFA塩）（300 mg、1.05 mmol）

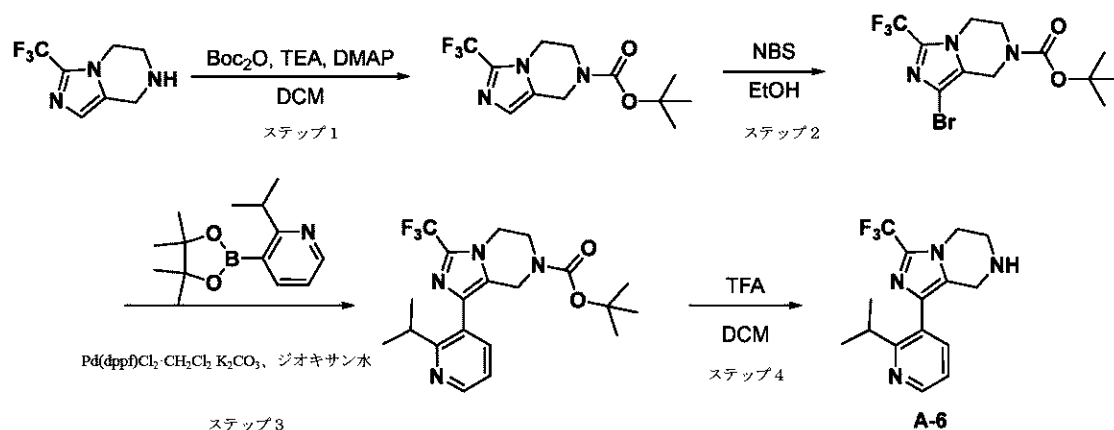
50

、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（132mg、2.10mmol）、およびMeOH（10mL）の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取TLC（1：10MeOH／DCMで溶出する）によって精製し、1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン（80mg、28%）を黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）271 [M+H]⁺。

【0168】

中間体A-6．1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3-（トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

【化53】



ステップ1．tert-ブチル3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7（8H）-カルボキシレート

3-（トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン（1g、5.18mmol、1.00等量）、DCM（10mL）、TEA（2.11g、20.90mmol、4.04等量）、ジ-tert-ブチルジカーボネート（1.71g、7.84mmol、1.51等量）、および4-ジメチルアミノピリジン（64mg、0.52mmol、0.10等量）の混合物を、25℃で18時間攪拌した。反応混合物を水（20mL）で処理し、次いでDCM（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム溶液（10mL）およびブライン（10mL）で洗浄し、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、0.82g（54%）のtert-ブチル3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7（8H）-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）292.3 [M+H]⁺。

【0169】

ステップ2．tert-ブチル1-ブromo-3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7（8H）-カルボキシレート

tert-ブチル3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7（8H）-カルボキシレート（820mg、2.62mmol、1.00等量）、エタノール（80mL）、およびN-ブromoスクシンイミド（1.00g、5.64mmol、2.15等量）の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで酢酸エチル（20mL）で溶解した。得られた溶液を、重炭酸ナトリウム溶液（10mL）およびブライン（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0／100～30／70酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製して、320mg（33%）のtert-ブチル1-ブromo-3-（トリフルオロメチル）-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7（8H）-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）369.8, 371.8 [M+H]⁺。

【0170】

ステップ3. *tert*-ブチル 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

tert-ブチル 1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (320mg、0.82mmol、1.00等量)、2-イソプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (257mg、1.04mmol、1.27等量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (70.85mg、0.09mmol、0.11等量)、炭酸カリウム (359mg、2.60mmol、3.16等量)、水 (2mL)、および 1,4-ジオキサン (8mL) の混合物を、100℃で18時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (2/1 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製して、250mg (74%) の *tert*-ブチル 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 411.2 [M+H]⁺.

[0171]

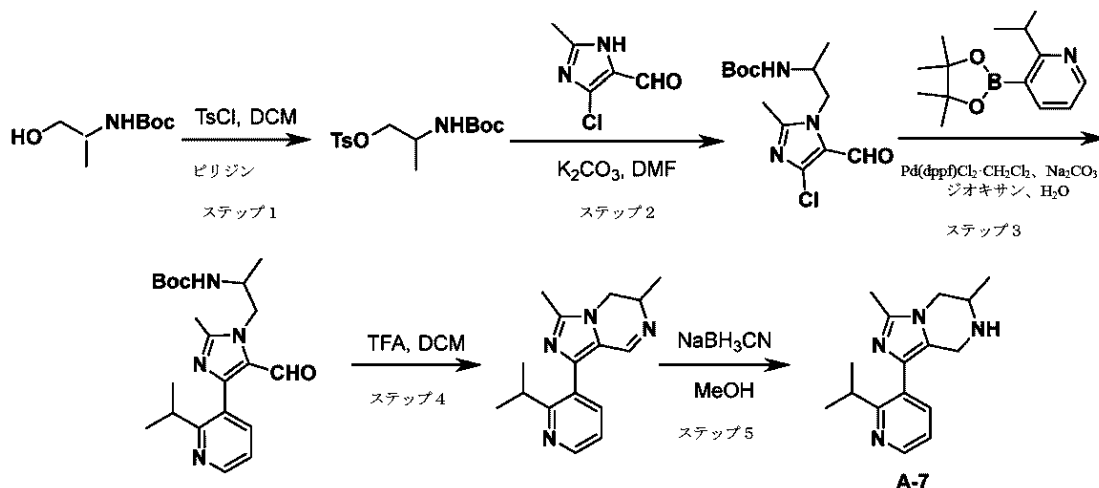
ステップ4. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

tert-ブチル 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (250mg、0.58mmol、1.00等量)、DCM (10mL)、および TFA (2mL) の混合物を、25℃で1時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、MeOH (1mL) で処理し、次いで MeOH 中の 7M アンモニアで塩基性化して、pH 8 を達成した。得られた溶液を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (1/10 MeOH/DCM で溶出する) によって精製して、180mg (95%) の 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 311.2 [M+H]⁺.

[0172]

中間体 A-7. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

【化54】



ステップ1. 2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート

250mL の丸底フラスコに、*tert*-ブチル (1-ヒドロキシプロパン-2-イル

カルバメート (10 g、57.07 mmol、1.00 等量)、DCM (100 mL)、およびピリジン (9 g、113.78 mmol、1.99 等量) を入れた。続いて、0 °C で攪拌しながら、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (12 g、62.94 mmol、1.10 等量) を少量ずつ添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で処理し、次いで DCM (200 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0/100 ~ 30/70 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、10 g (53%) の 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホネートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 329.7 [M+H]⁺.

10

【0173】

ステップ 2. tert-ブチル (1-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

250 mL の丸底フラスコに、4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (2 g、13.84 mmol、1.00 等量)、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (10 g、30.36 mmol、2.19 等量)、炭酸カリウム (3.8 g、27.50 mmol、1.99 等量)、および DMF (100 mL) を入れた。得られた混合物を 50 °C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (100 mL) で処理し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0/100 ~ 70/30 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製して、600 mg (14%) の tert-ブチル (1-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 301.7 [M+H]⁺.

20

【0174】

ステップ 3. tert-ブチル (1-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

窒素の不活性大気下でパージし、維持した 100 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル (1-(4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (600 mg、1.99 mmol、1.00 等量)、2-イソプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (588 mg、2.38 mmol、1.20 等量)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (162 mg、0.20 mmol、0.10 等量)、炭酸ナトリウム (421 mg、3.97 mmol、2.00 等量)、1,4-ジオキサン (15 mL)、および水 (3 mL) を入れた。得られた混合物を 100 °C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (20/80 ~ 80/20 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製して、550 mg (68%) の tert-ブチル (1-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 386.8 [M+H]⁺.

30

40

【0175】

ステップ 4. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,5-a]ピラジン

50 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル (1-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (550 mg、1.42 mmol、1.00 等量)、DCM (6 mL)、および TFA (1 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反

50

応混合物を真空下で濃縮して、400mg（粗製）の1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジンを赤色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）268.6 $[M+H]^+$ 。

【0176】

ステップ5. 1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

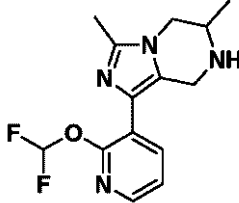
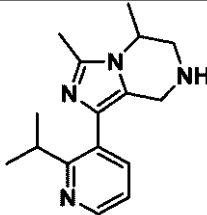
50mLの丸底フラスコに、1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン（400mg、1.40mmol、1.00等量）、およびMeOH（10mL）を入れた。これに続いて、0℃で攪拌しながら、NaBH₃CN（176mg、2.80mmol、2.00当量）を少量ずつ添加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液（3mL）で処理し、次いで酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0/100～10/90MeOH/DCMで溶出する）によって精製し、200mg（53%）の1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジンを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z ）270.7 $[M+H]^+$ 。

【0177】

以下の中間体を、ステップ3で使用した適切なボロン酸エステルまたはボロン酸を用いた中間体A-7の手順を使用して調製した。

【表3】

表3

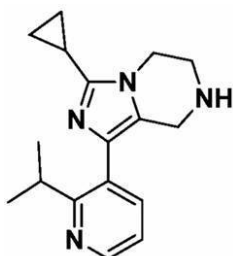
中間体	名称	構造	LCMS (ESI, m/z)
A-8	1-（2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル）-3,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン		295.1 $[M+H]^+$
A-9 ^a	1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-3,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン		271.2 $[M+H]^+$

^a T a r t -ブチル（2-ヒドロキシプロピル）カルバメートをステップ1で（1-ヒドロキシプロパン-2-イル）カルバメートに置換した。

【0178】

中間体A-10. 3-シクロプロピル-1-（2-イソプロピルピリジン-3-イル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

【化55】

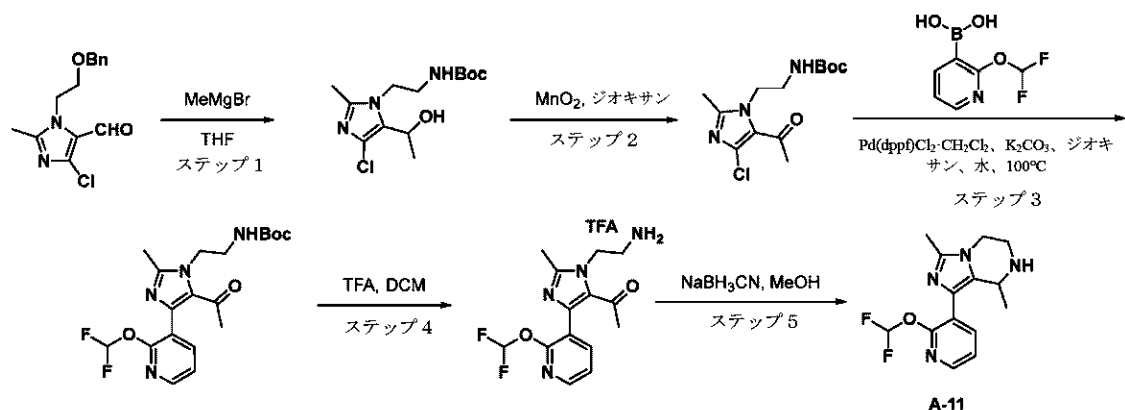


中間体 A-10 を、中間体 A-1 と同じ手順に従って調製し、ステップ 1 でエチルシクロプロパンカルビミデートをエチルエタンカルボキシミデートハイドロクロライドに置換する。LCMS (ESI, m/z) 283.1 $[M+H]^+$.

【0179】

中間体 A-11. 1-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

【化56】



10

ステップ 1. tert-ブチル (2-(4-クロロ-5-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート

20

THF (10 mL) 中の 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (700 mg、2.43 mmol) の溶液に、0℃で撹拌しながら、臭化メチルマグネシウム溶液 (2.43 mL、THF 中 3 M) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で処理し、次いで酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、tert-ブチル (2-(4-クロロ-5-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート (500 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 304, 306 $[M+H]^+$.

30

【0180】

ステップ 2. tert-ブチル (2-(5-アセチル-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート

1,4-ジオキサン (20 mL) 中の tert-ブチル (2-(4-クロロ-5-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート (500 mg、1.65 mmol) の溶液に、二酸化マンガ (2.86 g、32.9 mmol) を添加した。得られた混合物を 60℃で 3 日間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0/100~70/30 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、tert-ブチル (2-(5-アセチル-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート (450 mg、86%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 302, 304 $[M+H]^+$.

40

【0181】

ステップ 3. tert-ブチル (2-(5-アセチル-4-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート

1,4-ジオキサン (8 mL) 中の tert-ブチル (2-(5-アセチル-4-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート (490 mg、1.62 mmol) の溶液に、[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (460 mg、2.43 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (133

50

mg、0.16 mmol)、炭酸カリウム (449 mg、3.25 mmol)、および水 (1.6 mL) を添加した。得られた混合物を 100 °C で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取 TLC (100 : 1 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出する) によって精製して、tert-ブチル (2- (5-アセチル-4- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (260 mg、39%) を褐色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 411 [M+H]⁺.

【0182】

ステップ 4. 1- (1- (2-アミノエチル) -4- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) エタン-1-オン (TFA 塩)

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル (2- (5-アセチル-4- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (260 mg、0.63 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、1- (1- (2-アミノエチル) -4- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) エタン-1-オン (TFA 塩) (240 mg、89%) を褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 311 [M+H]⁺.

【0183】

ステップ 5. 1- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -3, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

MeOH (5 mL) 中の 1- (1- (2-アミノエチル) -4- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) エタン-1-オン (TFA 塩) (240 mg、0.77 mmol) の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (98 mg、1.55 mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取 TLC (100 : 1 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出する) によって精製して、1- (2- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -3, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン (130 mg、57%) を淡黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 295 [M+H]⁺.

【0184】

中間体 A-12. 1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

10

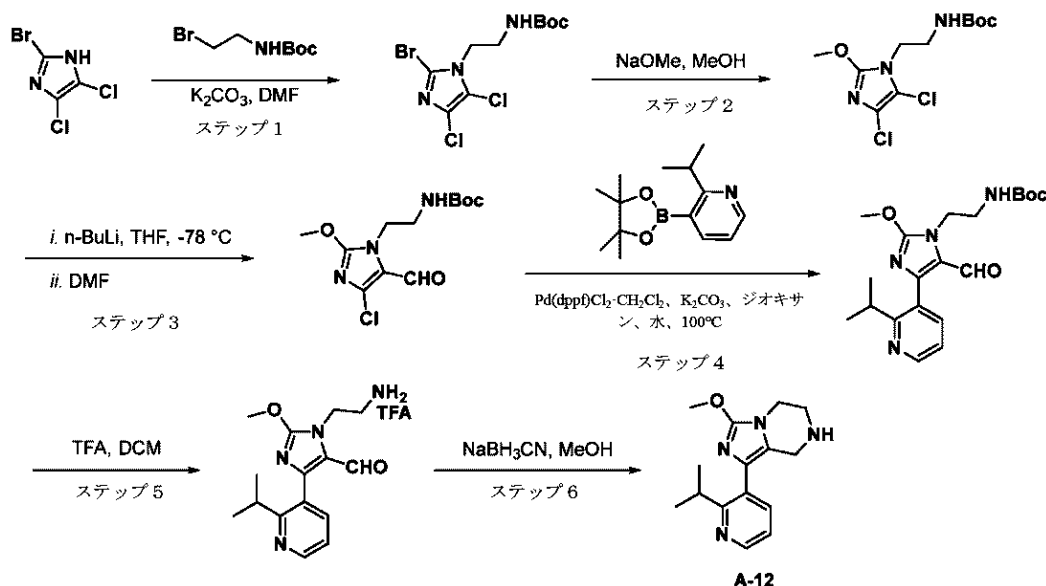
20

30

40

50

【化 5 7】



ステップ 1. *tert*-ブチル (2- (2-ブロモ-4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート

DMF (70 mL) 中の 2-ブロモ-4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾール (5.00 g、23.2 mmol) の溶液に、*tert*-ブチル (2-ブロモエチル) カルバメート (5.70 g、25.4 mmol)、および炭酸カリウム (9.60 g、69.5 mmol) を添加した。得られた混合物を 50°C で 16 時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を水 (80 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、*tert*-ブチル (2- (2-ブロモ-4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (4.80 g、58%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*) 358, 360, 362 [*M*+H]⁺. [0185]

ステップ 2. *tert*-ブチル (2- (4, 5-ジクロロ-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート

MeOH (20 mL) 中の *tert*-ブチル (2- (2-ブロモ-4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (1.50 g、4.18 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (2.26 g、41.8 mmol) を添加した。得られた混合物を 60°C で 3 日間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を真空下で濃縮し、水 (15 mL) で処理した。得られた混合物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、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。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、*tert*-ブチル (2- (4, 5-ジクロロ-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (500 mg、39%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*) 310, 312 [*M*+H]⁺. [0186]

[0186]

ステップ 3. *tert*-ブチル (2- (4, 5-ジクロロ-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート

THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2- (4, 5-ジクロロ-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル) エチル) カルバメート (700 mg、2.26 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (2.3 mL、THF 中 2.5 M) を -78°C で攪拌しながら滴下して添加した。得られた混合物を、この温度で 30 分間攪拌し、DMF (0.70 mL)

L、9.03 mmol) を添加した。得られた混合物を -78°C でさらに1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(10 mL)で処理し、次いで酢酸エチル(3 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製し、tert-ブチル(2-(4,5-ジクロロ-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート(500 mg、73%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 304, 306 [M+H]⁺。

【0187】

ステップ4. tert-ブチル(2-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート

1,4-ジオキササン(8 mL)および水(2 mL)中のtert-ブチル(2-(4,5-ジクロロ-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート(500 mg、1.65 mmol)の溶液に、2-イソプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(610 mg、2.47 mmol)、炭酸カリウム(683 mg、4.94 mmol)、およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(134 mg、0.16 mmol)を添加した。得られた混合物を100°Cで一晩攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取TLC(100% EAで溶出する)によって精製し、tert-ブチル(2-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート(550 mg、86%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 389 [M+H]⁺。

【0188】

ステップ5. 1-(2-アミノエチル)-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メトキシ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(TFA塩)

DCM(10 mL)中のtert-ブチル(2-(5-ホルミル-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メトキシ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)カルバメート(550 mg、1.42 mmol)の溶液に、TFA(1 mL)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、1-(2-アミノエチル)-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メトキシ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(TFA塩)(500 mg、粗生成物)を褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 289 [M+H]⁺。

【0189】

ステップ6. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

MeOH(10 mL)中の1-(2-アミノエチル)-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-メトキシ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(TFA塩)(500 mg、1.73 mmol)の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(218 mg、3.47 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)に注ぎ、次いで酢酸エチル(3 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製し、1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン(400 mg、85%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 273 [M+H]⁺。

【0190】

中間体A-13. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

10

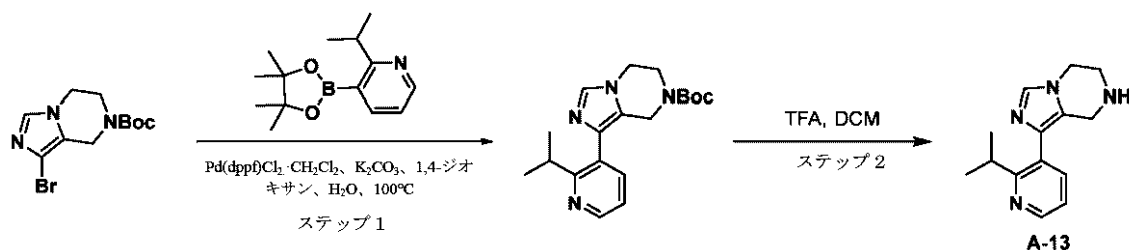
20

30

40

50

【化58】



ステップ1. *tert*-ブチル1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(15mL)中の*tert*-ブチル1-ブromo-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(500mg、1.65mmol)の溶液に、炭酸カリウム(451mg、3.26mmol)、2-イソプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(615mg、2.49mmol)、水(4mL)、およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(136mg、0.17mmol)を添加した。得られた混合物を100°Cで16時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水(15mL)に注ぎ、次いで酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0:100~100:0酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製し、*tert*-ブチル1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(400mg、71%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 343 [M+H]⁺。

【0191】

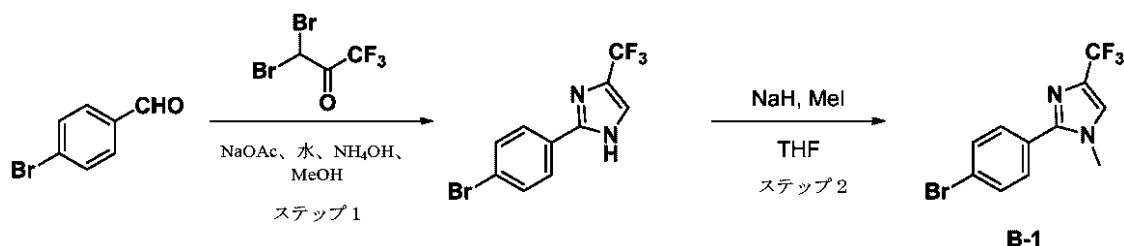
ステップ2. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン

DCM(15mL)中の*tert*-ブチル1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(400mg、1.17mmol)の溶液に、TFA(0.26mL、3.51mmol)を添加した。得られた溶液を室温で2時間撹拌し、真空下で濃縮した。得られた混合物を、飽和炭酸カリウム溶液でpH8に塩基性化し、次いでDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン(250mg、88%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 243 [M+H]⁺。

【0192】

中間体B-1. 2-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

【化59】



ステップ1. 2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

水 (58 mL) 中の 3,3-ジブromo-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン (36.4 g、133 mmol)、および酢酸ナトリウム (22.2 g、270 mmol) の混合物を、100℃で1時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。4-ブromoベンズアルデヒド (20.0 g、107 mmol)、MeOH (231 mL)、および濃縮水酸化アンモニウム (69 mL) の混合物を添加し、得られた混合物を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、沈殿物を濾過によって収集し、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) で洗浄した。固体を収集し、真空下で乾燥させて、2-(4-ブromoフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (16 g、51%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 291, 293 [M+H]⁺.

【0193】

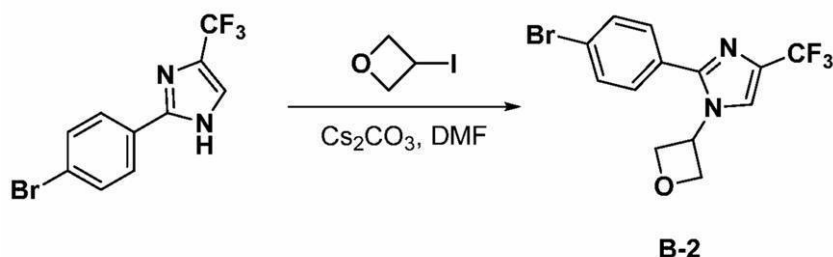
ステップ2. 2-(4-ブromoフェニル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

0℃のDMF (150 mL) 中の2-(4-ブromoフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (16.0 g、53.0 mmol) の混合物を、水素化ナトリウム (4.40 g、110 mmol、鉱物油中60%分散液) で少量ずつ処理した。0℃で0.5時間後、ヨードメタン (3.76 mL、60.5 mmol) を添加し、得られた混合物を25℃まで徐々に温め、次いで18時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) で処理し、次いで酢酸エチル (5 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0/100~10/90 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、2-(4-ブromoフェニル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (10 g、61%) を無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 305, 307 [M+H]⁺.

【0194】

中間体B-2. 2-(4-ブromoフェニル)-1-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

【化60】



DMF (10 mL) 中の2-(4-ブromoフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (1.00 g、3.44 mmol)、および炭酸セシウム (2.79 g、8.56 mmol) の混合物を、3-ヨードオキセタン (1.26 g、6.85 mmol) で処理し、混合物を110℃で72時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (2 x 8 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~30:70 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、2-(4-ブromoフェニル)-1-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (200 mg、17%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 347, 349 [M+H]⁺.

【0195】

中間体B-3. 2-クロロ-5-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

10

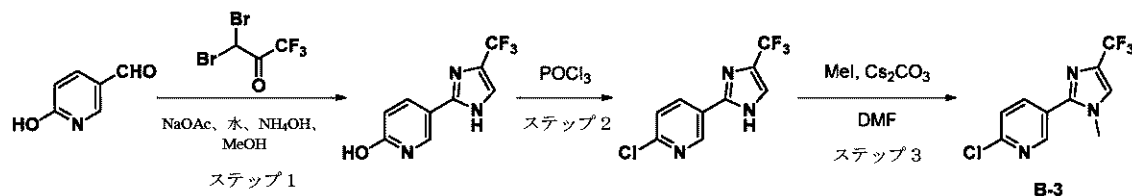
20

30

40

50

【化 6 1】



ステップ 1. 5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-オール

水 (22 mL) 中の 3,3-ジブromo-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン (13.6 g、49.9 mmol)、および酢酸ナトリウム (8.3 g、101 mmol) の混合物を、100℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、6-ヒドロキシニコチンアルデヒド (5.00 g、40.2 mmol)、MeOH (86 mL)、および濃縮水酸化アンモニウム (26 mL) を順次添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。沈殿物を濾過によって収集し、酢酸エチル/石油エーテル (1/3) 中でスラリー化した。固形物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-オール (4.2 g、46%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 230 [M+H]⁺。

【0196】

ステップ 2. 2-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-オール (800 mg、3.32 mmol) および三塩化ホスホリル (8 mL) の混合物を、90℃で2時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) で処理し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン (860 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 248, 250 [M+H]⁺。

【0197】

ステップ 3. 2-クロロ-5-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

DMF (10 mL) 中の 2-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン (500 mg、2.02 mmol) の溶液を、炭酸セシウム (1.30 g、3.99 mmol) で処理し、0℃まで冷却した。ヨードメタン (0.13 mL、2.01 mmol) を、0℃で攪拌しながら滴下し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で処理し、次いで酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (1/3 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製して、2-クロロ-5-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン (320 mg、57%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 262, 264 [M+H]⁺。

【0198】

中間体 B-4. 2-(4-ブromoフェニル)-1-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

10

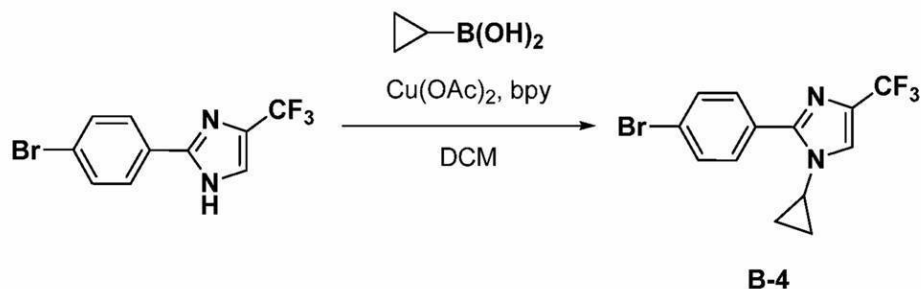
20

30

40

50

【化 6 2】

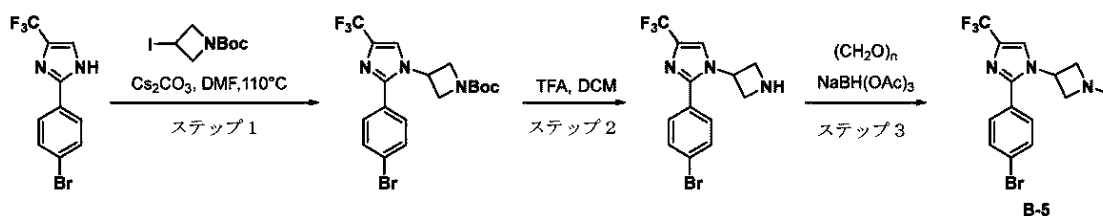


DCM (10 mL) 中の 2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (300 mg、1.03 mmol)、酢酸銅 (II) (565 mg、3.11 mmol)、2,2'-ビピリジン (2 mL) およびシクロプロピルボロン酸 (270 mg、3.11 mmol) の混合物を、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~20:80 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、2-(4-ブロモフェニル)-1-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (276 mg、81%) を褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 331, 333 [M+H]⁺。

【0199】

中間体 B-5. 2-(4-ブロモフェニル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

【化 6 3】



ステップ 1. tert-ブチル 3-(2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (20 mL) 中の 2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (1.00 g、3.44 mmol)、tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (2.92 g、10.3 mmol)、および炭酸セシウム (3.36 g、10.3 mmol) の混合物を、110°C で 18 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~60:40 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、tert-ブチル 3-(2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (900 mg、59%) をオレンジ色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 446, 448 [M+H]⁺。

【0200】

ステップ 2. 1-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 3-(2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (900 mg、2.02 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を添加した。得られ

た溶液を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた混合物をアンモニア（MeOH中7M）でpH8に塩基性化し、次いで真空下で濃縮して、1-（アゼチジン-3-イル）-2-（4-ブロモフェニル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（670mg、粗製）を褐色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）346, 348 [M+H]⁺.

【0201】

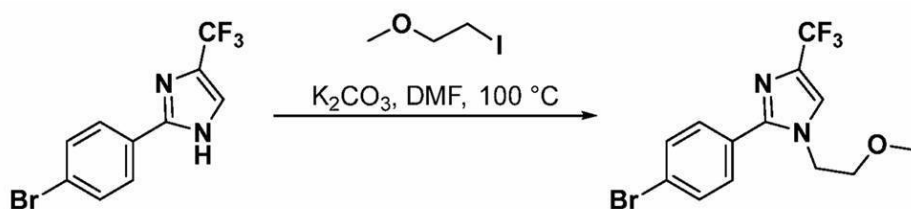
ステップ3. 2-（4-ブロモフェニル）-1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール

DCM（10mL）中の1-（アゼチジン-3-イル）-2-（4-ブロモフェニル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（700mg、2.02mmol）の溶液に、パラホルムアルデヒド（128mg、1.42mmol）を添加した。得られた溶液を30分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.28g、6.07mmol）を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水（10mL）に注ぎ、次いで酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0：100～80：20酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製し、2-（4-ブロモフェニル）-1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（120mg、16%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）360, 362 [M+H]⁺.

【0202】

中間体B-6. 2-（4-ブロモフェニル）-1-（2-メトキシエチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール

【化64】



B-6

DMF（8mL）中の2-（4-ブロモフェニル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（500mg、1.72mmol）、1-ヨード-2-メトキシエタン（479mg、2.58mmol）、および炭酸カリウム（475mg、3.44mmol）の混合物を、100℃で16時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を水（10mL）に注ぎ、次いで酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0：100～40：60酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製し、2-（4-ブロモフェニル）-1-（2-メトキシエチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（500mg、83%）をオレンジ色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）349, 351 [M+H]⁺.

【0203】

中間体B-7. 4-（1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート

10

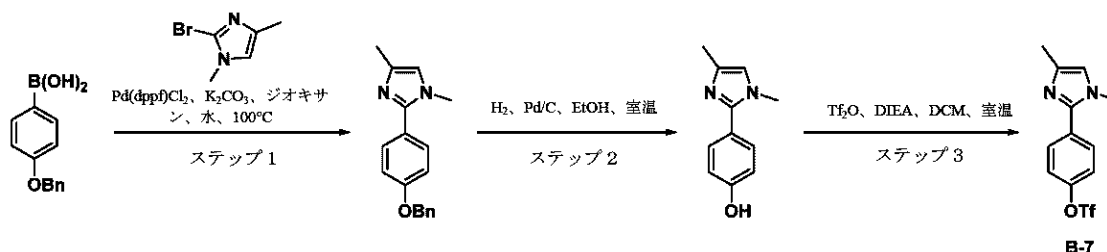
20

30

40

50

【化 6 5】



ステップ１．２－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の（４－（ベンジルオキシ）フェニル）ボロン酸（１．３０ｇ、５．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、２－ブロモ－１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（１．００ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_２（４１７ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．６０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）、および水（６ｍＬ）を添加した。得られた混合物を１００℃で１８時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、次いで酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（０：１００～４０：６０酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製し、２－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（１．００ｇ、６３％）を黒色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，*m/z*）２７９〔*M*＋*H*〕⁺。

【０２０４】

ステップ２．４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェノール

エタノール（２０ｍＬ）中の２－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）－１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（５００ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム炭素（２００ｍｇ、１０重量％活性炭上のパラジウム）を添加した。得られた混合物を、水素大気下（２～３ａｔｍ）で、室温で３時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取ＴＬＣ（２：１酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製して、４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェノール（３００ｍｇ、８８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，*m/z*）１８９〔*M*＋*H*〕⁺。

【０２０５】

ステップ３．４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェノール（３００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（０．８０ｍＬ、４．７８ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．８０ｍＬ、４．７５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、次いで酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取ＴＬＣ（１：１酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製して、４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート（２７０ｍｇ、５３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，*m/z*）３２１〔*M*＋*H*〕⁺。

【０２０６】

中間体Ｂ－８．２－（４－ブロモフェニル）－４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール

10

20

30

40

50

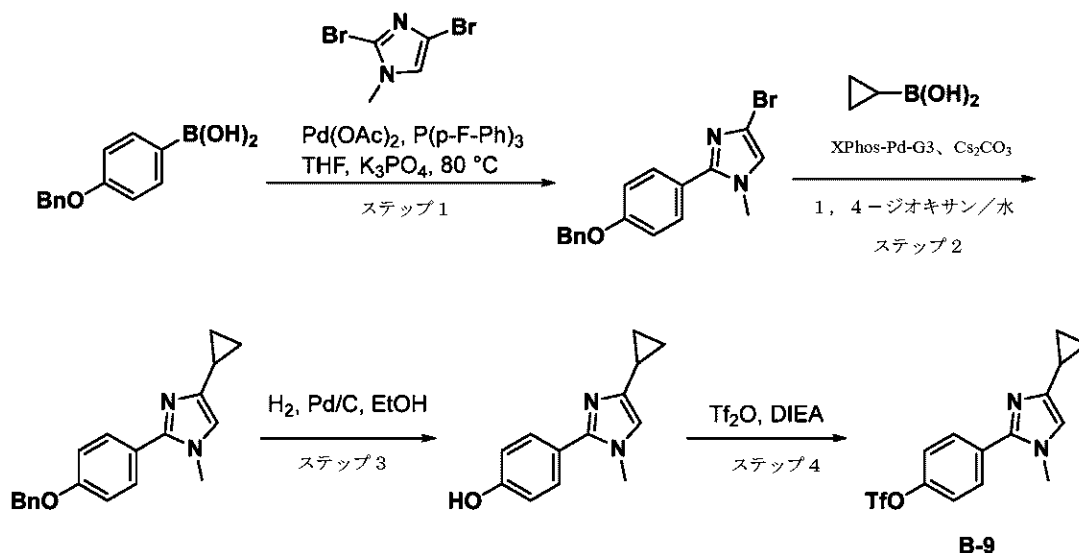
DMF (50 mL) 中の 4-ブロモ安息香酸 (3.00 g、14.8 mmol) の溶液に、2-アミノアセトニトリルハイドロクロライド (2.10 g、22.7 mmol)、HATU (8.55 g、22.3 mmol)、および DIEA (4.94 mL、29.9 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 : 100 ~ 50 : 50 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出する) によって精製し、4-ブロモ-N-(シアノメチル) ベンズアミド (1.00 g、28 %) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 239, 241 [M+H]⁺. [0207]

アセトニトリル（30 mL）中の4-ブロモ-N-（シアノメチル）ベンズアミド（1.00 g、3.89 mmol）の溶液に、四塩化炭素（1.01 mL、10.5 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（2.74 g、10.4 mmol）を添加した。得られた混合物を50℃で18時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（30 mL）に注ぎ、次いで酢酸エチル（3 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0：100～50：50 酢酸エチル／石油エーテルで溶出する）によって精製し、2-（4-ブロモフェニル）-4-クロロ-1H-イミダゾール（400 mg、40%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）257, 259, 261 [M+H]⁺.

DMF (10 mL) 中の 2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-1H-イミダゾール (400 mg、1.44 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (94 mg、2.35 mmol、鉱物油中 60% 分散液) を 0℃ で添加した。得られた混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いでヨードメタン (0.15 mL、2.33 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0:100~50:50 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する) によって精製し、2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール (260 mg、66%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 271, 273, 275 [M+H]⁺

中間体 B-9. 4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)
フェニルトリフルオロメタンスルホネート

【化 6 7】



ステップ 1. 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール

THF (50 mL) 中の (4- (ベンジルオキシ) フェニル) ボロン酸 (4.90 g、21.5 mmol) の溶液に、2, 4-ジブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (4.65 g、19.4 mmol)、トリス (4-フルオロフェニル) ホスファン (617 mg、1.95 mmol)、パラジウム (II) アセテート (219 mg、0.98 mmol)、およびリン酸カリウム (8.28 g、39.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 12 時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 : 100 ~ 50 : 50 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出する) によって精製し、2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (6.20 g、84%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) 343, 345 [M+H]⁺。

【0210】

ステップ 2. 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール

マイクロ波管中の 1, 4-ジオキサン (5 mL) および水 (1 mL) 中の 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (1.00 g、2.91 mmol) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (377 mg、4.39 mmol)、XPhos-Pd-G3 (272 mg、0.32 mmol)、および炭酸セシウム (1.90 g、5.83 mmol) を添加した。得られた混合物にマイクロ波を 110 °C で 3 時間照射し、室温まで冷却した。反応混合物を水 (5 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取 TLC (1 : 1 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出する) によって精製して、2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール (140 mg、16%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) 305 [M+H]⁺。

【0211】

ステップ 3. 4- (4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) フェノール

エタノール (5 mL) 中の 2- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール (160 mg、0.53 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (64 mg、10 重量% 活性炭素上のパラジウム) を添加した。得られた混合物を、水素大気下 (2 ~ 3 atm) で、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取 TLC (99 : 1 酢酸エチル / 石油エーテ

ルで溶出する) によって精製して、4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェノール(80mg、71%)を黒色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z) 215 [M+H]⁺.

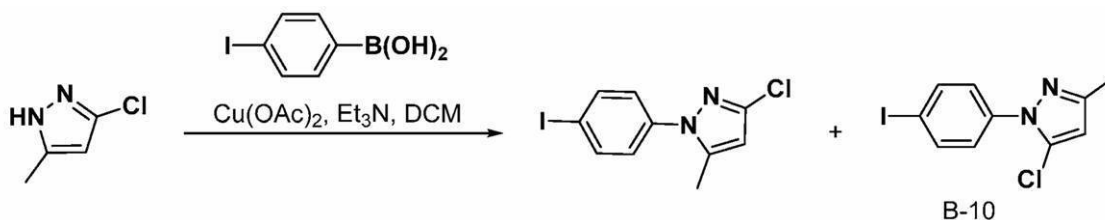
【0212】

ステップ4. 4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート

DCM(10mL)中の4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェノール(100mg、0.47mmol)の溶液に、DIEA(0.24mL、1.40mmol)および(トリフルオロメタン)スルホニルトリフルオロメタンスルホネート(0.08mL、0.47mmol)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水(3mL)に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取TLC(1:10酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製して、4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(70mg、43%)を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z) 347 [M+H]⁺.

【0213】

中間体B-10. 3-クロロ-1-(4-ヨードフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾールおよび5-クロロ-1-(4-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール
【化68】



DCM(10mL)中の3-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール(500mg、4.29mmol)の溶液に、(4-ヨードフェニル)ボロン酸(2.14g、8.64mmol)、TEA(1.20mL、8.61mmol)、および酢酸銅(II)(585mg、3.22mmol)を添加した。得られた混合物を空気大気下で、室温で3時間攪拌した。反応混合物をブライン(15mL)で処理し、次いで酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、分取TLC(2:1酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)によって精製して、3-クロロ-1-(4-ヨードフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾールおよび5-クロロ-1-(4-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾールの混合物を無色の油として得た(600mg、44%、LCMSに基づく約4:3の比率)。LCMS(ESI, m/z) 319, 321 [M+H]⁺.

【0214】

開示される化合物の合成

化合物1. 1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-メチル-7-(4-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン

10

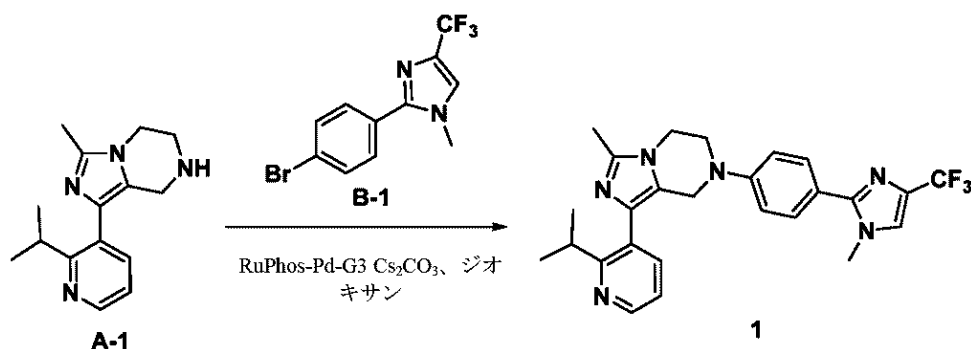
20

30

40

50

【化69】



10

窒素の不活性大気下でパージし、維持した50mLの丸底フラスコに、中間体A-1 (200mg、0.78mmol、1.00等量)、中間体B-1 (260mg、0.85mmol、1.10等量)、炭酸セシウム (509mg、1.56mmol、2.00等量)、RuPhos-Pd-G3 (65mg、0.08mmol、0.10等量)、および1,4-ジオキサン (10mL) を入れた。得られた混合物を110℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (1/20 MeOH/DCMで溶出する) によって精製し、分取HPLCによってさらに精製した (カラム: XBridge BEH Shield RP18 OBD分取カラム、130Å、5μm、19mm×150mm; 移動相: 水 (10mmol NH₄HCO₃)、MeCN (10% MeCN、7分にわたって最大40%); 流量: 20mL/分; 検出器: 254および220nm)。これにより、36.1mg (10%) の1-(2-イソプロピルピリジン-3-イル)-3-メチル-7-(4-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,5-a] ピラジンを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.52-8.50 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.00 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J=9.00 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 6H)。LCMS (ESI, m/z) 481.1 [M+H]⁺。

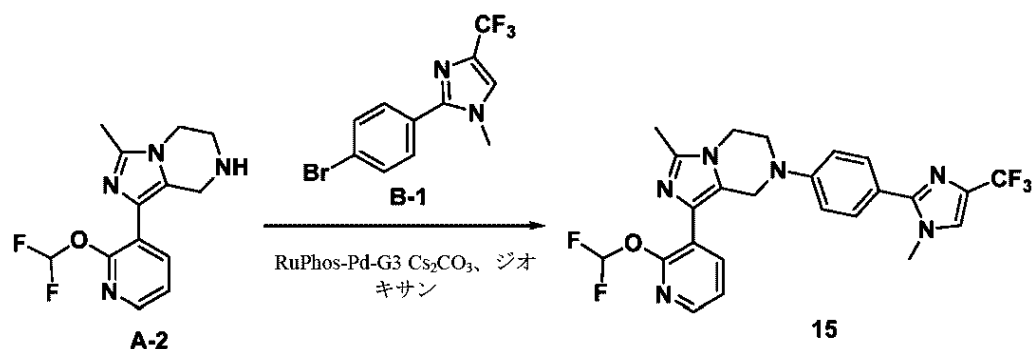
20

30

【0215】

化合物15. 2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ [1,5-a] ピラジン-1-イル)ピリジン

【化70】



40

ジオキサン (10mL) 中の中間体A-2 (100mg、0.36mmol)、中間体B-1 (109mg、0.36mmol)、RuPhos-Pd-G3 (30mg、0.04mmol)、およびCs₂CO₃ (233mg、0.72mmol) の混合物を、油

50

浴中で110℃で18時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水(20mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件での分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge分取フェニルOBDカラム19×150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分で25%B～75%B；254nm。生成物画分を凍結乾燥して、2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)ピリジン(21.4mg、12%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19–8.17(m, 1H), 8.03–8.01(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.62(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.53(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30–7.27(m, 1H), 7.14(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.57(s, 2H), 4.14–4.09(m, 2H), 3.92–3.90(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.41(s, 3H)。LCMS(ES, m/z)：505 [M+H]⁺。

【表4-1】

表4

化合物番号	精製方法
8-1 および 8-2	2つのエナンチオマーを、CHIRAL-HPLCによって分離した(カラム:CHIRAL ART セルロース-SB、20×250mm、5μm、移動相A:ヘキサン-HPLC、移動相B:EtOH-HPLC;流量:20mL/分;勾配:14分にわたって20B~20B;検出器:220/254nm;保持時間:1回目:9.60分、2回目:10.82分)。

【表4-2】

化合物番号	精製方法
27-1 および 27-2	2つのエナンチオマーを、CHIRAL-HPLCによって分離した(カラム:Dai-CEL CHIRALPAK IF、20×250mm、5μm;移動相A:ヘキサン:DCM=5:1、移動相B:EtOH-HPLC、流量:18mL/分;勾配:10分にわたって40B~40B;検出器:220/254nm;保持時間:1回目:5.591分、2回目:6.341分)。
52-1 および 52-2	2つのエナンチオマーを、CHIRAL-HPLCによって分離した(カラム:Dai-CEL CHIRALPAK IE、20×250mm、5μm;移動相A:ヘキサン-HPLC、移動相B:EtOH-HPLC;流量:20mL/分;勾配:24分にわたって30B~30B;検出器:220/254nm;保持時間:1回目:12.86分、2回目:17.16分)。
72-1 および 72-2	2つのエナンチオマーを、CHIRAL-HPLCによって分離した(カラム:Dai-CEL CHIRALPAK AD-H、20×250mm、5μm;移動相A:ヘキサン-HPLC、移動相B:iPrOH-HPLC;流量:20mL/分;勾配:45分にわたって10B~10B;検出器:220/254nm;保持時間:1回目:20.317分、2回目:29.48分)。

【0216】

実施例1. USP1阻害のための生物学的アッセイ

pH8.0の20mM Tris-HCl(1M Tris-HCl、pH8.0溶液; Corning 46-031-CM)、1mM GSH(L-グルタチオン還元、Sigma-Aldrich、G4251-100G)、0.03%BGG(0.22μM濾過、Sigma、G7516-25G)、および0.01%Triton X-100(Sigma、T9284-10L)を含有するアッセイ緩衝液中で最終体積6μLでアッセイ

イを行った。10ポイント、DMSO中の3倍段階希釈のナノリットル量を、25 μ M ~ 1.3 nMの最終試験濃度で、それぞれ最高から最低用量を1536アッセイプレート (Corning、#3724BC) に予め分配した。濃縮およびインキュベーション時間を、固定基質濃度 (<< Km) で初期速度条件を維持しながら、最大のシグナル対バックグラウンドについて最適化した。3 μ Lの2x酵素をアッセイプレートに添加し (化合物で事前にスタンプした)、30分間プレインキュベートし、次いで3 μ Lの2x基質 (Ub-Rho 110、Ubiquitin-126) で処理した。酵素および基質の最終濃度は、それぞれ0.025 nMおよび25 nMである。プレートを、Envision (Perkin Elmer) またはPheraSTAR (BMG) で11分間、動的プロトコルを使用して連続的に読み取り、485 nmで励起して535 nmで発光するか、または520 nmで励起して590 nmで発光した。すべてのアッセイ形式について、データは、以下の式に基づいて、対照ウェルと比較した阻害パーセントとして報告した： $\% inh = 100 * ((FLU - AveLow) / (AveHigh - AveLow))$ 、式中、FLU = 測定した蛍光、AveLow = 酵素対照なしの平均蛍光 (n = 32)、および AveHigh = DMSO対照の平均蛍光 (n = 32)。IC₅₀ 値を、Activity Baseソフトウェアパッケージ：IDBS XE Designer Model 205に含まれる標準4パラメータロジスティックフィッティングアルゴリズムの曲線フィッティングによって決定した。データは、Levenburg Marquardtアルゴリズムを使用してフィッティングした。

【0217】

表5において、いくつかの化合物の絶対立体化学は決定されていない。したがって、「R」または「S」立体異性体としての任意の化合物の割り当ては、別段の記載がない限り、任意である。いくつかの事例では、化合物は、立体異性体を分離するために使用される精製方法に基づいて、「第1の溶出異性体」、「第2の溶出異性体」などで標識される。

【0218】

下記の表5および6に示すように、IC₅₀ 値は、以下のように定義した： $\leq 1 \mu$ M (+++) ; $> 1 \mu$ M から $\leq 10 \mu$ M (++) ; $> 10 \mu$ M から $\leq 25 \mu$ M (+) ; および $> 25 \mu$ M (-)。

10

20

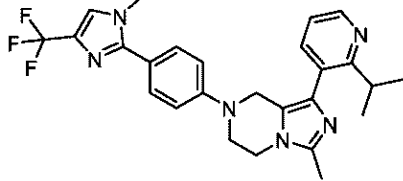
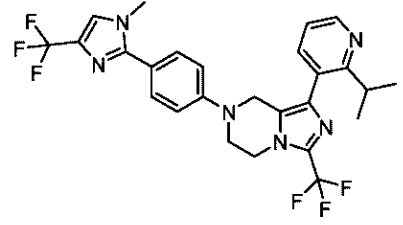
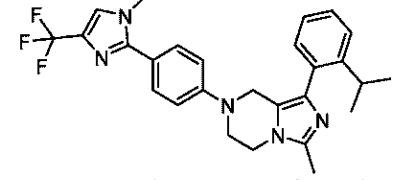
30

40

50

【表 5 - 1】

表 5.

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
1	(+++)	 3-(3-メチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	481.1	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52-8.50 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
2	(+++)	 3-{7-[4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	535.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59-8.56 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.80 Hz, 6H).
3	(+++)	 1-メチル-2-{4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]フェニル}-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール	480.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.80 Hz, 6H).

10

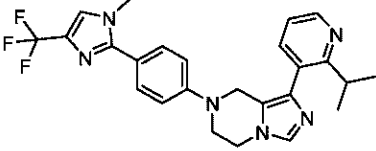
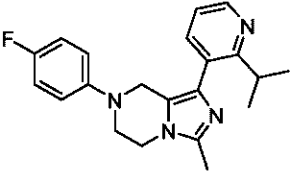
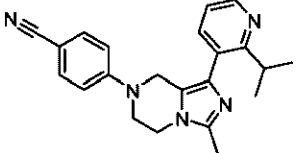
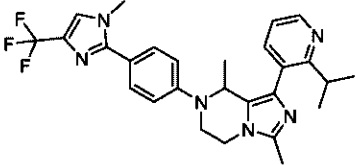
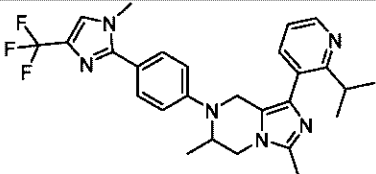
20

30

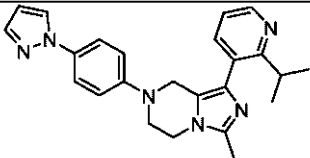
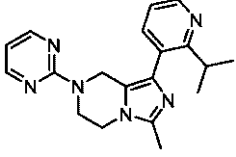
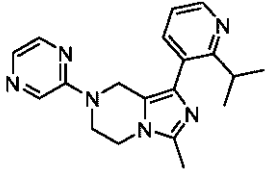
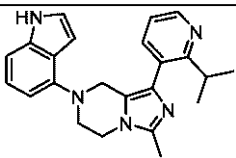
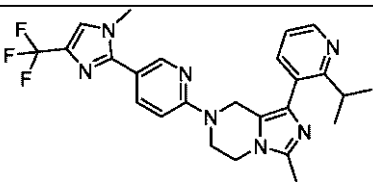
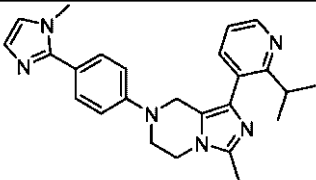
40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
4	(+++)	 3-(7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	467	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.53-8.52 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
5	(-)	 3-[7-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	351.3	
6	(-)	 4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンゾニトリル	358.3	
7	(+++)	 3-(3,8-ジメチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン		
8-1 第1の溶出異性体	(+++)	 3-[3,6-ジメチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	495.4	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53-8.51 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.49 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 9H).
8-2 第2の溶出異性体	(+++)			

【表 5 - 3】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
9	(++)	 3-{3-メチル-7-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	399.3	
10	(-)	 2-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ピリミジン	335.4	
11	(-)	 2-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ピラジン	335.4	
12	(-)	 4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}-1H-インドール	372.4	
13	(+++)	 2-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}-5-[1-メチル4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン	482.2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52-8.50 (m, 1H), 7.40-8.39 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.80 Hz, 6H).
14	(++)		413.4	

10

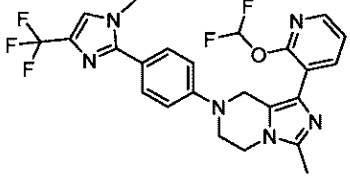
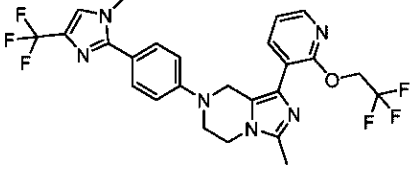
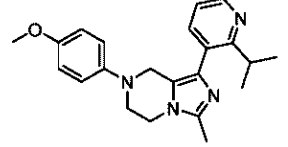
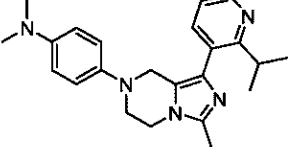
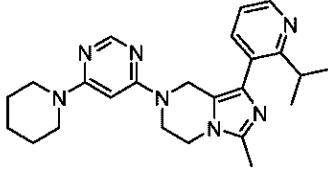
20

30

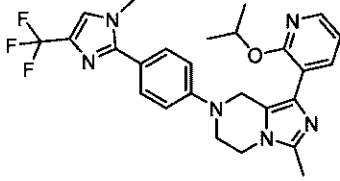
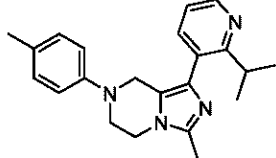
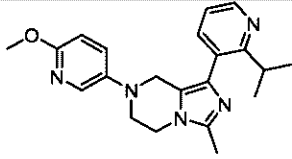
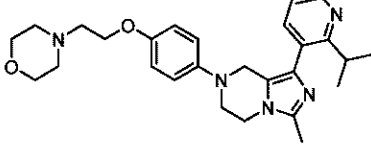
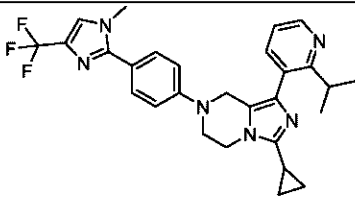
40

50

【表 5 - 4】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
		3-{3-メチル-7-[4- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2- (プロパン-2-イル) ピリジン		
15	(+++)	 2-(ジフルオロメトキシ) -3- (3-メチル-7-[4-[1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル) ピリジン	505.0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24-8.12 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
16	(+++)	 3- (3-メチル-7-[4-[1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル) -2- (2,2,2-トリフルオロエトキシ) ピリジン	537.0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18-8.11 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 3H), 5.98-4.98 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
17	(-)	 3-[7- (4-メトキシフェニル) -3-メチル-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2- (プロパン-2-イル) ピリジン	363.4	
18	(-)	 N,N-ジメチル-4-{3-メチル-1-[2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}アニリン	376.4	
19	(+)	 4- {3-メチル-1- [2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}-6- (ピペリジン-1-イル) ピリミジン	418.4	

【表 5 - 5】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
20	(+++)	 3-(3-メチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン	497.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17-8.05(m, 1H), 7.90-7.90 (m, 1H), 7.65-7.48(m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 3H), 5.51-5.39 (m, 1H), 4.52(s, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.45-1.31(m, 6H).
21	(+)	 3-[3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	347.5	
22	(+)	 2-メトキシ-5-[3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ピリジン	364.4	
23	(+)	 4-[2-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェノキシ)エチル]モルホリン	462.5	
24	(+++)	 3-(3-シクロプロピル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	507.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.20 Hz, 6H), 1.06-0.95 (m, 4H).

10

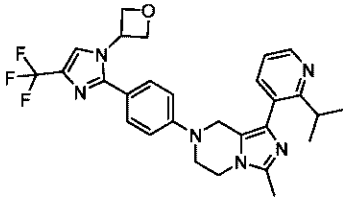
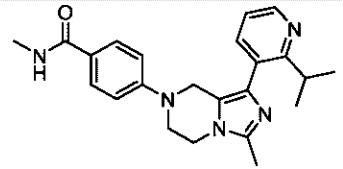
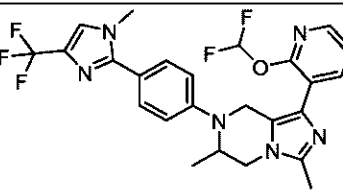
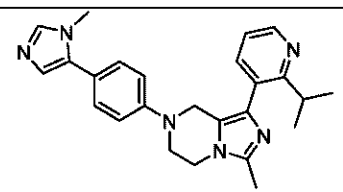
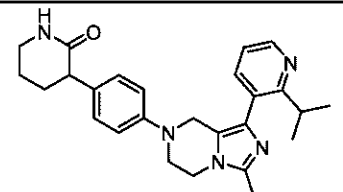
20

30

40

50

【表 5 - 6】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
25	(+++)	 3-(3-メチル-7-{4-[1-(オキセタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	523	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.57-8.55 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
26	(-)	 N-メチル-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	390.4	
27-1 第1の溶出異性体	(+++)		519	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.22-8.19 (m, 1H), 8.19-8.05 (m, 1H), 7.76 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
27-2 第2の溶出異性体	(+++)	2-(ジフルオロメトキシ)-3-{3,6-ジメチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}ピリジン		
28	(-)	 3-{3-メチル-7-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	413.5	
29	(-)	 3-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]フェニル)ピペリジン-2-オン	430.5	

10

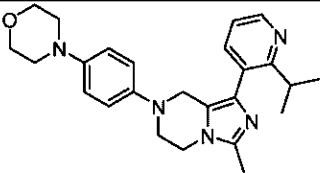
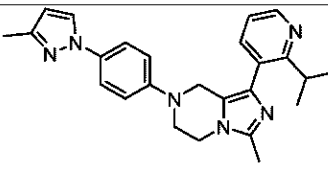
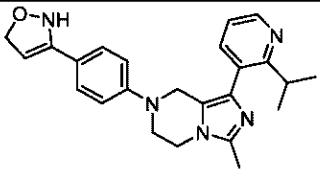
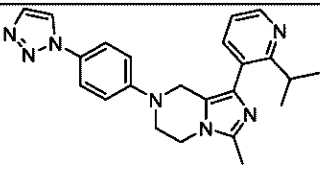
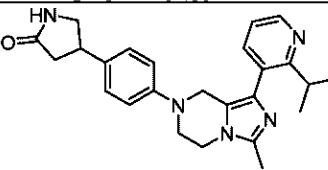
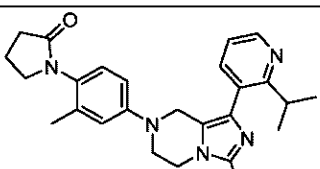
20

30

40

50

【表 5 - 7】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
30	(-)	 4-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)モルホリン	418.5	
31	(+++)	 3-{3-メチル-7-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	413.5	
32	(++)	 3-{7-[4-(2,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)フェニル]-3-メチル-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	402.4	
33	(+)	 3-{3-メチル-7-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	400.4	
34	(-)	 4-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)ピロリジン-2-オン	416.5	
35	(-)		430.5	

10

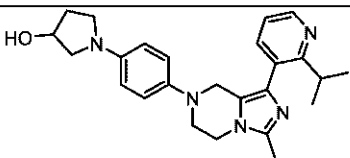
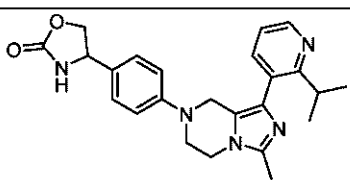
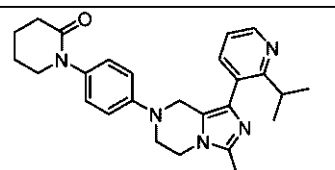
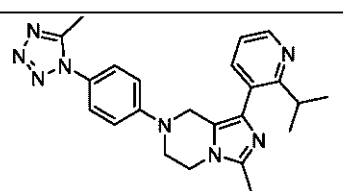
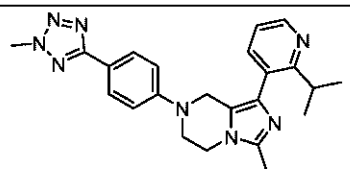
20

30

40

50

【表 5 - 8】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
		1-(2-メチル-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)ピロリジン-2-オン		
36	(+)	 1-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)ピロリジン-3-オール	418.5	
37	(-)	 4-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン	418.4	
38	(-)	 1-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)ピペリジン-2-オン	430.5	
39	(-)	 3-{3-メチル-7-[4-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	415.5	
40	(++)	 3-{3-メチル-7-[4-(2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	415.5	

10

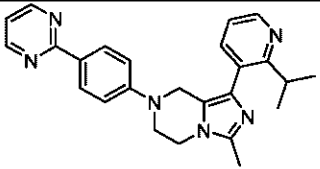
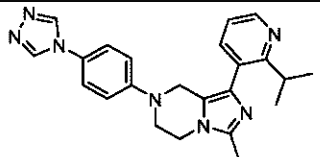
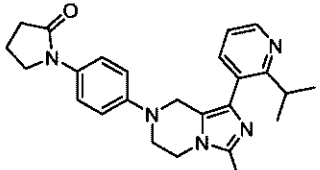
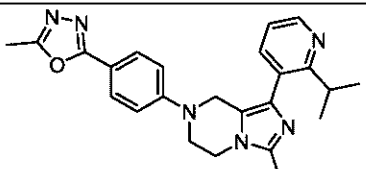
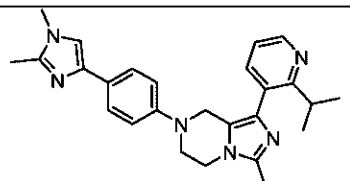
20

30

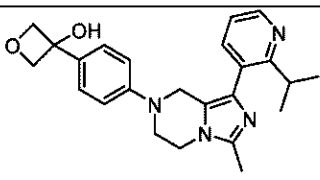
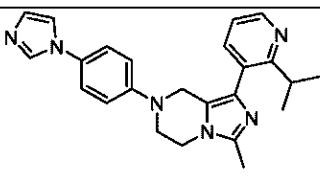
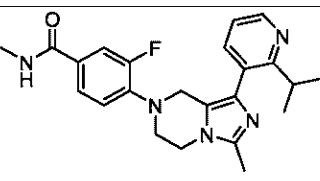
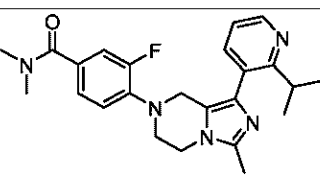
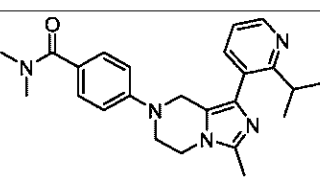
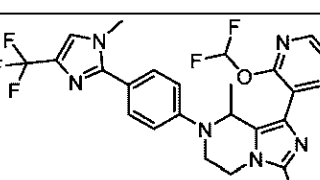
40

50

【表 5 - 9】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
41	(++)	 2-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)ピリミジン	411.5	
42	(-)	 3-{3-メチル-7-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	400.5	
43	(++)	 1-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)ピロリジン-2-オン	416.5	
44	(++)	 3-{3-メチル-7-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	415.5	
45	(+++)	 3-{7-[4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	427.5	

【表 5 - 10】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
46	(-)	 3-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)オキセタン-3-オール	405.4	
47	(-)	 3-{7-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-メチル-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	399.5	
48	(-)	 3-フルオロ-N-メチル-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	408.4	
49	(+)	 3-フルオロ-N,N-ジメチル-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	422.4	
50	(+)	 N,N-ジメチル-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	404.5	
51	(+++)		519.5	

10

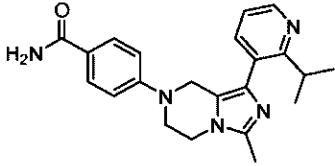
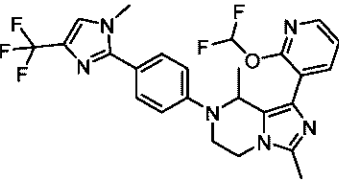
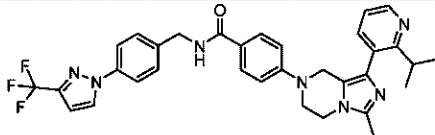
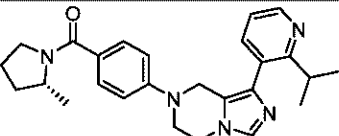
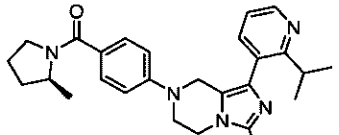
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
		2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3,8-ジメチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)ピリジン		
51	(-)	 4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	376.4	
52-1 第1の溶出異性体	(+++)		519	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.21-8.19 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.81 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
52-2 第2の溶出異性体	(++)	2-(ジフルオロメトキシ)-3-{3,8-ジメチル-7-[4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}ピリジン		
53	(++)	 4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}-N-({4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}メチル)ベンズアミド	600.6	
54-1	(+)	 3-(3-メチル-7-{4-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	444.5	
55	(++)	 3-(3-メチル-7-{4-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	444.5	

10

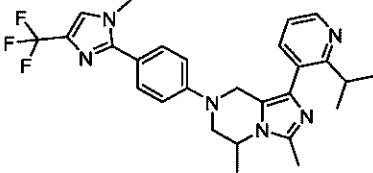
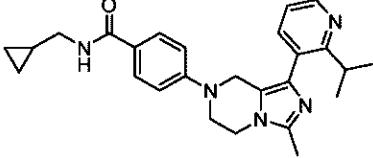
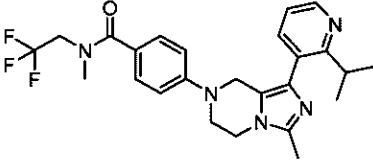
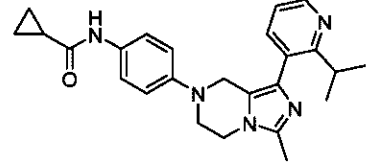
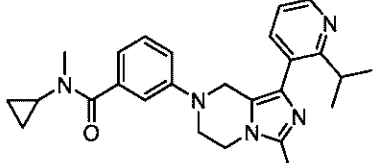
20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
56	(+++)	 3-(3,5-ジメチル-7-{4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	495.5	
57	(-)	 N-(シクロプロピルメチル)-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	430.5	
58	(++)	 N-メチル-4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド	472.5	
59	(++)	 N-(4-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}フェニル)シクロプロパンカルボキサミド	416.5	
60	(-)	 N-シクロプロピル-N-メチル-3-{3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル}ベンズアミド	430.5	

10

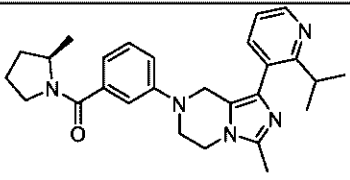
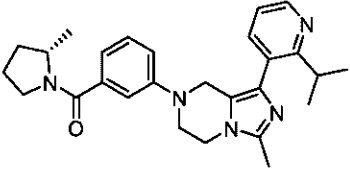
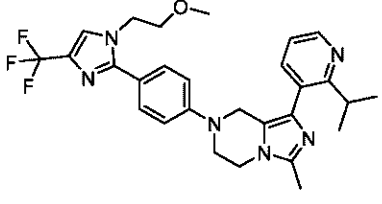
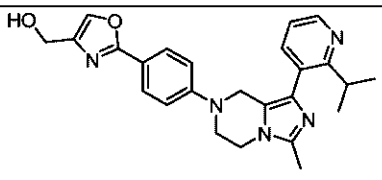
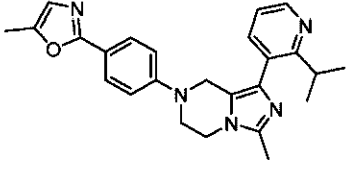
20

30

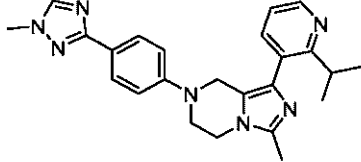
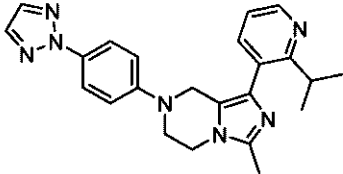
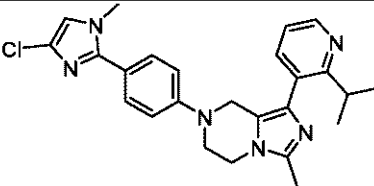
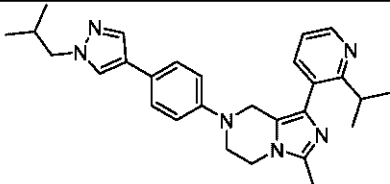
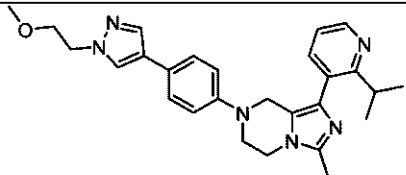
40

50

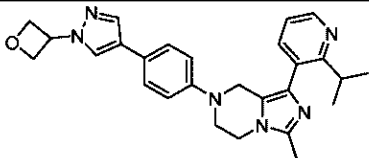
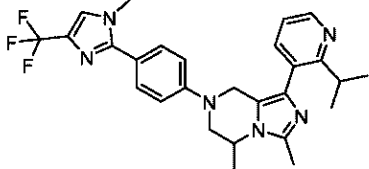
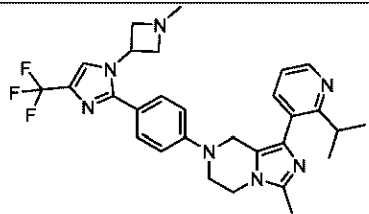
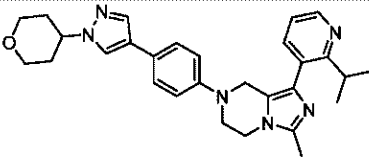
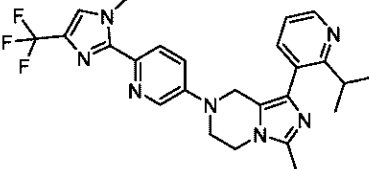
【表 5 - 1 3】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
61	(-)	 3-(3-メチル-7-((3R)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	444.5	
62	(-)	 3-(3-メチル-7-((3S)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	444.6	
63	(+++)	 3-(7-(4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-3-メチル-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	525	(CD ₃ OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.52-8.51 (m, 1H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.22-4.10 (m, 4H), 3.95- 3.87 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
64	(+)	 [2-(4-(3-メチル-1-(2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)フェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノール	430.5	
65	(+++)	 3-(3-メチル-7-(4-(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	414.5	

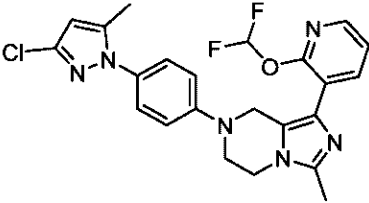
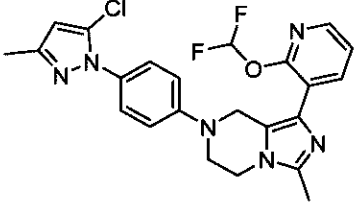
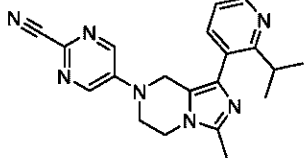
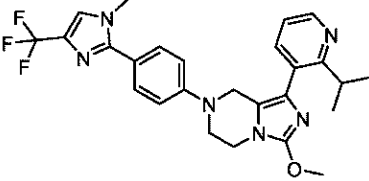
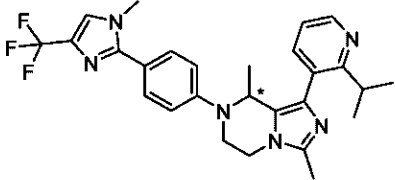
【表 5 - 1 4】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
66	(+)	 3-(3-メチル-7-[4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	414.5	
67	(++)	 3-(3-メチル-7-[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	400.5	
68	(+++)	 3-(7-[4-(4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	447, 449	(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ (ppm): 8.49-8.48 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
69	(++)	 3-(3-メチル-7-[4-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	455.5	
70	(+)	 3-(7-[4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	457.5	

【表 5 - 1 5】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
71	(-)	 3-(3-メチル-7-(4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	455.5	
72-1 第1の溶出異性体	(+++)	 3-[3,5-ジメチル-7-(4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	495	(CD ₃ OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.58-8.51(m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.52 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.35-1.16 (m, 9H).
72-2 第2の溶出異性体	(+++)			
73	(+++)	 3-(3-メチル-7-(4-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	536	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.52-8.50 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32- 7.29 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.41-3.3 (m, 3H), 2.40-2.38 (m, 6H), 1.22-1.19 (m, 6H).
74	(+)	 3-(3-メチル-7-(4-[1-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	483.6	
75	(+++)	 5-(3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン	482.5	

【表 5 - 1 7】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
				(m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.88-0.77 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H).
81	(+++)	 3-(7-[4-(3-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン	471, 473	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.18-8.16 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.78 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.19-7.06 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
82	(+++)	 3-(7-[4-(3-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン	471, 473	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.09-8.07 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.66 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
83	(-)	 5-(3-メチル-1-[2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)ピリジン-2-カルボニトリル	360.4	
84	(+++)	 3-(3-メトキシ-7-[4-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	497	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ (ppm): 8.51-8.49 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
85	(+++)	 3-(3,8-ジメチル-7-[4-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2-(プロパン-2-イル)ピリジン	495	(CD ₃ OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.55-8.53 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 3H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.31 (d, J =

10

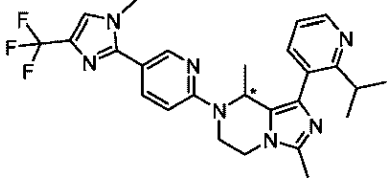
20

30

40

50

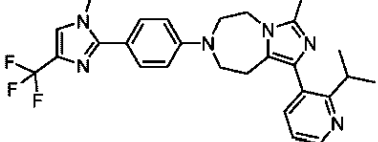
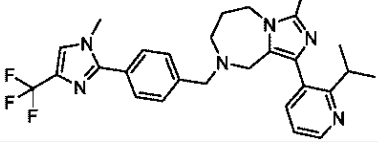
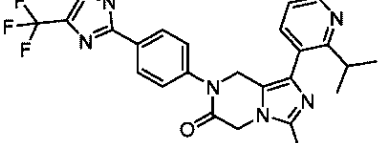
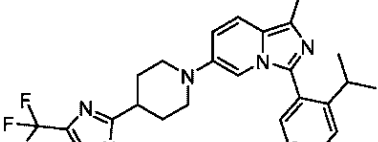
【表 5 - 18】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	構造および名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
		5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]-2- (プロパン-2-イル)ピリジン		6.9 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
86	(+++)	 2-[3,8-ジメチル-1-[2- (プロパン-2-イル) ピリジン-3-イル]-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-5-[1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン	496	(CD ₃ OD, 300 MHz) δ (ppm): 8.60-8.59 (m, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.85-5.83 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

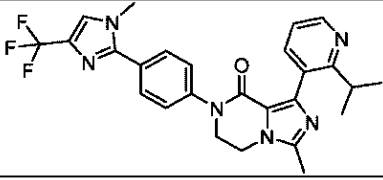
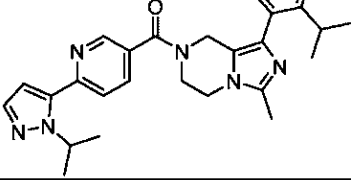
*絶対立体化学は決定していない。

【表 6 - 1】

表 6. 追加の化合物の生物学的データ。

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)	名称	構造
C-1	(++)	1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-7- (4- (1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-d][1,4]ジアゼピン	
C-2	(++)	1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-8- (4- (1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル) ベンジル) -6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン	
C-3	(-)	1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-7- (4- (1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) -7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-6 (5H) -オン	
C-4	(-)	3- (2-イソプロピルフェニル) -1-メチル-6- (4- (1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) イミダゾ[1,5-a]ピリジン	

【表 6 - 2】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	名称	構造
C-5	(-)	1- (2-イソプロピルピリジン-3-イル) -3-メチル-7- (4- (1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8 (5H) -オン	
C-6	(-)	3- (3-メチル-7-{6-[1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-3-カルボニル}-5H,6H,7H,8H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル) -2- (プロパン-2-イル) ピリジン	

10

【0219】

等価物

当業者であれば、単にルーチン実験を使用して、本明細書において具体的に記載されている特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

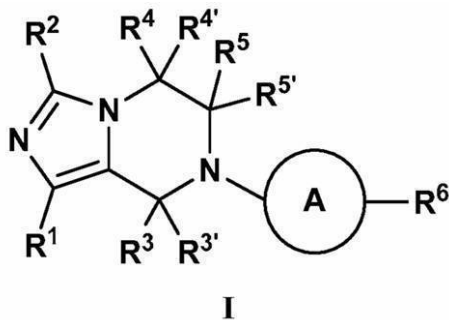
特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

20

(項目1)

式Iの化合物

【化71】



30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環Aが、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

環Aの各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意にハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、および $-S(O)_2NR_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

40

R^1 が、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

R^1 の各アリールまたはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^{1a} で置換され、各 R^{1a} が独立して、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$

50

シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、 R^2 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

10

R^2 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールで置換され、

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および R^5 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、および $-C_3-C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、

20

または(R^3 および $R^{3'}$)もしくは(R^4 および $R^{4'}$)もしくは(R^5 および $R^{5'}$)の各々が、それらが結合する原子と組み合わせて、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル環、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル環を形成することができ、

R^6 が、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールであり、

30

R^6 の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上の R^{6a} で置換され、各 R^{6a} が独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OR$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_4-C_{12}$ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、 $-C_6-C_{10}$ アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、

40

R^{6a} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に1つ以上のハロゲン、 $-C_1-C_6$ アルキル、または $-OR$ で置換され、

各 R が独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキレン、 $-C_6-C_{10}$ アリール、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～14員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、

50

R の各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に 1 つ以上の R^a で置換されるか、

または 2 個の R 基が、それらが結合する原子と組み合わせて、任意に -C₁-C₆ アルキルで置換される、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリルを形成することができ、

各 R^a が独立して、ハロゲン、-O (C₁-C₆ アルキル)、-NH (C₁-C₆ アルキル)、-N (C₁-C₆ アルキル)₂、-C₃-C₆ シクロアルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^a の各シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールが、任意に -C₁-C₆ アルキルまたは 1 つ以上のハロゲンで置換される -C₁-C₆ アルキルで置換され、各 R' が独立して、-C₁-C₆ アルキル、-C₂-C₆ アルケニル、-C₂-C₆ アルキニル、-C₃-C₁₂ シクロアルキル、-C₄-C₁₂ シクロアルケニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～14 員ヘテロシクリル、-C₆-C₁₀ アリール、および酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～14 員ヘテロアリールからなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

環 A が、フェニルまたは 1～3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであり、環 A の各フェニルまたはヘテロアリールが、任意にハロゲン、-C₁-C₆ アルキル、-OR、-OC(O)R'、-NR₂、-NRC(O)R'、-NRS(O)₂R'、-CN、-NO₂、-SR、-C(O)R'、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂R'、および -S(O)₂NR₂ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R¹ が、フェニルまたは 1～3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールであり、各フェニルまたはヘテロアリールが、0、1、2、3、または 4 個の R^{1a} で置換される、項目 1 または項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^{1a} が、-OR または -C₁-C₆ アルキルである、項目 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5)

R^{1a} が、イソプロピルまたは -OCHF₂ である、項目 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

R² が、-H、-OR、-C₁-C₆ アルキル、または -C₃-C₁₂ シクロアルキルであり、R² の各アルキルまたはシクロアルキルが、任意に 1 つ以上のハロゲンで置換される、項目 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、および R^{5'} がそれぞれ独立して、-H および -C₁-C₆ アルキルからなる群から選択される、項目 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

R⁶ が、-H、ハロゲン、-OR、-NR₂、-NRC(O)R'、-CN、-C(O)NR₂、-C₁-C₆ アルキル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 3～14 員ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～14 員ヘテロアリールからなる群から選択され、R⁶ の各アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、0、1、2、3、または 4 個の R^{6a} で置換される、項目 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

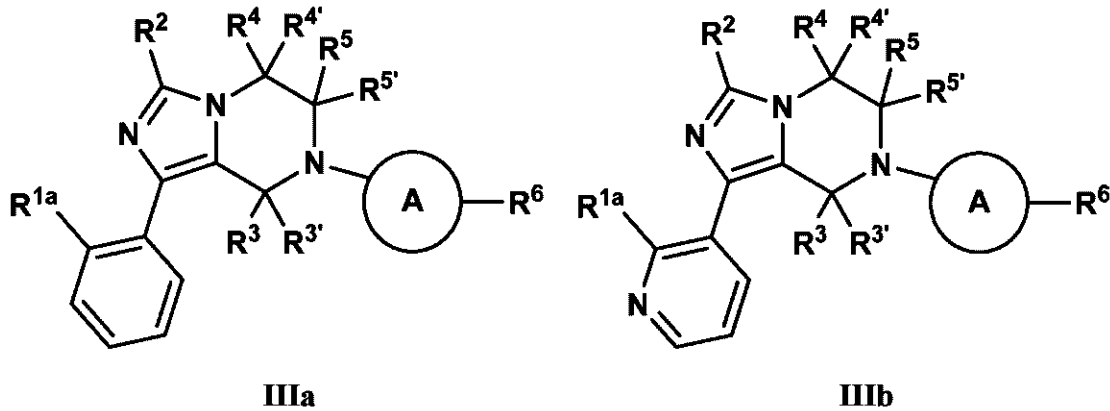
R^6 が、酸素、窒素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアルであり、 R^6 の前記ヘテロアリアルが、0、1、または2個の R^{6a} で置換される、項目1～8のいずれか一項に記載の化合物。

(項目10)

各Rが独立して、 $-H$ および $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され、Rの各アルキルが、0、1、2、3、または4個の R^a で置換される、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目11)

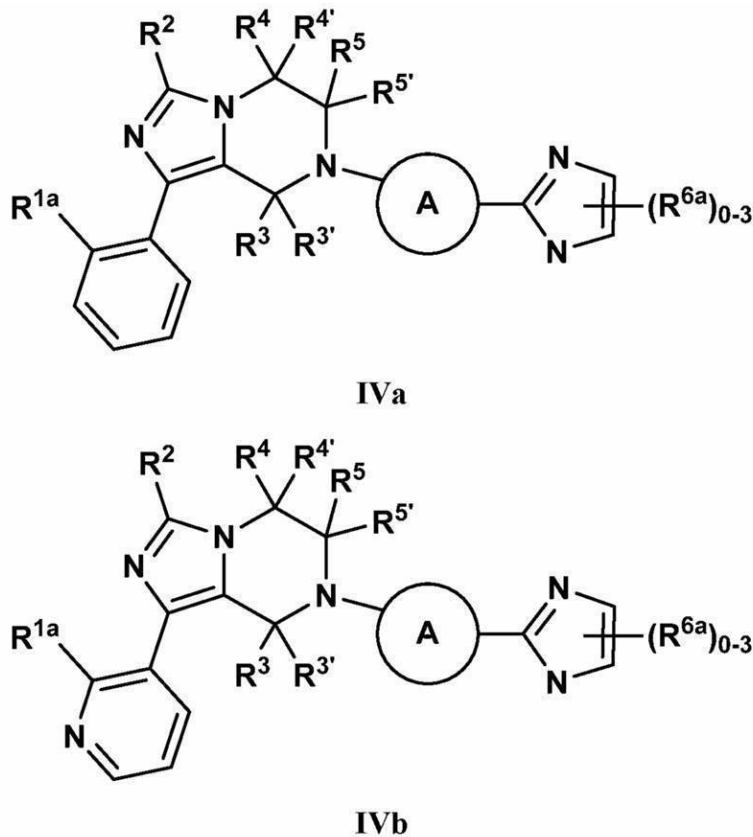
前記化合物が、式IIIaもしくはIIIbのものであるか、
【化72】



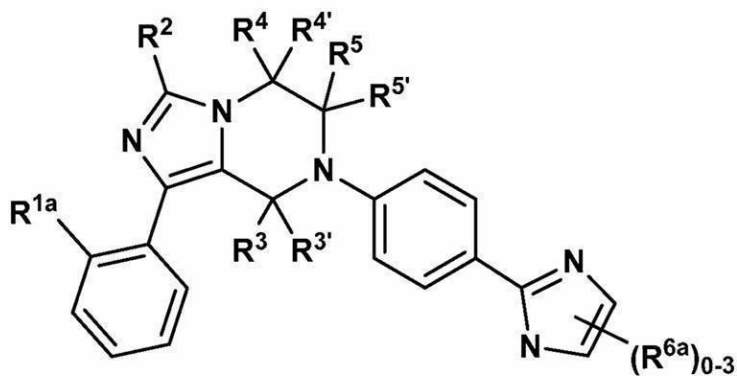
またはその薬学的に許容される塩である、項目1～10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

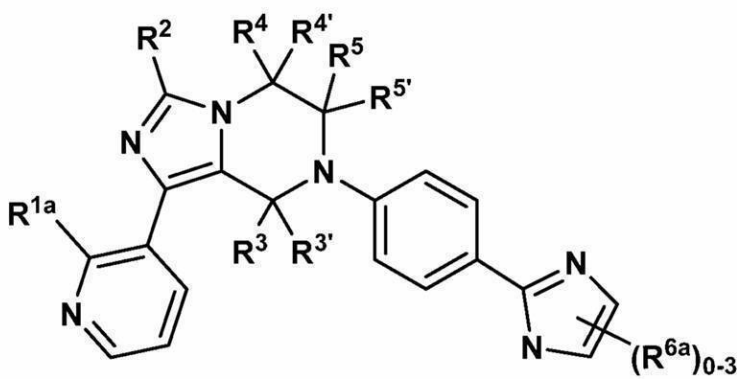
前記化合物が、式IVaもしくは式IVbのものであるか、
【化73】



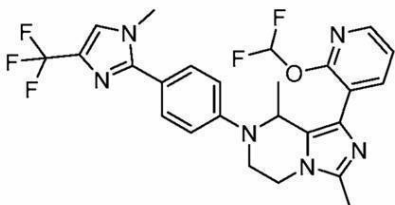
またはその薬学的に許容される塩である、項目1～11のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 3)前記化合物が、式 V a もしくは式 V b のものであるか、【化 7 4】

Va



Vb

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 1 4)表 1 から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。(項目 1 5)前記化合物が、以下のものであるか、【化 7 5】またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 4 に記載の化合物。(項目 1 6)前記化合物が、以下のものであるか、

10

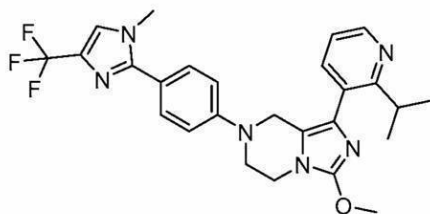
20

30

40

50

【化 7 6】

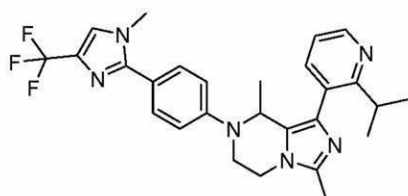


またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 7)

前記化合物が、以下のものであるか、

【化 7 7】

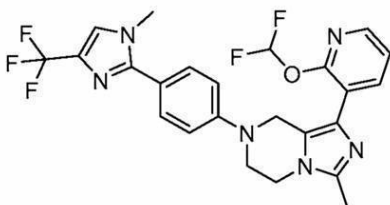


またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 8)

前記化合物が、以下のものであるか、

【化 7 8】



またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 9)

項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04

C S P

- (72)発明者 バックメルター, アレクサンダー ジョセフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, アーセナル ストリート
500, スイート 100, フォーマ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 カラベラ, ジャスティン アンドリュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, アーセナル ストリート
500, スイート 100, フォーマ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リン, ジャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, アーセナル ストリート
500, スイート 100, フォーマ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フリッツェン, エドワード エル.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, アーセナル ストリート
500, スイート 100, フォーマ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

審査官 藤代 亮

- (56)参考文献 REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1070309-40-8, 2008年11月03日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1069757-20-5, 2008年11月02日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1060495-64-8, 2008年10月13日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1070273-89-0, 2008年11月03日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1069967-86-7, 2008年11月03日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1069829-27-1, 2008年11月02日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1069755-23-2, 2008年11月02日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1069505-71-0, 2008年11月02日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1061118-70-4, 2008年10月14日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 1061055-44-4, 2008年10月14日, [検索日 2023.10.21]
REGISTRY (STN) [online], CAS登録番号 732213-41-1, 2004年08月25日, [検索日 2023.10.21]

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 487/04

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

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