

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-98692  
(P2021-98692A)

(43) 公開日 令和3年7月1日(2021.7.1)

| (51) Int.Cl.                 | F 1         | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------|-------------|
| <b>C07D 401/14</b> (2006.01) | C07D 401/14 | 4C063       |
| <b>A61P 43/00</b> (2006.01)  | A61P 43/00  | 121         |
| <b>A61K 45/00</b> (2006.01)  | A61K 45/00  | 4C084       |
| <b>A61P 29/00</b> (2006.01)  | A61P 29/00  | 4C086       |
| <b>A61P 3/00</b> (2006.01)   | A61P 3/00   |             |

審査請求 未請求 請求項の数 53 O L (全 150 頁) 最終頁に続く

|                    |                              |          |   |
|--------------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号          | 特願2020-209927 (P2020-209927) | (71) 出願人 | 503470104<br>ヌエヴォリューション・アクティーゼルス<br>カブ<br>N U E V O L U T I O N A / S<br>デンマーク、デコーー2100コペンハ<br>ーゲン・エ、レンネギャーゼ8番、5フロ<br>ア |
| (22) 出願日           | 令和2年12月18日 (2020.12.18)      | (74) 代理人 | 100078282<br>弁理士 山本 秀策  |
| (31) 優先権主張番号       | 62/951,239                   | (74) 代理人 | 100113413<br>弁理士 森下 夏樹  |
| (32) 優先日           | 令和1年12月20日 (2019.12.20)      | (74) 代理人 | 100181674<br>弁理士 飯田 貴敏  |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                      | (74) 代理人 | 100181641<br>弁理士 石川 大輔  |

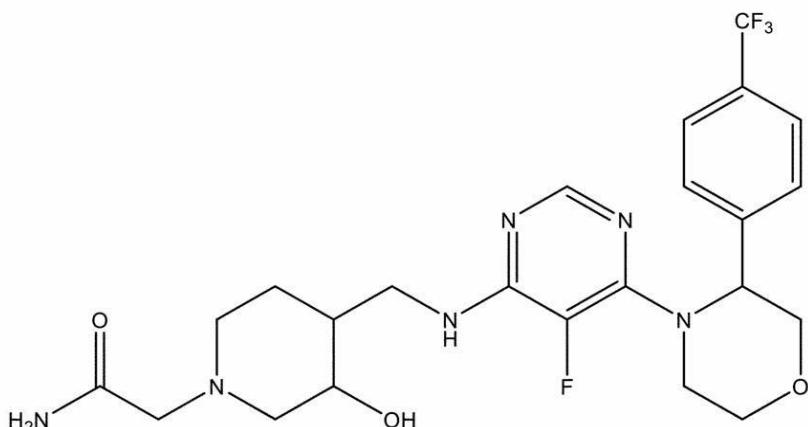
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】核内受容体に対して活性の化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】改善された物理化学的特性を有し、核内レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 (ROR)、特に、ROR<sub>α</sub> 及び / 又は ROR<sub>β</sub> に対する強力な調節作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】下記化合物に代表される、フルオロピリミジン誘導体、その光学活性体、又はそれらの塩を提供する。



10

【選択図】なし

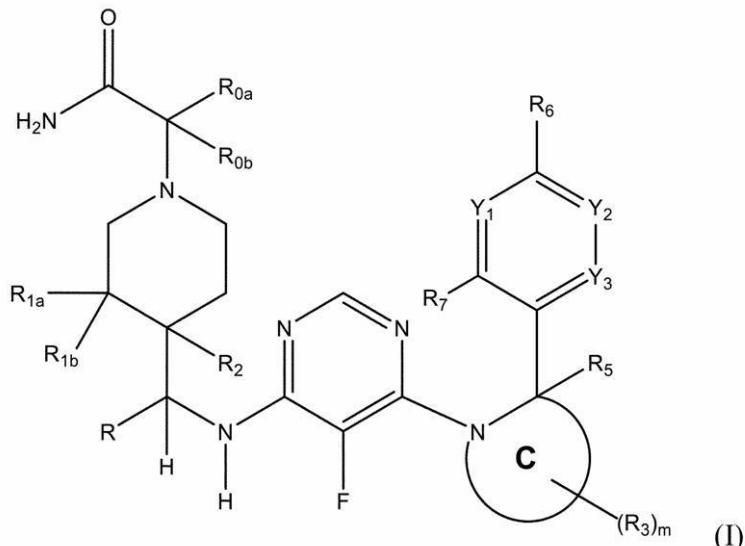
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)による化合物

## 【化 1】



、その立体異性体、又は前記化合物若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩（式中、  
20

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は、独立して、-N-又は-CR<sub>8</sub>-であり；

mは、0、1、及び2から独立して選択され；

Rは、水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R<sub>0a</sub>及びR<sub>0b</sub>は独立して、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>は、水素、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

環Cは、式Iの化合物においてC環に示される1個のN原子に加えて、N、O及びSから独立して選択される0、1、又は2個のヘテロ原子を含有する3～10員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclic)環系であり；

各R<sub>3</sub>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル；及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R<sub>5</sub>は存在しないか、水素又はC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>は、水素、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシ、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>7</sub>は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシからなる群から選択され；

各R<sub>8</sub>は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；且つ

R<sub>7</sub>が水素であり、且つ存在する各R<sub>8</sub>が水素である場合は常に、R<sub>6</sub>は、-CN、ハロ

10

30

30

40

50

ゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシ、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；且つ

置換される場合、ヘテロアリールは、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシ及びC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換される)。

【請求項2】

Rが、水素である、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項3】

R<sub>0a</sub>が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、及び-CHF<sub>2</sub>からなる群から選択され；且つR<sub>0b</sub>が、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項4】

R<sub>0a</sub>が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択され、且つR<sub>0b</sub>が水素である、請求項1又は2に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項5】

R<sub>0a</sub>が、水素である、請求項4に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項6】

R<sub>1a</sub>、R<sub>1b</sub>及びR<sub>2</sub>の少なくとも1つが、水素ではない、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項7】

R<sub>1a</sub>が、ヒドロキシル、フルオロ、及び-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され；且つR<sub>1b</sub>が、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項8】

R<sub>1a</sub>が、水素又はフルオロである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項9】

R<sub>1a</sub>が、ヒドロキシルである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項10】

R<sub>1b</sub>が、水素である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項11】

R<sub>2</sub>が、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH及び-C(=O)O-C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルからなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項12】

R<sub>2</sub>が、水素、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、及び-C(=O)OCH<sub>3</sub>からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項13】

R<sub>2</sub>が、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項14】

R<sub>2</sub>が、ヒドロキシルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項15】

10

20

30

40

50

環 C が、4員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、5員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、又は6員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項16】

環 C が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル及び3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルからなる群から選択される、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項17】

環 C が、モルホリニル又はピロリジニルである、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 10

【請求項18】

mが、0である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 。

【請求項19】

各 R<sub>3</sub> が独立して、ハロゲン又はメチルであり、且つ m が、1又は2である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項20】

環 C が、モルホリニルである、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 20

【請求項21】

R<sub>5</sub> が、水素である、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項22】

R<sub>6</sub> が、水素、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシハロアルキル、及び置換又は非置換5員ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項23】

R<sub>6</sub> が、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CC<sub>3</sub>F<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、及び5員ヘテロアリール、並びに1又は2個のメチルで置換された5員ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 30

【請求項24】

R<sub>6</sub> が、-CF<sub>3</sub>である、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項25】

R<sub>7</sub> が、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-CF<sub>3</sub>、-OCCHF<sub>2</sub>、-CHF<sub>2</sub>及び-OCF<sub>3</sub>からなる群から選択される、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 40

【請求項26】

R<sub>7</sub> が、水素、フルオロ、-CF<sub>3</sub>及びヒドロキシルからなる群から選択される、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項27】

R<sub>7</sub> が、水素である、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項28】

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub> が独立して、それぞれ-CH-であるか；又は Y<sub>1</sub> が-N-であり、且つ Y<sub>2</sub> 及び Y<sub>3</sub> が独立して、それぞれ-CH-であるか；又は Y<sub>2</sub> が-N-であり、且つ Y<sub>1</sub> 及び Y<sub>3</sub> が独立して、それぞれ-CH-であるか；又は 50

$Y_3$  が - N - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_2$  が独立して、それぞれ - CH - であるか；又は  $Y_3$  が - CH - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_2$  がそれぞれ - N - である、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 29】

$Y_1$  が - CH - であり、 $Y_2$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ - CR<sub>8</sub> - であり、且つ各 R<sub>8</sub> が独立して、水素、メチル、フルオロ、ヒドロキシル及び - CF<sub>3</sub> からなる群から選択される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 30】

各 R<sub>8</sub> が、水素である、請求項 29 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 31】

$Y_2$  が - N - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ - CH - であるか；又は  $Y_3$  が - N - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_2$  が独立して、それぞれ - CH - である、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

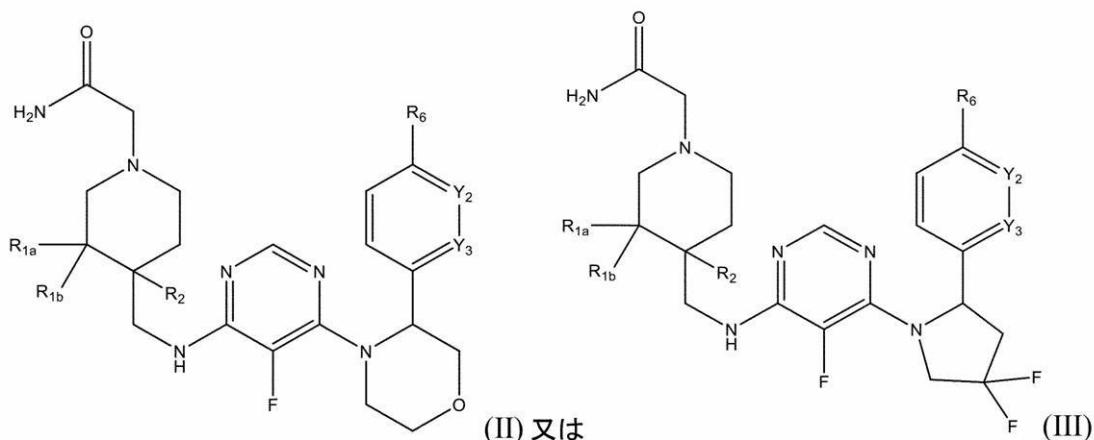
【請求項 32】

R<sub>6</sub> が水素であり、 $Y_2$  又は  $Y_3$  の少なくとも 1 つが - CR<sub>8</sub> - であり、且つ R<sub>8</sub> が、 - CN、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、及び C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルコキシからなる群から選択される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 33】

以下の式

【化 2】



(式中、

R<sub>1a</sub> は、フルオロ又はヒドロキシルであり；

R<sub>1b</sub> は、水素又はフルオロであり；

R<sub>2</sub> は、水素又はヒドロキシルであり；

R<sub>6</sub> は、- CF<sub>3</sub> であり；且つ

$Y_2$  及び  $Y_3$  は、それぞれ独立して、- N - 、- CH - 及び - CF - からなる群から選択される) のうちの 1 つの化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 34】

$Y_2$  及び  $Y_3$  がそれぞれ - CH - であるか、又は  $Y_2$  が - CH - であり、且つ  $Y_3$  が - CF - である、請求項 33 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 35】

R<sub>1a</sub> がヒドロキシルであり、且つ R<sub>1b</sub> が水素である、請求項 33 又は 34 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 36】

R<sub>1a</sub> がフルオロであり、且つ R<sub>1b</sub> が水素又はフルオロである、請求項 33 又は 34

10

20

30

40

50

に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 3 7】

R が、水素であり；

R<sub>0a</sub> 及び R<sub>0b</sub> が独立して、水素又はメチルであり；

R<sub>1a</sub> が、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され；

R<sub>1b</sub> が、水素又はフルオロであり；

R<sub>2</sub> が、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され；

環 C が、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、2-アザビシクロ [3.1.0]

ヘキサニル及び3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサニルからなる群から選択され；

m が、0、1 及び 2 からなる群から選択され；

R<sub>3</sub> が、水素、フルオロ及びメチルからなる群から選択され；

R<sub>5</sub> が、存在しないか又は水素であり；

R<sub>6</sub> が、水素、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub> 及び -Cl からなる群から選択され；

R<sub>7</sub> が、水素又はフルオロであり；

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 及び Y<sub>3</sub> がそれぞれ、-CH- であるか；又は

Y<sub>1</sub> が -CH- であり、Y<sub>2</sub> が -CH- であり、且つ Y<sub>3</sub> が -C(OH)- であるか；又は

Y<sub>1</sub> が -CH- であり、Y<sub>2</sub> が -CH- であり、且つ Y<sub>3</sub> が -N- であるか；又は

Y<sub>1</sub> が -CH- であり、Y<sub>2</sub> が -C(F<sub>3</sub>)- であり、且つ Y<sub>3</sub> が -CH- であるか；又は

Y<sub>1</sub> が -CH- であり、Y<sub>2</sub> が -N- であり、且つ Y<sub>3</sub> が -CH- である、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項 3 8】

2-(4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド、

(S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-2-メチルプロパンアミド、

(S)-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-(((3RS,4RS)-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-(((3R\*,4R\*)-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 5 ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 S \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 5 ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

(R)-2-((6-(4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトア

ミド、  
2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 5 - ( トリフル  
オロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン -

4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド  
`  
2 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 5 -

(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

re 1 - 2 - ((3R, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-6-((3S, 5R) - 3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

re 1 - 2 - ((3R, 4R) - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((3R, 5S) - 3 - メチル - 5 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、

rel - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イ

ル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 -  
 メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イ  
 ル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ) フ  
 ェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニ  
 ル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピ  
 ペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 10 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピ  
 ロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 アセトアミド、  
 ( R ) - 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェ  
 ニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1  
 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチ  
 ル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリ  
 ジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 20  
 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル)  
 アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ア  
 ゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル) ピロリジ  
 ン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキ  
 シピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 1 S \* , 5 R \* ) - 1 -  
 ( 6 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] 30  
 ヘキサン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリ  
 ジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフル  
 オロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イ  
 ル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)  
 アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフル  
 オロメチル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル  
 ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオ  
 口 - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ  
 ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオ  
 口 - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ  
 ル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2  
 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリ  
 ミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3  
 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 50

- イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 -  
 フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオ  
 ロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ア  
 セトアミド、  
 2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 -  
 フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオ  
 ロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アセ  
 トアミド、  
 2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (10  
 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イ  
 ル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((R) - 2 - (11  
 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジ  
 ン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、及び  
 2 - ((R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ -  
 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジ  
 ン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) アセトア  
 ミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

20

【請求項 3 9】

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2  
 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 プロパンアミド、

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2  
 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 アセトアミド、

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2  
 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 - 2 - メチルプロパンアミド、

30

2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル  
 ) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)  
 アセトアミド、

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モ  
 ルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミ  
 ド、

2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキ  
 シ) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 -  
 イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モ  
 ルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 -  
 イル) アセトアミド、

40

2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル  
 ) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジ  
 ン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - (3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチ  
 ル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン -  
 1 - イル) アセトアミド、

2 - (3 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル  
 ) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イ

50



ゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、及び

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

#### 【請求項 4 0】

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3

10

20

30

40

50

- (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - ((R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル) - 5 - フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル) - 5 - フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3 - フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、及び

2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル) - 5 - フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項41】

2 - (4 - (((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - (3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - (3 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - (4 - (((6 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル) - 5 - フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、

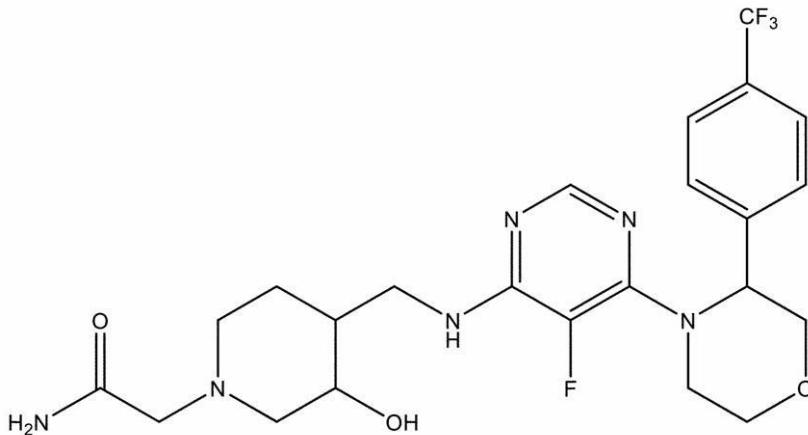
2 - (4 - (((6 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル) - 5 - フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3 - フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、及び

2 - (4 - (((6 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル) - 5 - フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項42】

【化3】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項43】

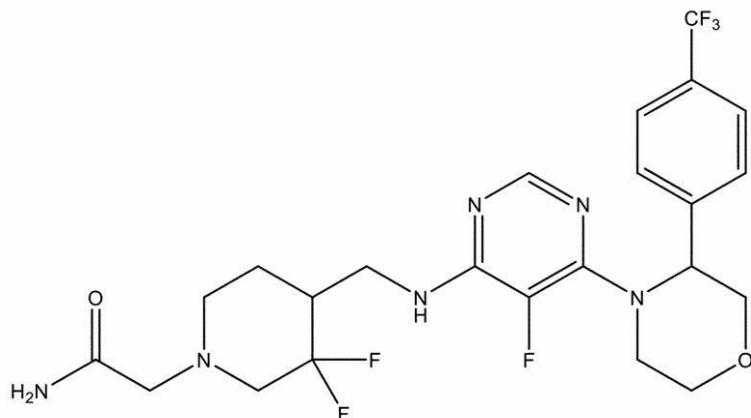
10

20

30

40

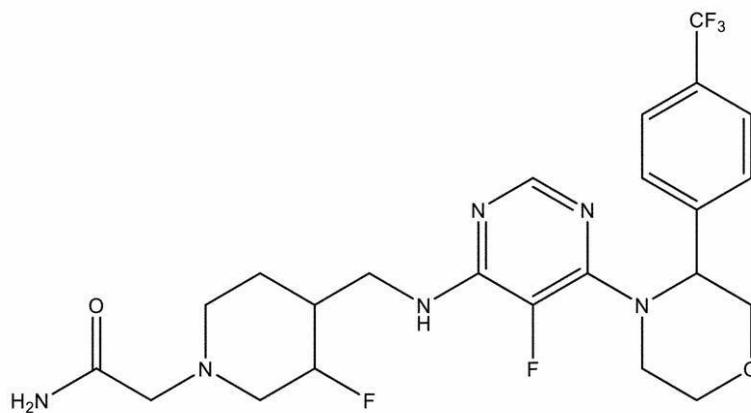
【化4】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項44】

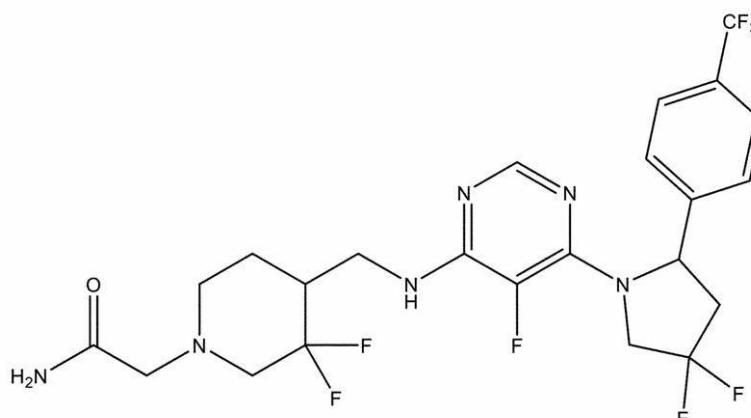
【化5】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項45】

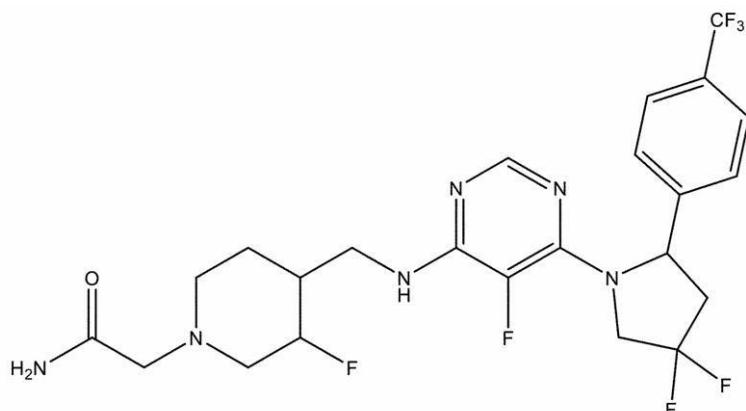
【化6】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

【請求項46】

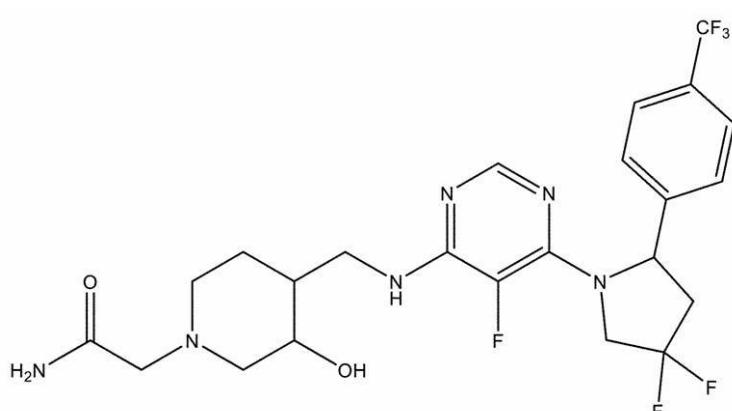
## 【化7】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## 【請求項47】

## 【化8】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## 【請求項48】

請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

30

## 【請求項49】

医薬としての使用のための、請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、若しくは塩を含む組成物、又は請求項48に記載の医薬組成物。

## 【請求項50】

炎症性、代謝性、腫瘍又は自己免疫疾患の治療及び/又は予防における使用のための、請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、若しくは塩を含む組成物、又は請求項48に記載の医薬組成物。

## 【請求項51】

前記疾患が、喘息、挫瘡、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、アテローム性動脈硬化症、ヘルコバクター・ピロリ感染症、アレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びぶどう膜炎、スブルー及び食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、囊胞性線維症、肺移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、脂肪症、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、エリテマトーデス、橋本病、脾臓炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼性疾患、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローアン病、炎症性腸疾患(IBD)、炎症性腸症候群(IBS)、シェーグレン症候群、視神経炎、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、グレーブス病、強膜炎、肥満、肥満に誘導されるインスリン抵抗性、II型糖尿病、及び癌からなる群から選択される、請求項50に記載の組成物又は医薬組成物。

40

50

## 【請求項 5 2】

前記疾患が、挫瘍、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）及びエリテマトーデスからなる群から選択される、請求項 5 0 に記載の組成物又は医薬組成物。

## 【請求項 5 3】

（i）請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物、立体異性体、又は塩並びに（ii）

a ) コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン又はベータ - メタゾン；

b ) 免疫抑制剤、例えば、シクロスボリン、タクロリムスメトトレキセート、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、スルファサラジン、6 - チオグアニン又はアザチオプリン；

c ) フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル；

d ) ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）阻害剤、例えば、レフルノミド；

e ) レチノイド、例えば、アシトレチン又はイソトレチノイン；

f ) 抗炎症薬、例えば、アブレミラスト、クリサボロール、セレコキシブ、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アスピリン又はナプロキセン；

g ) JAK 阻害剤、例えば、トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ、ルキソリチニブ又はデルゴシチニブ；

h ) 抗生物質、例えば、ゲンタマイシン；

i ) 抗癌剤、例えば、レナリドミド、ポマリドミド、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ダラツムマブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ベンダムスチン又はベントクラスト（ventoclast）；

j ) T 細胞遮断薬、例えば、アレファセプト又はエファリズマブ；

k ) 腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF - アルファ）遮断薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル；

l ) インターロイキン 12 / 23 遮断薬、例えば、ウステキヌマブ；

m ) IL - 23 遮断薬、例えば、リサンキズマブ、グセルクマブ又はチルドラキズマブ；

n ) 抗 IL 4 / IL 13 アンタゴニスト、例えば、デュピルマブ、レブリキズマブ又はトラロキヌマブ；

o ) IL - 1 遮断薬、例えば、カナキヌマブ；

p ) IL - アルファ遮断薬、例えば、ベルメキマブ；

q ) CD 6 遮断薬、例えば、イトリズマブ；

r ) IL - 36 遮断薬、例えば、B1 - 655130 又はビメキズマブ；

s ) IL - 6 アンタゴニスト、例えば、トリリズマブ；

t ) カルシニュリン阻害剤、例えば、ピメクロリムス、タクロリムス又はシクロスボリン；

u ) 光線療法、例えば、ソラレン、メトキシソラレン又は 5 - メトキシソラレン + UVA (PUVA) 又は UVB による治療（タールを伴うか又は伴わない）；

v ) コルチコステロイド及びビタミン D 誘導体の固定された組合せ；

w ) コルチコステロイド及びレチノイドの固定された組合せ；

x ) コルチコステロイドテープ；並びに

y ) BMS 986165 、 P F - 06700841 、 P F - 06826647 、ピクリデノソン、テピラミドフマル酸エステル、LYC - 30937 、 LEO - 32731 、 B1 - 730357 、 PRCL - 02 、 LNP - 1955 、 GSK - 2982772 、 CBP - 307 、 KD - 025 、 MP - 1032 、ペテシカチブ、JTE - 451 、 Hemay - 005 、 SM - 04755 、 EDP - 1815 、 B1 - 730460 、 SFA - 002

ER 、 JNJ - 3534 、 SAR - 441169 、 BOS - 172767 、 SCD - 0

44 、 ABBV - 157 、 BAY - 1834845 、 AUR - 101 、 R - 835 、 PB

10

20

30

40

50

F - 1 6 5 0 、 R T A - 1 7 0 1 、 A Z D - 0 2 8 4 、 ミリキズマブ、 C D 2 0 アンタゴニスト、 サリチル酸、 コールタール、 M i c a l - 1 、 D U R - 9 2 8 、 A M - 0 0 1 、 B M X - 0 1 0 、 T A - 1 0 2 、 S N A - 1 2 5 、 ブレポシチニブトシル酸塩、 ペグカントラチニブ、 E S R - 1 1 4 、 N P - 0 0 0 8 8 8 、 S M - 0 4 7 5 5 、 B O S - 4 7 5 、 S B - 4 1 4 、 L E O - 1 3 4 3 1 0 、 C B S - 3 5 9 5 、 P F - 0 6 7 6 3 8 0 9 、 X C U R - 1 7 又は B T X - 1 3 0 8 から選択される薬剤からなる群から選択される1つ以上の追加の活性成分を含む組合せ製品。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2019年12月20日に出願された米国仮特許出願第62/951,239号の米国特許法第119条(e)の下での優先権利益を主張しており、この開示は、その全体として参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0 0 0 2】

本明細書に記載される態様及び実施形態は、核内受容体に対して活性の化合物、その化合物を含む医薬組成物、並びにその化合物を使用して炎症性、代謝性、腫瘍及び自己免疫疾患又は障害を治療する方法に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0 0 0 3】

核内受容体は、細胞分化、胚発生、及び器官生理学などの生理機能の制御に関する転写因子のファミリーである。核内受容体はまた、癌、糖尿病、及び自己免疫障害などの疾患における重要な病理学的制御因子として同定してきた。

## 【0 0 0 4】

核内受容体の例は、核内レチノイン酸受容体関連オーファン受容体(ROR)を含む。RORは、4つの主要なドメイン:N末端A/Bドメイン、DNA結合ドメイン、ヒンジドメイン及びリガンド結合ドメインを含有する。リガンド結合ドメインへのリガンドの結合は、下流の作用をもたらすドメインにおける立体構造変化を引き起こすと考えられる。様々なアイソフォームが存在し、これらのアイソフォームは、N末端A/Bドメインのみで異なる(非特許文献1)。

30

## 【0 0 0 5】

RORは、3つのメンバー、いわゆる、RORアルファ(ROR又はROR $\alpha$ )、RORベータ(ROR又はROR $\beta$ )及びRORガンマ(ROR又はROR $\gamma$ )からなる。

## 【0 0 0 6】

RORは、小脳ブルキン工細胞、肝臓、胸腺、骨格筋、肌、肺、脂肪組織及び腎臓などの多くの組織において発現される。RORは、神経細胞発生、骨代謝、及び動脈硬化を制御する(非特許文献1)。さらに、RORは、Tヘルパー(T $h$ )17細胞におけるインターロイキン(IL)17A発現及び制御性T(T $reg$ )細胞の機能の制御などの免疫応答において役割を果たす(非特許文献2);(非特許文献3))。

40

## 【0 0 0 7】

RORは、脳の特定の領域(大脳皮質、視床、視床下部及び松果体)並びに網膜に制限された発現の限定パターンを示す(非特許文献1)。RORは、癲癇に関連しており、且つROR $\alpha$ とともに双極性疾患にも関連している(非特許文献4);(非特許文献5))。

## 【0 0 0 8】

RORは、広範な発現パターンを示し、且つ3つのメンバーの中で最後に発見された。現在までに、2つの異なるタンパク質アイソフォームが記録されている:ROR1及

50

び ROR 2 (ROR 2 は、ROR t としても知られる)。一般に、ROR は、ROR 1 及び / 又は ROR t を記載するために使用される。ROR 1 は、多くの組織において発現され、腎臓、肝臓、及び骨格筋において主に発現される。対照的に、ROR t の発現は、免疫系のいくつかの細胞型並びに胸腺及び二次リンパ組織などのリンパ器官に限定される（（非特許文献 6）；（非特許文献 1））。

【0009】

ROR t は、Th17 細胞分化並びに T 細胞、Th17 細胞、T 細胞傷害性 (Tc) 17 細胞及び自然リンパ球系細胞型 3 (ILC3) 細胞による IL-17 産生の重要な制御因子として同定されてきた（非特許文献 7）。Th17 細胞は、サイトカイン IL-17A、IL-17F、IL-21 及び IL-22 を優先的に生成する T ヘルパー細胞のサブセットである（非特許文献 2）。ROR t を欠く T 細胞は、Th17 極性化培養条件下でさえ Th17 細胞に分化できないが、ナイーブ CD4+ T 細胞における ROR t の過剰発現は、Th17 関連サイトカイン及びケモカインの発現を促進するのに十分であった（（非特許文献 8）；（非特許文献 9））。IL-23 は、病因となる Th17 細胞の生成、維持及び活性化において極めて重要なチェックポイントである。IL-23 シグナルに応答して、ROR t は、転写因子 (STAT3、IRF4 及び BATF) のネットワークと協同して、Th17 細胞の完全な分化プログラムを開始する（非特許文献 8）。

10

【0010】

Th17 細胞及び IL-17 免疫応答は、多くのヒト炎症性及び自己免疫障害の病理と関連することが示されている。IL-23 - IL-17 系を標的化する治療戦略は、多くの自己免疫疾患において開発されており、それらのいくつかは、一部の疾患に臨床的有効性をもたらすことが既に実証されている（（非特許文献 10）；（非特許文献 11））。

20

【0011】

したがって、ROR 、ROR 及び ROR が多くの疾患の病理発生に役割を果たすというエビデンスがある。

【0012】

炎症性、代謝性及び自己免疫疾患を治療する際の使用のための ROR 及び / 又は ROR の活性を調節する化合物を提供することが望ましいであろう。

30

【0013】

（特許文献 1）及び（特許文献 2）は、活性又は ROR ガンマ受容体を調節する化合物を記載する。しかしながら、改善された物理化学的特性を有する強力な ROR ガンマ調節剤についての必要性が依然として存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献 1】国際公開第 2016020288 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2016020295 号パンフレット

【特許文献 3】米国特許第 7,931,909 号明細書

40

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献 1】Jetten, 2009, Nuclear Receptor Signaling

【非特許文献 2】Castro PLOS 2017

【非特許文献 3】Malhotra 2018

【非特許文献 4】Rudolf 2016

【非特許文献 5】Lai 2015

【非特許文献 6】Hirose 1994

【非特許文献 7】Gaffen 2014

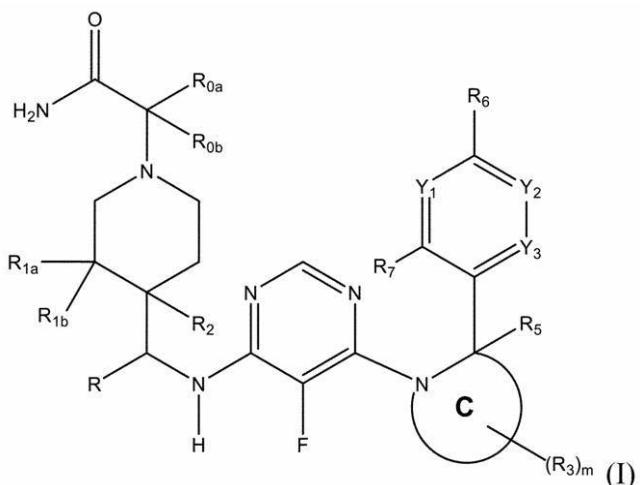
【非特許文献 8】Gaffen 2014, Nat Rev Immunol

50

- 【非特許文献9】Yang 2014, Trend Pharmacol Sci
- 【非特許文献10】Patel 2015
- 【非特許文献11】Krueger 2018 Exp Dermatol
- 【非特許文献12】Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999
- 【非特許文献13】Biochem. 11: 942 - 944 (1972)
- 【非特許文献14】Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388 - 392 10
- 【非特許文献15】Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)
- 【非特許文献16】Shedden et al., Clin. Ther., 23 (3) : 440 - 50 (2001)
- 【非特許文献17】Mayer et al., Ophthalmologica, 210 (2) : 101 - 3 (1996)
- 【非特許文献18】Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10 (1) : 29 - 45 (1994)
- 【非特許文献19】Alm et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312 : 447 - 58 (1989) 20
- 【非特許文献20】Mordenti, Toxicol. Sci., 52 (1) : 101 - 6 (1999)
- 【非特許文献21】B. Fauber and S. Magnuson in J. Med. Chem., February 6, 2014,
- 【非特許文献22】Pandya et al in J. Med. Chem. 2018, 61, 24, 10976 - 10995
- 【非特許文献23】Arthritis & Rheumatism, 2014, 66, 579 - 588
- 【非特許文献24】Curr Top Microbial Immun., 2014, 30 378, 171 - 182
- 【非特許文献25】Drug Disc. Today, 2014, May
- 【非特許文献26】Nature Rev. Drug Disc. 2012, 11, 763 - 776
- 【非特許文献27】Nature Rev. Drug Disc., 2014, 13, 197 - 216
- 【非特許文献28】Immunity 2007, 26 (5), 643 - 654
- 【非特許文献29】Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 205 - 217
- 【非特許文献30】J. Immunol. 2009, 183, 7169 - 7177
- 【非特許文献31】Brain Pathol. 2004, 14, 164 - 174 40
- 【非特許文献32】Brain 2007, 130, 1089 - 1104
- 【非特許文献33】Nat Rev. Immunol. 2008, 8, 183 - 192
- 【非特許文献34】Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics"
- 【発明の概要】
- 【課題を解決するための手段】
- 【0016】

本開示は、核内受容体に対して活性の化合物を提供する。核内受容体に対して活性の化合物、その化合物を含有する医薬組成物及び療法におけるその化合物の使用が開示される。

— 様では、本明細書において、式 (I) の化合物  
【化 1】



10

20

30

40

50

、その立体異性体、又は化合物若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩（式中、  
 $Y_1$ 、 $Y_2$  及び  $Y_3$  は、独立して、-N- 又は -CR<sub>8</sub>- であり；  
 $m$  は、0、1、及び2から独立して選択され；  
 $R$  は、水素、C<sub>1</sub> ~<sub>6</sub> アルキル及びC<sub>1</sub> ~<sub>4</sub> ヒドロキシアルキルからなる群から選択され  
 $i$ ；

$R_{0a}$  及び  $R_{0b}$  は独立して、水素、 $C_{1~4}$  アルキル、 $C_{1~4}$  ヒドロキシアルキル、及び  $C_{1~4}$  ハロアルキルからなる群から選択され；

$R_{1a}$  及び  $R_{1b}$  は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、 $C_{1~4}$  アルキル、 $C_{1~4}$  ヒドロキシアルキル、及び  $C_{1~4}$  ハロアルキルからなる群から選択され；

$R_2$  は、水素、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、 $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O-C_{1\sim 4}$  アルキル、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

環 C は、式 I の化合物において C 環に示される 1 個の N 原子に加えて、N、O 及び S から独立して選択される 0、1、又は 2 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員ヘテロアリシクリル (heteroarlic cyclyl) 環系であり：

各  $R_3$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ヒドロキシアルキル；及び  $C_{1 \sim 4}$  ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択され：

$R_5$  は存在しないか、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり：

R<sub>6</sub> は、水素、-CN、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシハロアルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>1～4</sub>ハロアルコキシ、置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され：

R<sub>7</sub> は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシからなる群から選択され：

各  $R_8$  は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1 \sim 4}$  アルコキシ、及び  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルコキシからなる群から独立して選択され：目つ

$R_7$  が水素であり、且つ存在する各  $R_8$  が水素である場合は常に、 $R_6$  は、-CN、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、 $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 4}$  ヒドロキシハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$  ハロアルコキシ、置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され、且つ置換される場合、ヘテロアリールは、 $C_{1\sim 4}$  アルキル、 $C_{1\sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 4}$  アルケニル、 $C_{2\sim 4}$  アルキ

ニル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシ及びC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換される)が提供される。

【0017】

一態様では、本明細書において、式(I)の化合物若しくはその立体異性体、又は式(I)の化合物若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩及び少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0018】

一態様では、本明細書において、喘息、挫瘡、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支炎、アテローム性動脈硬化症、ヘルコバクター・ピロリ感染症、アレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びぶどう膜炎、スプレー及び食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、囊胞性線維症、肺移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、脂肪症、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、エリテマトーデス、橋本病、膵臓炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼性疾患、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患(IBD)、炎症性腸症候群(IBS)、シェーグレン症候群、視神経炎、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、グレーブス病、強膜炎、肥満、肥満に誘導されるインスリン抵抗性、II型糖尿病、及び癌からなる群から選択される疾患若しくは障害又はその症状の治療及び/又は予防における使用のための式(I)の化合物若しくはその立体異性体、又は式(I)の化合物若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物が提供される。

10

20

30

40

【0019】

さらに、様々な実施形態の有利な特徴は、従属請求項及び下に詳述される説明において定義される。

【発明を実施するための形態】

【0020】

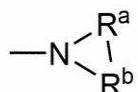
定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開された出願及び他の文献は、全体として参照により組み込まれる。本明細書において用語の定義が複数ある場合は、別段の記載がない限り、本節の定義が優先される。

【0021】

本明細書で使用する場合、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、及びR<sub>10</sub>などであるが、これらに限定されない任意の「R」基は、指定の原子に結合され得る置換基を表す。R基の例としては、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)が挙げられるが、これらに限定されない。2つの「R」基が、同じ原子又は隣接している原子に共有結合される場合、それらは、本明細書に定義されるとおりに「合わせて」又は「組み合わせて」、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)基を形成する。例えば、限定されないが、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基のR<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>が、「合わせて」又は「組み合わせて」と示される場合、それらは、それらの末端原子で互いに共有結合されて、窒素を含む環を形成することを意味する:

【化2】



【0022】

当業者に容易に認識されるとおり、本明細書で開示される任意の所与の基はさらに、そ

50

の基に結合される水素である R 基によって提供されるものより水素を含み得る。

【 0 0 2 3 】

基が「非置換又は置換」であると記載される場合は常に、置換される場合、置換基(1、2、3又は4回などの1回以上存在し得る)は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から独立して選択される。基における置換基が「置換されている」とみなされる場合、置換基自体は、指定の置換基の1つ以上で置換される。参照される置換基が置換される場合、それは、参照される置換基上の1つ以上の水素原子が、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、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から個別に且つ独立して選択される基で置き換えられ得ることを意味する。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に知られており、全体として参照により本明細書に組み込まれる文献(非特許文献12)において見出され得る。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用する場合、「C<sub>m</sub> ~ C<sub>n</sub> (C<sub>m</sub> to C<sub>n</sub>)」、「C<sub>m</sub> ~ C<sub>n</sub> (C<sub>m</sub> - C<sub>n</sub>)」又は「C<sub>m</sub> ~ n」(「m」及び「n」は整数である)は、該当する基における炭素原子の数を指す。すなわち、基は、「m」個から「n」個までの炭素原子を含有し得る。したがって、例えば、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル」基は、1 ~ 6個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、CH<sub>3</sub> -、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> -、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH -、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) -、CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> -及び(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C -を指す。基に関して「m」及び「n」が指定されていない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定されることになる。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、完全に飽和した(二重結合又は三重結合がない)直鎖状又は分岐状炭化水素鎖基を指す。アルキル基は、1 ~ 20個の炭素原子を有し得る(それが本明細書で現れる場合は常に、「1 ~ 20」などの数値の範囲は、所与の範囲における各整数を指す; 例えば、「1 ~ 20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大20個及び20個を含む炭素原子からなる場合があるが、本定義はまた、数値範囲が指定されない用語「アルキル」の存在を包含する)。アルキル基はまた、「C<sub>1</sub> ~ 6」などの1 ~ 10個の炭素原子を有する中程度のサイズのアルキルであり得る。アルキル基はまた、1 ~ 4個の炭素原子を有するより小さいアルキルである可能性もある。化合物のアルキル基は、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル」、「C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル」又は同様の名称として指定され得る。単に例示の目的による、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル」又は「C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル」は、アルキル鎖において1 ~ 4個の炭

素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、決して限定されない。置換される場合、置換基は、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、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカブト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から個別に且つ独立して選択される1つ以上の基である。

10

## 【0026】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」は、直鎖状又は分岐状炭化水素鎖において1つ以上の二重結合を含有するアルキル基を指す。2つ以上の二重結合が存在する場合、二重結合は、共役されてもよいし、共役されなくてもよい。アルケニル基は、2~20個の炭素原子を有し得る(それが本明細書で現れる場合は常に、「2~20」などの数値の範囲は、所与の範囲における各整数を指す;例えば、「2~20個の炭素原子」は、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子など、最大20個及び20個を含む炭素原子からなる場合があるが、本定義はまた、数値範囲が指定されない用語「アルケニル」の存在を包含する)。置換される場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、メルカブト、アルキルチオ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から個別に且つ独立して選択される1つ以上の基である。

20

## 【0027】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」は、直鎖状又は分岐状炭化水素鎖において1つ以上の三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニル基は、2~20個の炭素原子を有し得る(それが本明細書で現れる場合は常に、「2~20」などの数値の範囲は、所与の範囲における各整数を指す;例えば、「2~20個の炭素原子」は、アルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子など、最大20個及び20個を含む炭素原子からなる場合があるが、本定義はまた、数値範囲が指定されない用語「アルキニル」の存在を包含する)。アルキニル基は、置換されなくてもよいし、置換されてもよい。置換される場合、置換基は、アルケニル基置換に関して上に開示される同じ基から選択され得る。

30

## 【0028】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ」は、基に結合される場合があり、且つ1つ以上の炭素原子を指し、結合された基における関連する水素原子は、窒素、酸素、リン及び硫黄から選択される同じ又は異なるヘテロ原子で独立して置き換えられている。

40

## 【0029】

本明細書で使用する場合、単独又は別の用語との組合せにおける「ヘテロアルキル」は、指定された数の炭素原子からなる直鎖状又は分岐状アルキル基を指し、1、2、3又は4個の炭素原子などの1個以上の炭素原子、及び関連する水素原子が、窒素、酸素及び硫黄から選択される同じ又は異なるヘテロ原子で独立して置き換えられている。置き換えら

50

れている炭素原子は、アルキル基の中間又は末端に存在し得る。ヘテロアルキルの例としては、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ヘテロアルキルが挙げられ、ここで、炭素原子の1つ以上は、窒素、酸素及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、例は、-S-アルキル、-O-アルキル、-NH-アルキル、-アルキレン-O-アルキルなどである。ヘテロアルキルは、置換されてもよい。

### 【0030】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、完全に非局在化した電子系を有する炭素環式(全て炭素)環又は2つ以上の縮合環(2つの隣接炭素原子を共有する環)を指す。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アリール基は、C<sub>1</sub> ~ <sub>10</sub>アリールであり、これは、置換されてもよいし、置換されなくてもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されてもよい。置換される場合、水素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から独立して選択される1つ以上の基である置換基によって置き換えられる。置換される場合、アリール基上の置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、及びヘテロシクリルを含む、アリール基に縮合された非芳香環を形成し得る。

10

20

30

40

50

### 【0031】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」は、単環式又は多環式芳香環系(完全に非局在化した電子系を有する環系)を指し、環系における原子の少なくとも1つは、ヘテロ原子、すなわち、窒素、酸素及び硫黄を含むがこれらに限定されない炭素以外の元素である。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ヘテロアリールとしては、C<sub>6</sub> ~ <sub>10</sub>ヘテロアリールが挙げられるがこれに限定されず、1 ~ 4個の炭素原子は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子によって置き換えられる。単環式「ヘテロアリール」の例は、フラン、チオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、及びトリアジンを含むが、これらに限定されない。多環式「ヘテロアリール」の例は、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、インドール、プリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラノン(例えば、クマリン、クロモン、及びイソクマリン)を含むが、これらに限定されない。ヘテロアリールは、置換されてもよい。置換される場合、水素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体から独立して選択される1つ以上の基である置換基によって置き換えられる。置換される場合、ヘテロアリール(heteroaryl)基上の置換基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロア

ルキニル、及びヘテロシクリルを含む、アリール基に縮合された非芳香環を形成し得る。

【0032】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたアリール基である。アラルキルのアルキレン及びアリール基は、置換されてもよい。例としては、ベンジル、置換ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、及びナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

【0033】

「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたヘテロアリール基である。ヘテロアラルキルのアルキレン及びヘテロアリール基は、置換されてもよい。例としては、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソキサゾリルアルキル、ピラゾリルアルキル及びイミダゾリルアルキル、並びにそれらの置換及びベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

10

【0034】

「アルキレン」は、末端炭素原子を介して分子断片を連結する結合を形成する直鎖の繋留基である。アルキレンは、1~20個の炭素原子を有し得る。アルキレンはまた、「C<sub>1~6</sub>」などの1~10個の炭素原子を有する中程度のサイズのアルキレンであってもよい。アルキレンはまた、1~4個の炭素原子を有する低級アルキレンであり得る。アルキレンは、「C<sub>1~4</sub>アルキレン」、「C<sub>1~4</sub>アルキレン」又は同様の名称として指定され得る。非限定的な例としては、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、及びブチレン(-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)基が挙げられる。メチレンの場合において、2つの連結された断片は、同じ炭素原子に連結される。低級アルキレンは、置換されてもよい。

20

【0035】

本明細書で使用する場合、単独又は別の用語との組合せにおける「ヘテロアルキレン」は、指定された数の炭素原子からなるアルキレン基を指し、1、2、3又は4個の炭素原子などの炭素原子の1個以上が、酸素、硫黄及び窒素から選択される同じ又は異なるヘテロ原子で独立して置き換えられる。ヘテロアルキレンの例としては、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0036】

本明細書で使用する場合、「アルキリデン」は、=CR'R'などの二価の基を指し、これは、二重結合を形成する、別の基の1つの炭素に結合される。アルキリデン基としては、メチリデン(=CH<sub>2</sub>)及びエチリデン(=CHCH<sub>3</sub>)が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、「アリールアルキリデン」は、R'又はR'のいずれかがアリール基であるアルキリデン基を指す。アルキリデン基は、置換されてもよい。

40

【0037】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、Rがアルキルである基-O-Rを指し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、シクロプロポキシ、1-メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、アモキシ、tert-アモキシなどである。アルコキシは、置換されてもよい。

【0038】

本明細書で使用する場合、「アルキルチオ」は、Rが上のとおりに定義されるアルキルである式-SRを指し、例えば、メチルメルカプト、エチルメルカプト、n-プロピルメルカプト、1-メチルエチルメルカプト(イソプロピルメルカプト)、n-ブチルメルカ

50

プト、イソ - ブチルメルカプト、sec - ブチルメルカプト、tert - ブチルメルカプトなどである。アルキルチオは、置換されてもよい。

【0039】

本明細書で使用する場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」は、Rが上に定義されるとおりのアリールであるRO-及びRS-を指し、例えば、フェノキシ、ナフタレニルオキシ、アズレニルオキシ、アントラセニルオキシ、ナフタレニルチオ、フェニルチオなどである。アリールオキシ及びアリールチオの両方は、置換されてもよい。

【0040】

本明細書で使用する場合、「アルケニルオキシ」は、Rが上に定義されるとおりのアルケニルである式-ORを指し、例えば、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、n-ブテニルオキシ、イソ-ブテニルオキシ、sec-ペンテニルオキシ、tert-ペンテニルオキシなどである。アルケニルオキシは、置換されてもよい。

10

【0041】

本明細書で使用する場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として連結された水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールを指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。アシルは、置換されてもよい。

【0042】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合がない）単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環で構成される場合、環は、縮合、架橋又はスピロ結合の様式でともに結合され得る。シクロアルキル基は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>などのC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>の範囲であり得る。シクロアルキル基は、置換されなくてもよいし、置換されてもよい。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられるが、決してこれらに限定されない。置換される場合、置換基は、アルキルであり得るか又は別段の指示がない限り、アルキル基の置換に関して上に示されるものから選択され得る。置換される場合、シクロアルキル基上の置換は、アリール及びヘテロアリールを含むシクロアルキル基に縮合された芳香環を形成し得る。

20

【0043】

本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」は、環中に1つ以上の二重結合を含有するシクロアルキル基を指すが、2つ以上ある場合、それらは、環中に完全に非局在化した電子系を形成できない（そうでない場合は、基は、本明細書で定義されるとおり「アリール」であろう）。2つ以上の環で構成される場合、環は、縮合、架橋又はスピロ結合の様式でともに連結され得る。シクロアルケニル基は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>又はC<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub>などのC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>の範囲であり得る。例えば、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルケニルとしては、C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルケニル又はC<sub>6</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルケニルが挙げられる。シクロアルケニル基は、置換されなくてもよいし、置換されてもよい。置換される場合、置換基は、アルキルであり得るか又は別段の指示がない限り、アルキル基置換に関して上に開示される基から選択され得る。置換される場合、シクロアルケニル基上の置換は、アリール及びヘテロアリールを含むシクロアルケニル基に縮合された芳香環を形成し得る。

30

【0044】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキニル」は、環中に1つ以上の三重結合を含有するシクロアルキル基を指す。2つ以上の環で構成される場合、環は、縮合、架橋又はスピロ結合の様式でともに結合され得る。シクロアルキニル基は、C<sub>8</sub> ~ C<sub>12</sub>の範囲であり得る。シクロアルキニル基は、置換されなくてもよいし、置換されてもよい。置換される場合、置換基は、アルキルであり得るか又は別段の指示がない限り、アルキル基置換に関して上に開示される基から選択され得る。置換される場合、シクロアルキニル基上の置換は、アリール及びヘテロアリールを含むシクロアルキニル基に縮合された芳香環を形成し得る。

40

50

## 【0045】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)」は、炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~5個のヘテロ原子からなる3~18員環を指す。ヘテロ脂環又はヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)基は、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>の範囲であってもよく、いくつかの実施形態において、それは、C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>の範囲であってもよく、且つ他の実施形態において、それはC<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)」は、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であってもよく、これは縮合、架橋又はスピロ結合の様式でともに結合されてもよく；且つ「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)」における窒素、炭素及び硫黄原子は酸化されてもよく；窒素は四級化されてもよく；且つ環はまた、それらが全ての環全体にわたって完全に非局在化した電子系を形成しないという条件で1つ以上の二重結合を含有してもよく、例は、2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、インドリン、及び1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン、及びベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンである。ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)基は、置換されなくてもよいし、置換されてもよい。置換される場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)、アラルキル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl))アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、エステル、O-カルボキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、並びに一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにこれらの保護された誘導体からなる群から独立して選択される1つ以上の基であり得る。そのような「ヘテロ脂環」又は「ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)」の例としては、アゼビニル、ジオキソラニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、2-オキソピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、及びチアモルホリニルスルホンが挙げられるが、これらに限定されない。置換される場合、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)基上での置換は、アリール及びヘテロアリールを含むヘテロアリシクリル(heteroalicyclicyl)基に縮合された芳香環を形成し得る。

## 【0046】

「(シクロアルキル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルキル基である。(シクロアルキル)アルキルのアルキレン及びシクロアルキルは、置換されてもよい。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロベンチルメチル、シクロベンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

## 【0047】

「(シクロアルケニル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルケニル基である。(シクロアルケニル)アルキルのアルキレン及びシクロアルケニルは、置換されてもよい。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキ

10

20

30

40

50

ン基である。

【0048】

「(シクロアルキニル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として連結されたシクロアルキニル基である。(シクロアルキニル)アルキルのアルキレン及びシクロアルキニルは、置換されてもよい。いくつかの場合において、アルキレン基は、低級アルキレン基である。

【0049】

本明細書で使用する場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、F(フルオロ)、Cl(クロロ)、Br(ブロモ)又はI(ヨード)を指す。

【0050】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、水素原子の1つ以上がハロゲンにより置き換えられているアルキル基を指す。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び1-クロロ-2-フルオロメチル、2-フルオロイソブロキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されてもよいし、置換されなくてもよく、且ついくつかの実施形態は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>ハロアルキルなどの1~10個の炭素原子を有する中程度のサイズのハロアルキルに関する。

【0051】

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」は、Rがハロアルキル基であるRO-基を指す。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及び1-クロロ-2-フルオロメトキシ、2-フルオロイソブロキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されてもよい。

【0052】

本明細書で使用する場合、用語ヒドロキシアルキルは、水素原子の1つ以上がヒドロキシル基により置き換えられているアルキル基を指す。そのような基としては、ヒドロキメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル及びヒドロキシヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシアルキル基は、置換されてもよいし、置換されなくてもよく、且ついくつかの実施形態は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルなどの1~10個の炭素原子を有する中程度のサイズのヒドロキシアルキルに関する。

【0053】

「O-カルボキシ」基は、Rが、本明細書に定義されるとおり、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル(heteroalicyclic)、アラルキル、又は(ヘテロアリシクリル(heteroalicyclic))アルキルであり得る「RC(=O)O-」基を指す。O-カルボキシは、置換されてもよい。

【0054】

「C-カルボキシ」基は、Rが、O-カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「-C(=O)OR」基を指す。C-カルボキシは、置換されてもよい。

【0055】

「トリハロメタンスルホニル」基は、Xがハロゲンである「X<sub>3</sub>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-」基を指す。

【0056】

破線の結合

【化3】

-----

は、結合を形成する原子間の任意選択の不飽和を表す。この結合は、不飽和(例えば、C=C、C=N、C=O)又は飽和(例えば、C-C、C-N、C-O)であり得る。破線の結合は、芳香環系の部分を形成し得る環系において存在する。

10

20

30

40

50

## 【0057】

本明細書で使用する場合、直線（楔ではない）の太字又は破線の結合

## 【化4】

—又は……

は、当該位置で全ての可能な立体異性体を含んだ関連している立体化学を指す。

## 【0058】

本明細書で使用する場合、且つ別段の指示がない限り、楔の結合（太字、破線、又は別の方法）

## 【化5】

10

—, —, 又は……

は、当該位置で描かれるとおりの特定の立体異性体を参照する絶対立体化学を指す。

## 【0059】

「ニトロ」基は、「-NO<sub>2</sub>」基を指す。

## 【0060】

「シアノ」基は、「-CN」基を指す。

## 【0061】

「シアナト」基は、「-OCN」基を指す。

## 【0062】

20

「イソシアナト」基は、「-NCO」基を指す。

## 【0063】

「チオシアナト」基は、「-SCN」基を指す。

## 【0064】

「カルボニル」基は、「-C(=O)-」基を指す。

## 【0065】

「チオカルボニル」基は、「-C(=S)-」基を指す。

## 【0066】

「オキソ」基は、「=O」基を指す。

## 【0067】

30

「ヒドロキシ」基又は「ヒドロキシル」基は、「-OH」基を指す。

## 【0068】

「イソチオシアナト」基は、「-NCS」基を指す。

## 【0069】

「スルフィニル」基は、Rが、O-カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「-S(=O)-R」基を指す。スルフィニルは、置換されてもよい。

## 【0070】

「スルホニル」基は、Rが、O-カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「SO<sub>2</sub>R」基を指す。スルホニルは置換されてもよい。

## 【0071】

40

「S-スルホンアミド」基は、R<sub>A</sub>及びR<sub>B</sub>が各々互いに独立して、O-カルボキシのために定義されるとおりのR基に関して定義されたものと同じであり得るか、又は置換若しくは非置換C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル、置換若しくは非置換C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルケニル、置換若しくは非置換C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル、置換若しくは非置換C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルケニル、置換若しくは非置換ヘテロアリシクリル(heteroalicyclic)、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成するように組み合わされ得る「-SO<sub>2</sub>NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>」基を指す。S-スルホンアミドは、置換されてもよい。

## 【0072】

「N-スルホンアミド」基は、R及びR<sub>A</sub>が各々互いに独立して、O-カルボキシのた

50

めに定義されるとおりの R 基に関して定義されたものと同じであり得る「 R S O <sub>2</sub> N ( R <sub>A</sub> ) - 」基を指す。 N - スルホンアミドは、置換されてもよい。

【 0 0 7 3 】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、ハロゲンとしての X を有する「 X <sub>3</sub> C S O <sub>2</sub> N ( R ) - 」基を指し、 R は、 O - カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る。トリハロメタンスルホンアミドは、置換されてもよい。

【 0 0 7 4 】

「 C - アミド」基は、 R <sub>A</sub> 及び R <sub>B</sub> が各々互いに独立して、 O - カルボキシのために定義されるとおりの R 基に関して定義されたものと同じであり得るか、又は置換若しくは非置換 C <sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキル、置換若しくは非置換 C <sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルケニル、置換若しくは非置換 C <sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルキル、置換若しくは非置換 C <sub>3</sub> ~ <sub>8</sub> シクロアルケニル、置換若しくは非置換ヘテロアリシクリル (h e t e r o a l i c y c l y l ) 、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択される環系を形成するように組み合わされ得る「 - C ( = O ) N R <sub>A</sub> R <sub>B</sub> 」基を指す。 C - アミドは、置換されてもよい。

10

【 0 0 7 5 】

「 N - アミド」基は、 R 及び R <sub>A</sub> の各々が独立して、 O - カルボキシのために定義されるとおりの R 基に関して定義されたものと同じであり得る「 R C ( = O ) N R <sub>A</sub> - 」基を指す。 N - アミドは、置換されてもよい。

20

【 0 0 7 6 】

「エステル」は、 R が、 O - カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る「 - C ( = O ) O R 」基を指す。エステルは、置換されてもよい。

【 0 0 7 7 】

低級アルコキシアルキルは、低級アルケン基を介して連結されたアルコキシ基を指す。低級アルコキシアルキルは、置換されてもよい。

【 0 0 7 8 】

「アミン」又は「アミノ」は、「 R N H <sub>2</sub> 」(一級アミン)、「 R <sub>2</sub> N H 」(二級アミン)、「 R <sub>3</sub> N 」(三級アミン)を指す。アミノ基は、置換されてもよい。

【 0 0 7 9 】

低級アミノアルキルは、低級アルケン基を介して連結されたアミノ基を指す。低級アミノアルキルは、置換されてもよい。

30

【 0 0 8 0 】

本明細書の化合物における非置換又は一置換アミン基は、当業者によく知られる技術を使用して、アミドに変換されてもよく、いずれかのヒドロキシル基は、エステルに変換されてもよく、且ついずれかのカルボキシル基は、アミド又はエステルのいずれかに変換されてもよい(例えは、(非特許文献 12 )を参照のこと)。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用する場合、任意の保護基、アミノ酸及び他の化合物に関する略称は、別段の指示がない限り、それらの一般的な使用、認められた略称、又は I U P A C - I U B 生化学命名委員会に従う( (非特許文献 13 )を参照のこと)。

40

【 0 0 8 2 】

略称の一覧表

D M F デジメチルホルムアミド

D M S O デジメチルスルホキシド

M e O H メタノール

E t O H エタノール

T H F テトラヒドロフラン

D C M デジクロロメタン、塩化メチレン

D C E 1 , 2 - デジクロロエタン

L R M S 低分解能質量分析

50

|   |                 |    |
|---|-----------------|----|
| H P L C   | 高压液体クロマトグラフィー   |    |
| P r e p - H P L C   | 分取高压液体クロマトグラフィー |    |
| h 時間  |                 |    |
| m i n 分   |                 |    |
| E A 酢酸エチル   |                 |    |
| E D C · H C 1 3 - ( (エチルイミノ)メチレンアミノ) - N , N - ジメチルプロパン     |                 |    |
| - 1 - アミニウムクロリド   |                 |    |
| D I E A ジイソプロピルエチルアミン                                       |                 |    |
| T E A トリエチルアミン  |                 |    |
| T F A トリフルオロ酢酸  |                 | 10 |
| H C 1 塩酸、塩化水素   |                 |    |
| H O B t 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物                               |                 |    |
| H O A t 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール                         |                 |    |
| H A T U 1 - [ ピス (ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ |                 |    |
| 4 , 5 - b ] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート                    |                 |    |
| D M A P 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン                                   |                 |    |
| D A S T (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド                               |                 |    |
| D M P デス - マーチンペルヨージナン、1 , 1 , 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1 ,      |                 |    |
| 1 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンズヨードキソール - 3 - (1 H) - オン              |                 |    |
| T B A F テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物                               |                 | 20 |
| T B D M S C 1 t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド                      |                 |    |
| M s C 1 塩化メタンスルホニル  |                 |    |
| N A S 求核性芳香族置換  |                 |    |
| n B u L i n - ブチルリチウム                                       |                 |    |
| i P r イソプロピル  |                 |    |
| B o c t e r t - ブチルオキシカルボニル                                 |                 |    |
| フランシュ C C フランシュカラムクロマトグラフィー                                 |                 |    |
| o n 一晩  |                 |    |
| r t 室温  |                 |    |
| a q 水性  |                 | 30 |
| N D 未決定   |                 |    |
| C b z カルボキシベンジル   |                 |    |
| H e x ヘキサン  |                 |    |
| H e p t ヘプタン  |                 |    |
| D E A ジエチルアミン   |                 |    |
| P E 石油エーテル  |                 |    |
| D A D ダイオードアレイ検出器   |                 |    |
| T O F 飛行時間  |                 |    |
| I P A イソプロパノール  |                 |    |
| P g 保護基   |                 | 40 |
| 【 0 0 8 3 】   |                 |    |

本明細書で開示される 1 つ以上のキラル中心を有する任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されていない場合、各中心は、独立して、R 配置若しくは S 配置、又はそれらの混合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書で提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であるか又は立体異性混合物であり得る。さらに、本明細書で提供される化合物は、スカラミック混合物であってもよい。加えて、E 又は Z として定義され得る幾何異性体を生成する 1 つ以上の二重結合を有する任意の化合物において、各二重結合は独立して、E 若しくは Z 又はこれらの混合物であり得ることが理解される。同様に、全ての互変異性形態もまた、含まれることが意図される。

【 0 0 8 4 】

50

本明細書で使用する場合、用語「rac」は、当業者に理解されるとおり、「ラセミの」、「ラセミ体」などを指す。例えば、ラセミ体は、同じ量のキラル分子の鏡像異性体の混合物を含む。通常、ラセミ体は、光学活性を示さない。

【0085】

本明細書で使用する場合、用語「rel」は、当業者に理解されるとおり、同じ化合物内の任意の他の不斉中心に関する絶対的ではない相対的な不斉中心の配置を指す。

【0086】

本明細書で使用する場合、「互変異性体」及び「互変異性の」は、プロトンの位置が異なる本明細書で開示される化合物の交代性の形態を指す。非限定的な例としては、エノール-ケト及びイミン-エナミン互変異性体、又はピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールなどの環-NH-部分及び環=N-部分の両方に結合された環原子を含有するヘテロアリール基の互変異性形態が挙げられる。

10

【0087】

同位体が、本明細書に記載される化合物において存在し得ることが理解される。化合物構造において表されるとおりの各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含み得る。例えば、本明細書に記載される化合物において、水素原子は、水素-1(プロチウム)及び水素-2(ジュウテリウム)を含むがこれらに限定されない、水素の任意の同位体であり得る。したがって、本明細書において、化合物に対する参照は、文脈から明らかに指示されない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

20

【0088】

本明細書で使用する場合、元素に対する参照は、説明又は化学構造の如何にかかわらず、特に記載がない限り、当該元素の全ての同位体を包含する。一例として、本明細書で使用されるとおりの化学構造における用語「水素」又は「H」は、特定の同位体の使用によって別段の指示がない限り、例えば、<sup>1</sup>Hだけではなくジュウテリウム(<sup>2</sup>H)、トリチウム(<sup>3</sup>H)、及びこれらの混合物も包含することが理解される。同位体が包含される元素の他の特定の非限定的な例としては、炭素、リン、ヨウ素、及びフッ素が挙げられる。

30

【0089】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、化合物の生物活性及び特性を抑制しない化合物の塩を指す。薬学的な塩は、本明細書で開示される化合物と酸又は塩基との反応によって得ることができる。塩基で形成された塩としては、アンモニウム塩(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)；ナトリウム又はカリウムなどであるがこれらに限定されないアルカリ金属塩；カルシウム又はマグネシウムなどであるがこれらに限定されないアルカリ土類塩；ジシクロヘキシリアルアミン、ピペリジン、ピペラジン、メチルピペラジン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどであるがこれらに限定されない有機塩基の塩；並びにアルギニン及びリジンなどであるがこれらに限定されないアミノ酸のアミノ基による塩が挙げられるが、これらに限定されない。有用な酸に基づく塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、カプリン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、ヘキサン酸塩、ラウリン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シウ酸塩、オクタン酸塩、プロパン酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、及びトリル酸が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0090】

薬学的に許容される溶媒及び水和物は、水分子の1種以上の溶媒、又は1～約100、又は1～約10、又は1～約2、3若しくは4種の溶媒又は水分子と化合物の錯体である。

【0091】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」は、薬学的に活性ではない場合があるが、

50

インビボ投与時に活性薬物に変換される化合物を指す。プロドラッグは、薬物の代謝安定性若しくは輸送特性を変えるか、副作用若しくは毒性を隠すか、薬物の香味を向上させるか、又は薬物の他の特性若しくは性質を変えるように設計され得る。プロドラッグは、それらが親薬物より容易に投与され得るため、有用である場合が多い。例えば、それらは、経口投与によって生体利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、医薬組成物中の活性な親薬物より良好な溶解性も有し得る。プロドラッグの限定されない例は、本明細書で開示される化合物であり、これは、エステル（「プロドラッグ」）として投与されて、細胞膜を介する吸収を促進し、ここで、水溶性は移動性に対して有害であるが、その際、水溶性が有利である細胞内部で代謝的にカルボン酸（活性の実体）に一度加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合された短いペプチド（ポリアミノ酸）である場合があり、ここで、ペプチドは、インビボで代謝されて、活性な親化合物を放出する。薬力学的プロセス及びインビボでの薬物代謝の知識のために、当業者は、薬学的に活性な化合物が知られると、化合物のプロドラッグを設計することができる（例えば、（非特許文献 14）を参照のこと）。

10

#### 【0092】

本明細書で使用する場合、受容体の活性を「調節する」ことは、それを活性化する、すなわち、それが見出される特定の環境において測定される基底レベルを超えてその細胞機能を増大させるか、又はそれを不活性化する、すなわち、それが見出される環境において測定される基底レベル未満にその細胞機能を低減し且つ／若しくは天然の結合パートナーの存在下でさえその細胞機能をまったく果たせないようにすることのいずれかを意味する。天然の結合パートナーは、受容体についてアゴニストである内在性の分子である。

20

#### 【0093】

「アゴニスト」は、受容体の基底の活性（すなわち、受容体により媒介されるシグナル伝達）を増大させる化合物として定義される。

#### 【0094】

本明細書で使用する場合、「部分的アゴニスト」は、受容体についての親和性を有するが、アゴニストのようではない化合物を指し、受容体に結合されるとき、それは、大多数の受容体が化合物によって占有されている場合でさえ、受容体と通常の場合に関連する薬理学的応答をわずかな程度誘発する。

30

#### 【0095】

「インバースアゴニスト」は、化合物が技術的にはアンタゴニストではないが、むしろ負の内在的な活性を有するアゴニストであるように、受容体の基底の活性を低減するか、又は抑制する化合物として定義される。

#### 【0096】

本明細書で使用する場合、「アンタゴニスト」は、あたかも受容体が占有されていないかのように、受容体に結合していずれの応答も引き起こさない複合体を形成する化合物を指す。アンタゴニストは、受容体上のアゴニストの作用を減弱する。アンタゴニストは、可逆的又は不可逆的に結合する可能性があり、受容体の活性を、持続的に又は少なくともアンタゴニストが代謝されるか若しくは解離するか又は物理的若しくは生物学的プロセスによって他の方法で除去されるまで効率的に消去する。

40

#### 【0097】

本明細書で使用する場合、「対象」は、治療、観察又は実験の客体である動物を指す。「動物」は、鳥類、魚類、甲殻類、爬虫類及び特に、哺乳類などの冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物を含む。「哺乳類」としては、マウス；ラット；ウサギ；モルモット；イヌ；ネコ；ヒツジ；ヤギ；雌ウシ；ウマ；サル、チンパンジー、及び類人猿などの霊長目、並びに特にヒトが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0098】

本明細書で使用する場合、「患者」は、特定の疾患若しくは障害の影響を治癒させるか、若しくは少なくとも回復させるか又は疾患若しくは障害を最初の場所における発生から防ぐことを試みるためにM.D.又はD.V.Mなどの医療従事者によって治療されてい

50

る対象を指す。

【0099】

本明細書で使用する場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の取込みを促進する化合物を指す。例えば、限定されないが、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取込みを促進する、一般的に利用される担体である。

【0100】

本明細書で使用する場合、「希釈剤」は、薬理学的活性を欠くが、薬学的に必要又は望ましいものであり得る医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、質量が製造又は投与に小さすぎる強力な薬物の原体を増加させるために使用され得る。それはまた、注射、経口摂取又は吸入によって投与されることになる薬物の溶解のための液体であり得る。当該技術分野における希釈剤の一般的な形態は、ヒト血液の組成を模倣するリン酸緩衝生理食塩水などであるがこれに限定されない緩衝された水溶液である。

10

【0101】

本明細書で使用する場合、「賦形剤」は、医薬組成物に添加されて、組成物に、限定されないが、原体、一貫性、安定性、結合能、潤滑、崩壊能などをもたらす不活性物質を指す。「希釈剤」は、賦形剤の一種である。

【0102】

「受容体」は、それがリガンドによって阻害されるか又は刺激されるときに細胞の生理機能に影響し得る細胞の内部又は表面上に存在する任意の分子を含むように意図される。通常、受容体は、リガンド結合特性を有する細胞外ドメイン、細胞膜中に受容体を固定する膜貫通ドメイン、及びリガンド結合に応答する細胞シグナルを生成する(「シグナル伝達」)細胞質内ドメインを含む。受容体はまた、結合に応答してシグナルを生成する任意の細胞内分子を含む。受容体はまた、受容体の特徴的な構造を有するが、同定可能なリガンドを有しない任意の分子を含む。加えて、受容体は、切断され、改変され、変異された受容体、又は受容体の部分的若しくは全ての配列を含む任意の分子を含む。

20

【0103】

「リガンド」は、受容体と相互作用する任意の物質を含むことが意図される。

【0104】

「選択的」又は「選択性」は、特定の受容体型、サブタイプ、クラス又はサブクラスから所望の応答を生成する一方で、他の受容体型から応答をより少なく生成するか又はほとんど生成しない化合物の能力として定義される。化合物の1つ以上の特定のサブタイプの「選択的」又は「選択性」は、そのサブタイプの活性を増大させる一方で、他のサブタイプの活性においてより少なく増大させるか、ほとんど増大させないか又は全く増大させない化合物の能力を意味する。

30

【0105】

本明細書で使用する場合、薬理学的に活性な化合物の「同時投与」は、インビトロ又はインビボの如何にかかわらず、2種以上の別々の化学的実体の送達を指す。同時投与は、別々の薬剤の同時の送達；薬剤の混合物の同時の送達；及び1つの薬剤の送達の後の第2の薬剤又は追加の薬剤の送達を意味する。同時投与される薬剤は通常、互いに組み合わせて働くことが意図される。

40

【0106】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、研究者、獣医、医学博士若しくはその他の臨床医によって求められる、組織、系、動物若しくはヒトにおける生物学的又は医学的応答(治療されている疾患の症状の軽減又は緩和を含む)を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【0107】

本明細書で使用する場合、「予防する／予防すること」は、予防を達成するために本明細書で開示される実施形態に従う化合物又は医薬組成物の使用の後、状態及び／又は疾患が決して再び発生しない可能性があることを意味すると解釈されるべきではない。さらに、この用語は、前記状態を予防するためのそのような使用の後、状態が少なくともある程

50

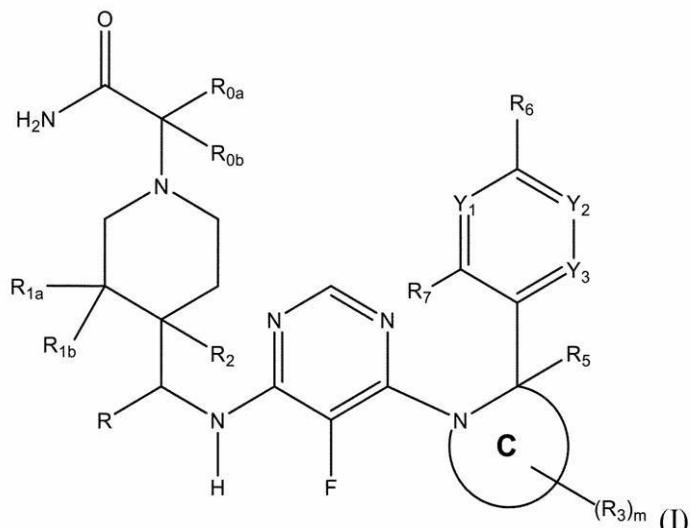
度発生する可能性がないことを意味すると解釈されるべきでもない。むしろ、「予防する／予防すること」は、そのような使用にもかかわらず発生した場合に、予防されるべき状態が、そのような使用がない場合よりも重症度が低くなることを意味することが意図される。

## 【0108】

## 化合物

—実施形態では、本開示は、式(I)の化合物

## 【化6】



、その立体異性体、又は化合物若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩（式中、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は、独立して、-N-又は-CR<sub>8</sub>-であり；mは、0、1、及び2から独立して選択され；Rは、水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R<sub>0a</sub>及びR<sub>0b</sub>は独立して、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>は、水素、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

環Cは、式Iの化合物においてC環に示される1個のN原子に加えて、N、O及びSから独立して選択される0、1、又は2個のヘテロ原子を含有する3～10員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclic)環系であり；

各R<sub>3</sub>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル；及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R<sub>5</sub>は存在しないか、水素又はC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>は、水素、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシ、置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>7</sub>は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルコキシからなる群から選択され；

各  $R_8$  は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、及び $C_{1-4}$  ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；且つ

$R_7$  が水素であり、且つ存在する各  $R_8$  が水素である場合は常に、 $R_6$  は、-CN、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され、且つ置換される場合、ヘテロアリールは、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ及び $C_{1-6}$  ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換される)に関する。

10

## 【0109】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、 $R$  は水素である。

## 【0110】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、 $R_{0a}$  は、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>O H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、及び-CHF<sub>2</sub>からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 $R_{0b}$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、及び $C_{1-4}$  ハロアルキルからなる群から選択される。他の実施形態では、 $R_{0a}$  は、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、及び-CHF<sub>2</sub>からなる群から選択され、且つ $R_{0b}$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、及び $C_{1-4}$  ハロアルキルからなる群から選択される。他の実施形態では、 $R_{0a}$  及び $R_{0b}$  の少なくとも1つは水素であり、例えば、 $R_{0a}$  は、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>O H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択され、且つ $R_{0b}$  は水素である。いくつかの実施形態では、 $R_{0a}$  は、水素である。多くの実施形態では、 $R_{0a}$  及び $R_{0b}$  は水素である。

20

## 【0111】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、 $R_{1a}$  は、ヒドロキシル、フルオロ及び-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、且つ $R_{1b}$  は、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、例えば、 $R_{1a}$  は、ヒドロキシル又はフルオロであり、且つ $R_{1b}$  は、水素、又はフルオロであり、例えば、 $R_{1a}$  及び $R_{1b}$  の両方がフルオロであるか、又は $R_{1a}$  がヒドロキシルであり、且つ $R_{1b}$  が水素である。いくつかの実施形態では、 $R_{1a}$  は、ヒドロキシル又はフルオロである。多くの実施形態では、 $R_{1a}$  は、ヒドロキシルである。多くの実施形態では、 $R_{1b}$  は、水素である。

30

## 【0112】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、 $R_2$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 及び-C(=O)O- $C_{1-2}$  アルキル、例えば、水素、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、及び-C(=O)OCH<sub>3</sub>からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 $R_2$  は、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され、例えば、ヒドロキシルである。

40

## 【0113】

いくつかの実施形態では、 $R_{1a}$ 、 $R_{1b}$  及び $R_2$  の少なくとも1つは、水素以外の置換基である。いくつかの実施形態では、 $R_{1a}$ 、 $R_{1b}$  及び $R_2$  のうちの2つは、水素以外の置換基であり、例えば、 $R_{1a}$  及び $R_{1b}$  はフルオロであるか、又は $R_{1a}$  はヒドロキシルであり、且つ $R_2$  はヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、 $R_{1a}$  はヒドロキシルであり、且つ $R_{1b}$  及び $R_2$  は水素である。

## 【0114】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、環系Cは、4員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、5員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、及び6員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)からなる

50

群から選択され；例は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル及び3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルである。いくつかの実施形態では、環系Cは、モルホリニル又はピロリジニルであり、これは、置換されなくてもよいし、いくつかの実施形態においてR<sub>3</sub>で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、Cは、モルホリニルである。R<sub>3</sub>は、存在しなくてもよいし（mは0）、1つ又は2つ存在してもよい（mは1又は2）。いくつかの実施形態では、mは0である。2つ存在する場合、各R<sub>3</sub>は、同じ原子に結合してもよい。各R<sub>3</sub>は、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、及びハロゲンからなる群から独立して選択され、特定の例は、メチル、フルオロ、ジフルオロである。いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>は、ハロゲン又はメチルであり、且つmは、1又は2である。いくつかの実施形態では、環系Cはモルホリニルであり、すなわち、R<sub>3</sub>は存在しない（mは0である）。

10

## 【0115】

明白にするために、R<sub>4</sub>は、本開示内で使用されない。

## 【0116】

本開示のいくつかの実施形態では、ヘテロアリシクリル（heteroalicyclic）環系Cが二環式、三環式、又は四環式環系であり、且つR<sub>5</sub>が結合する炭素原子が橋頭原子であるとき、R<sub>5</sub>は存在し得ない。R<sub>5</sub>はまた、それが結合する炭素原子が二重結合の一部であるとき、存在し得ない。

20

## 【0117】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>は、存在しないか（例えば、環系Cが、R<sub>5</sub>を利用できなく（不在に）する2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルなどの二環式環であるとき）、又は水素である。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>は水素である。

30

## 【0118】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>は、水素、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシハロアルキル、及び置換又は非置換5員ヘテロアリールからなる群から選択され、例えば、R<sub>6</sub>は、水素、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CC<sub>3</sub>F<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、及び5員ヘテロアリール、並びに1又は2個のメチルで置換された5員ヘテロアリールからなる群から選択される。

30

## 【0119】

多くの実施形態では、R<sub>6</sub>は、-CF<sub>3</sub>である。

## 【0120】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-CHF<sub>2</sub>及び-OCF<sub>3</sub>からなる群から選択され、例えば、R<sub>7</sub>は、水素、フルオロ、CF<sub>3</sub>、及びヒドロキシ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<sub>7</sub>は水素である。

40

## 【0121】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は独立して、それぞれ-CHである。いくつかの実施形態では、Y<sub>1</sub>は-N-であり、且つY<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は独立して、それぞれ-CH-である。いくつかの実施形態では、Y<sub>2</sub>は-N-であり、且つY<sub>1</sub>及びY<sub>3</sub>は独立して、それぞれ-CH-である。いくつかの実施形態では、Y<sub>3</sub>は-N-であり、且つY<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は独立して、それぞれCHである。いくつかの実施形態では、Y<sub>3</sub>は-CH-であり、且つY<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は-N-である。いくつかの実施形態では、Y<sub>1</sub>は-CH-であり、且つY<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は独立して、-CR<sub>8</sub>-であり、式中、各R<sub>8</sub>は、水素、メチル、フルオロ、ヒドロキシル及び-CF<sub>3</sub>からなる群から選択されるか、又は各R<sub>8</sub>は水素である。

## 【0122】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>は水素であり、且つY<sub>2</sub>又はY<sub>3</sub>の少なくとも1つは-CR<sub>8</sub>であり、式中、R<sub>8</sub>は、-CN、ヒドロキシル、ハロゲン、

50

$C_{1\sim 4}$  アルキル、 $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1\sim 4}$  アルコキシ、及び $C_{1\sim 4}$  ハロアルコキシからなる群から選択される。

【 0 1 2 3 】

式(Ⅰ)の一実施形態では、Rは水素であり；R<sub>0a</sub>及びR<sub>0b</sub>は独立して、水素又はメチルであり；R<sub>1a</sub>は、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され；R<sub>1b</sub>は、水素又はフルオロであり；R<sub>2</sub>は、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され；環Cは、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル及び3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルからなる群から選択され；mは、0、1及び2からなる群から選択され；R<sub>3</sub>は、水素、フルオロ及びメチルからなる群から選択され；R<sub>5</sub>は、存在しないか又は水素であり；R<sub>6</sub>は、水素、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>及び-Clからなる群から選択され；R<sub>7</sub>は水素又はフルオロであり；Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>はそれぞれ、-CH-であるか；又はY<sub>1</sub>は-CH-であり、Y<sub>2</sub>は-CH-であり、且つY<sub>3</sub>は-C(OH)-であるか；又はY<sub>1</sub>は-CH-であり、Y<sub>2</sub>は-CH-であり、且つY<sub>3</sub>は-N-であるか；又はY<sub>1</sub>は-CH-であり、Y<sub>2</sub>は-C(CF<sub>3</sub>)-であり、且つY<sub>3</sub>は-CH-であるか；又はY<sub>1</sub>は-CH-であり、Y<sub>2</sub>は-N-であり、且つY<sub>3</sub>は-CH-である。

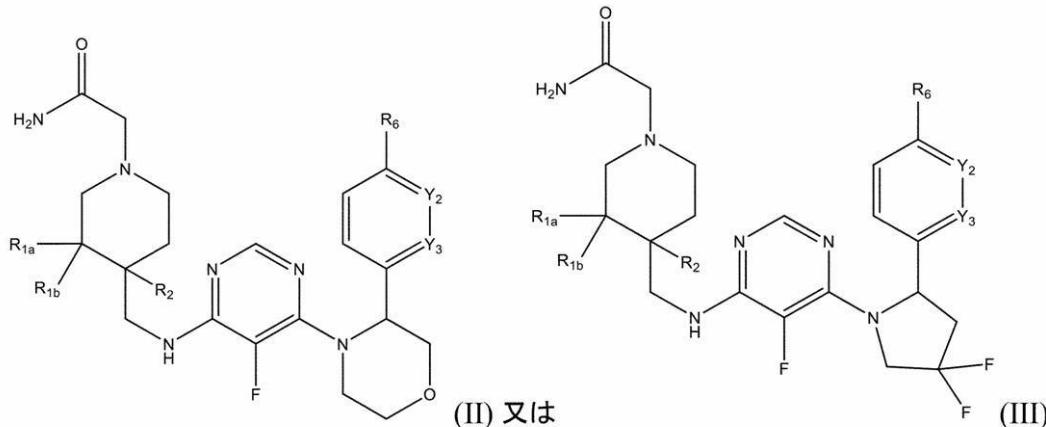
【 0 1 2 4 】

式(Ⅰ)の一実施形態では、Rは水素であり；R<sub>0a</sub>は、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択され、且つR<sub>0b</sub>は水素であり、例えば、R<sub>0a</sub>及びR<sub>0b</sub>の両方は水素であり；R<sub>1a</sub>は、ヒドロキシル、フルオロ及び-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され且つR<sub>1b</sub>は、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、例えば、R<sub>1a</sub>はヒドロキシル又はフルオロであり、且つR<sub>1b</sub>は水素、又はフルオロであり；R<sub>2</sub>は、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され、例えば、ヒドロキシルであり；環系Cは、モルホリニル又はピロリジニルであり、これは置換されなくてよいし、いくつかの実施形態において1個又は2個のR<sub>3</sub>基で置換されてもよく、例えば、メチル、フルオロ、ジフルオロによって置換されてもよく；R<sub>5</sub>は水素であり；R<sub>6</sub>は-CF<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>は、水素、フルオロ、-CF<sub>3</sub>及びヒドロキシルからなる群から選択され、例えば、水素であり；Y<sub>2</sub>は-N-であり且つY<sub>1</sub>及びY<sub>3</sub>は独立して-CH-であるか、又はY<sub>3</sub>は-N-であり且つY<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は独立して-CH-であるか、又はY<sub>1</sub>は-CH-であり、且つY<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は独立して-CR<sub>8</sub>-であり、各R<sub>8</sub>は水素、メチル、フルオロ、ヒドロキシル及び-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、例えば、各R<sub>8</sub>は水素である。

【 0 1 2 5 】

一実施形態では、式(Ⅰ)による化合物、立体異性体、又は塩は、以下の式のうちの1つの化合物

【化 7】



(式中、

R<sub>1</sub> は、フルオロ又はヒドロキシルであり；

$R_{1b}$  は、水素又はフルオロであり；  
 $R_2$  は、水素又はヒドロキシルであり；  
 $R_6$  は、-CF<sub>3</sub> であり；且つ

$Y_2$  及び  $Y_3$  は、それぞれ独立して、-NH-、-CH-、及び-CF- からなる群から選択される) から選択される。例えば、 $Y_2$  及び  $Y_3$  の両方は-CH- であるか、又は  $Y_2$  は-CH- であり、且つ  $Y_3$  は-CF である。又は例えば、 $Y_2$  及び  $Y_3$  の両方はそれぞれ-CH- であるか、又は  $Y_2$  は-CH- であり、且つ  $Y_3$  は-CF- であり、且つ  $R_{1a}$  はヒドロキシルであり、且つ  $R_{1b}$  は水素であるか、又は  $R_{1a}$  はフルオロであり、且つ  $R_{1b}$  は、水素又はフルオロである。

【0126】

10

—実施形態では、式(I)による化合物、立体異性体、又は塩は、

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド、

(S) - 2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ((3RS, 4RS) - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) アセトアミド、2番目に溶出する異性体、

(S) - 2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、2番目に溶出する異性体、

2 - ((3R\*, 4R\*) - 3 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

30

40

50

50

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 5 ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、2 番目に溶出する異性体、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、2番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 S \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 S \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 2 番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、2 番目に溶出する異性体、

(R)-2-(4-((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 2 番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 1 番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 2 番目に露出する異性体

2 - ( ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1 番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、2

10

20

30

40

50



メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド又は *re 1* - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 1 番目に溶出する異性体、

r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド又は r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、2番目に溶出する異性体、

r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド又は r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1番目に溶出する異性体、

r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド又は r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、2番目に溶出する異性体、

(S)-2-((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

(R)-2-(4-((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

r a c - 2 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキ

シピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 1 S \* , 5 R \* ) - 1 -

( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]

ヘキサン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

rac - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

rac - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、及び

2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

からなる群から選択される。

【 0 1 2 7 】

いくつかの場合において、式 ( I ) による化合物、立体異性体、又は立体異性体の塩は、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、1 番目に溶出する異性体、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド、2番目に溶出する異性体、  
 2-((R\*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、1番目に溶出する異性体、  
 2-((R\*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、2番目に溶出する異性体、  
 2-((3R\*,4R\*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、1番目に溶出する異性体、  
 2-((3R\*,4R\*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、2番目に溶出する異性体、  
 2-((R\*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、1番目に溶出する異性体、  
 2-((R\*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、2番目に溶出する異性体、  
 2-((3R\*,4R\*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、1番目に溶出する異性体、  
 2-((3R\*,4R\*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド、1番目に溶出する異性体、及び  
 2-((3R\*,4R\*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド、2番目に溶出する異性体  
 からなる群から選択される。  
 【0128】  
 一実施形態では、式(I)による化合物若しくは立体異性体、又は化合物若しくは立体異性体の塩は、  
 2-(4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド、  
 ((S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-((3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 ((S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-((3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 50



(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-((R\*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-((3R S,4R S)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

re1-2-((3R,4R)-4-(((5-フルオロ-6-((3S,5R)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

re1-2-((3R,4R)-4-(((5-フルオロ-6-((3R,5S)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

re1-2-((3R,4R)-4-(((5-フルオロ-6-((3S,5R)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

re1-2-((3R,4R)-4-(((5-フルオロ-6-((3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-(4-(((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-(4-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-(4-(((5-フルオロ-6-(2-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

rac-2-(4-(((5-フルオロ-6-((2R,4R)-4-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-(4-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、

rac-2-((3R,4R)-4-(((6-(2-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、

2-((3R S,4R S)-4-(((5-フルオロ-6-((1S\*,5R\*)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル) アセトアミド、

r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、及び

2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド

からなる群から選択される。

#### 【 0 1 2 9 】

いくつかの場合において、化合物、立体異性体又は塩は、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 5 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド、

10

20

30

40

50



リジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペ  
 リジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル )  
 モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトア  
 ミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニ  
 ル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピ  
 ペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピ  
 ロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル )  
 アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチ  
 ル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジ  
 ジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 4 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジ  
 ジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ア  
 ゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル )  
 アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フル  
 オロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル )  
 アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3  
 - イル ) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル  
 ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3  
 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - イル  
 ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ア  
 ゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリ  
 ジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピ  
 ペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル )  
 フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒ  
 ドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリ  
 フルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メ  
 チル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリ  
 フルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペ  
 リジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロ  
 メチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミ  
 ノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロ  
 50

メチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-(3,3-ジフルオロ-4-((5-フルオロ-6-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-(3,3-ジフルオロ-4-((5-フルオロ-6-(2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、及び  
 2-(4-((6-(4,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド  
 からなる群から選択される。  
 10 【0130】

一実施形態では、化合物若しくは立体異性体、又は化合物若しくは立体異性体の塩は、  
 2-((3R\*,4R\*)-4-((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-((R\*)-3,3-ジフルオロ-4-((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-((3R\*,4R\*)-3-フルオロ-4-((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-((R\*)-4-((6-(R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-((3R\*,4R\*)-4-((6-(R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、及び  
 2-((3R\*,4R\*)-4-((6-(R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド  
 20 からなる群から選択される。  
 30 【0131】

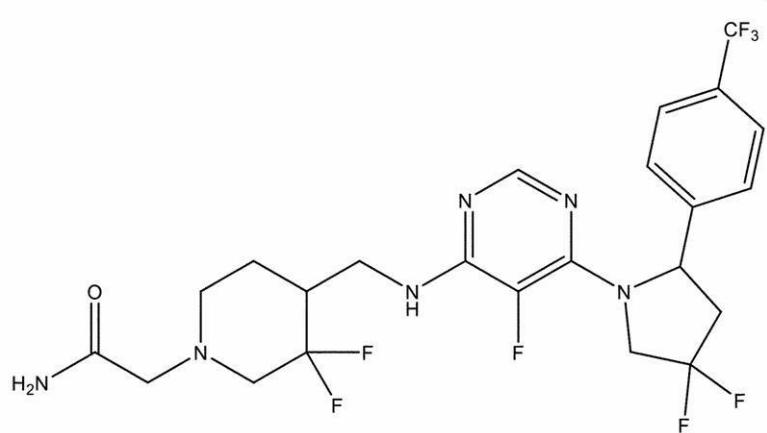
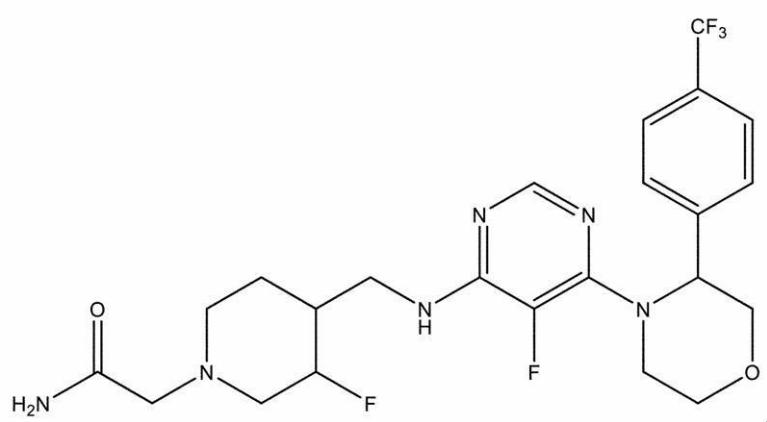
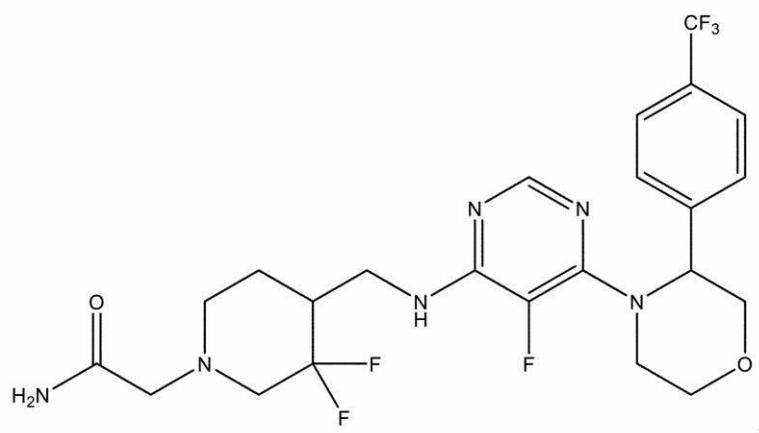
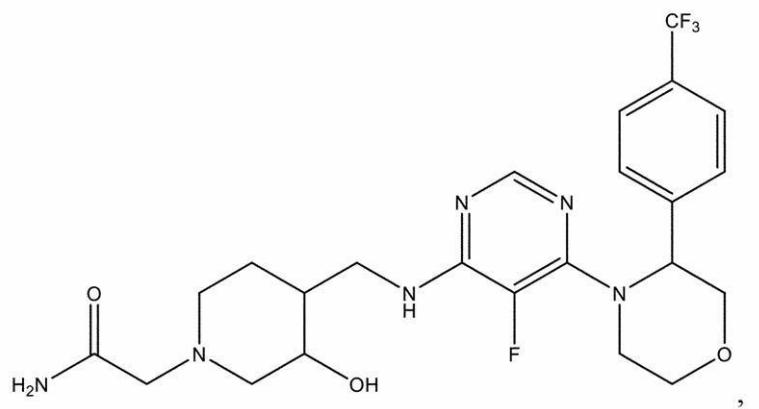
一実施形態では、化合物若しくは立体異性体、又は化合物若しくは立体異性体の塩は、  
 2-(4-((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-(3,3-ジフルオロ-4-((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-(3-フルオロ-4-((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-(4-((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、  
 2-(4-((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド、及び  
 50

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル ) アセトアミド  
からなる群から選択される。

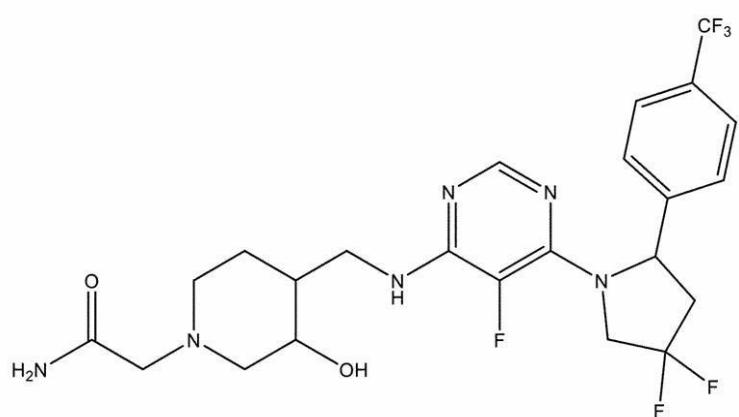
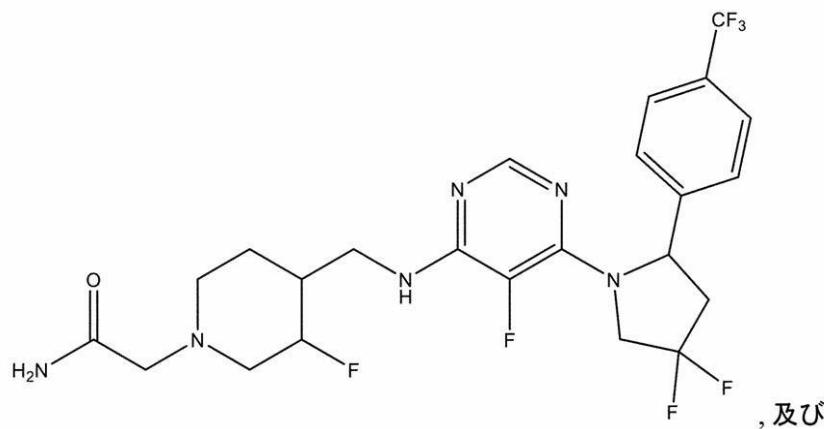
【 0 1 3 2 】

様々な場合において、化合物、立体異性体、又は塩は、

【化 8】



【化9】



からなる群から選択される。

【0133】

いくつかの実施形態では、ハロゲンが置換基として指定される場合は常に、ハロゲンは、フルオロ又はクロロから選択される。

【0134】

本明細書で使用される実施形態及び特定の開示は、本開示の異なる選択肢を説明するためのものであり、実施形態は、他の適用可能な実施形態と組み合わされ得る。

【0135】

化合物の特定の例は、下の表1において開示される。

【0136】

30

【表1】

表1.構造及び名称による実施例化合物

| Ex. No. | 構造 | 名称  |
|---------|----|---|
| H6-1    |    | 2-(4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド        |
| H6-2    |    | (S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド        |
| H6-3    |    | (S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド |
| H6-4    |    | (S)-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド      |
| H6-5    |    | (S)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド             |

【0 1 3 7】

【表2】

|        |  |  |
|--------|--|--|
| H6-6   |  | ( <i>S</i> )-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド   |
| H6-7   |  | 2-((3RS,4RS)-4-(((5-フルオロ-6-(( <i>S</i> )-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド                                   |
| H6-7-1 |  | 2-((3R*,4R*)-4-(((5-フルオロ-6-(( <i>S</i> )-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体                    |
| H6-7-2 |  | 2-((3R*,4R*)-4-(((5-fluoro-6-((S)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)methyl)pyrimidin-4-yl)amino)butanoyl)pyrrolidine-1-carboxamide<br>2番目に溶出する異性体 |
| H6-8   |  | ( <i>S</i> )-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド   |

【0138】

【表3】

|         |  |  |    |
|---------|--|--|----|
| H6-9-1  |  | 2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体  | 10 |
| H6-9-2  |  | 2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体  | 20 |
| H6-10-1 |  | 2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体  | 30 |
| H6-10-2 |  | 2-((3R*,4R*)-3-fluoro-4-(((5-fluoro-6-((S)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)methyl)pyridin-4-yl)amino)methyl)pyrrolidine-1-ylmethyl trifluoromethyl ether<br>2番目に溶出する異性体 | 40 |

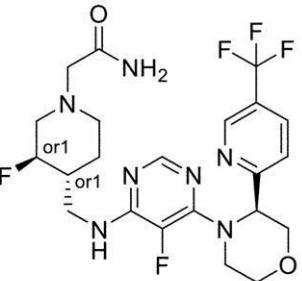
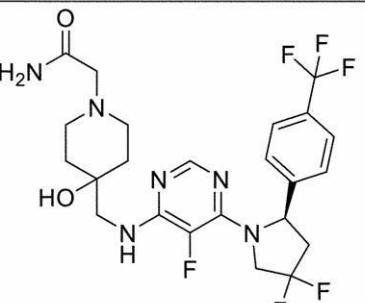
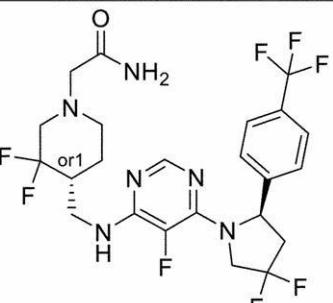
【0 1 3 9】

【表4】

|         |  |   |    |
|---------|--|---|----|
| H6-11-1 |  | 2-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(( <i>S</i> )-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体                        | 10 |
| H6-11-2 |  | 2-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(( <i>S</i> )-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体                        | 20 |
| H6-12-1 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> )-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(( <i>S</i> )-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体 | 30 |
| H6-12-2 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*</sup> ,4 <i>S</i> <sup>*</sup> )-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(( <i>S</i> )-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体 | 40 |

【0 1 4 0】

【表5】

|         |   |   |    |
|---------|---|---|----|
| H6-13-1 |    | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((<i>S</i>)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>1番目に溶出する異性体         </sup> | 10 |
| H6-13-2 |   | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((<i>S</i>)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>2番目に溶出する異性体         </sup> |    |
| H6-14   |   | ( <i>R</i> )-2-((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド   | 20 |
| H6-15-1 |  | 2-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-4-(((6-(( <i>R</i> )-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体                  | 30 |
| H6-15-2 |   | 2-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-4-(((6-(( <i>R</i> )-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体                  | 40 |

【0141】

【表6】

|         |  |   |          |
|---------|--|---|----------|
| H6-16-1 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((6-((<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>1番目に溶出する異性体</sup>  | 10       |
| H6-16-2 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((6-((<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>2番目に溶出する異性体</sup>  | 20       |
| H6-17   |  | 2-((3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> )-4-(((6-(( <i>R</i> )-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド                                   |          |
| H6-17-1 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((6-((<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>1番目に溶出する異性体</sup> | 30<br>40 |

【0 1 4 2】

【表7】

|         |  |   |    |
|---------|--|---|----|
| H6-17-2 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((6-((<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>2番目に溶出する異性体</sup>     | 10 |
| H6-18-1 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((6-((<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>1番目に溶出する異性体</sup> | 20 |
| H6-18-2 |  | 2-((3 <i>R</i> <sup>*,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((6-((<i>R</i>)-4,4-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>2番目に溶出する異性体</sup> | 30 |
| H6-19-1 |  | 2-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-4-(((6-(( <i>R</i> )-4,4-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体                   | 40 |

【0 1 4 3】

【表8】

|         |  |   |              |
|---------|--|---|--------------|
| H6-19-2 |  | 2-((R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br><br>2番目に溶出する異性体  | 10           |
| H6-20   |  | 2-((3RS,4RS)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド  |              |
| H6-21-1 |  | rel-2-((3R,4R)-4-(((5-フルオロ-6-((3S,5R)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br><br>又は<br><br>rel-2-((3R,4R)-4-(((5-フルオロ-6-((3R,5S)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br><br>1番目に溶出する異性体 | 20<br><br>30 |

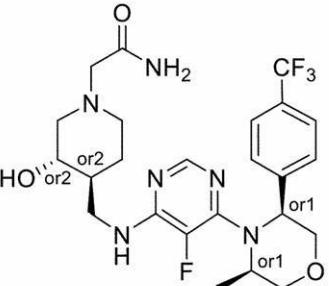
【0144】

【表9】

|         |  |          |
|---------|--|----------|
| H6-21-2 | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>2番目に溶出する異性体</p> | 10       |
| H6-21-3 | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>1番目に溶出する異性体</p> | 20<br>30 |

【0 1 4 5】

【表 10】

|         |  |  |    |
|---------|--|--|----|
| H6-21-4 |  | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>2番目に溶出する異性体</p> | 10 |
| H6-22-1 |  | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>                    | 20 |

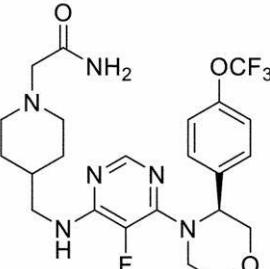
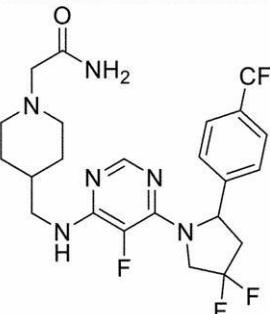
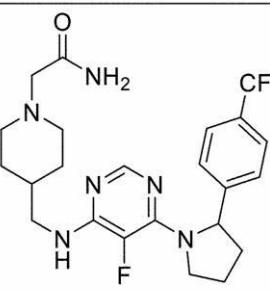
【0 1 4 6】

【表 11】

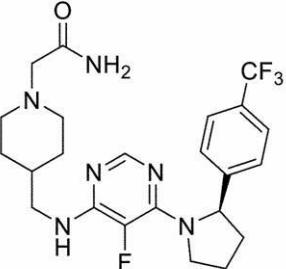
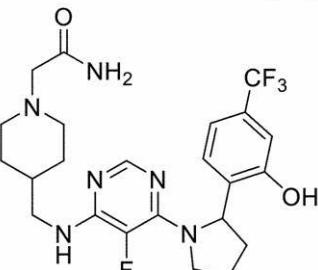
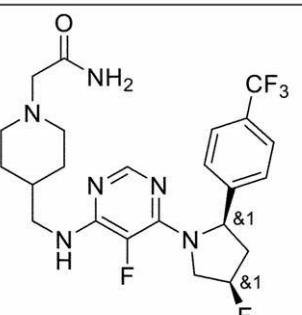
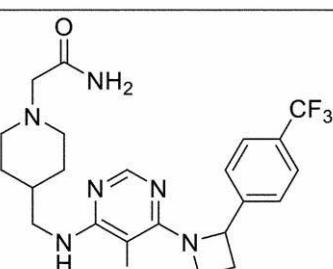
|         |  |          |
|---------|--|----------|
| H6-22-2 | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>2番目に溶出する異性体</p> | 10       |
| H6-22-3 | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>1番目に溶出する異性体</p> | 20<br>30 |

【0 1 4 7】

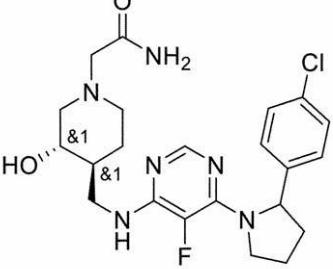
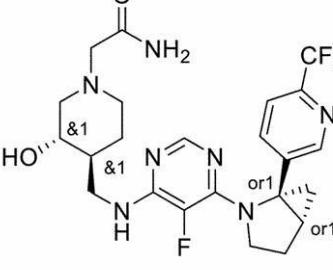
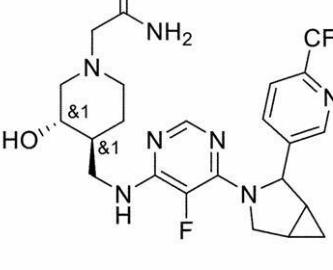
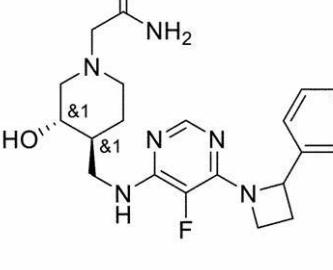
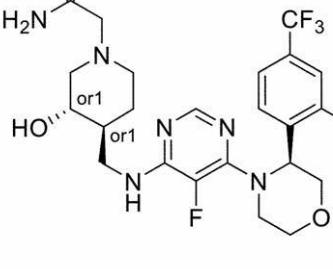
【表12】

|         |   |  |
|---------|---|--|
| H6-22-4 |   | <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>2番目に溶出する異性体</p> |
| H6-23   |   | <p>(<i>S</i>)-2-(4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>   |
| H6-24   |  | <p>2-(4-(((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>  |
| H6-25   |  | <p>2-(4-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>  |

【表13】

|         |   |   |    |
|---------|---|---|----|
| H6-25-1 |    | (R)-2-(((5-fluoro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-4-yl)amino)methyl)pyridine-1-yl)acetonitrile   | 10 |
| H6-26   |    | 2-((S)-2-(((5-fluoro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-4-yl)amino)methyl)pyridine-1-yl)acetonitrile  | 20 |
| H6-27   |   | rac-2-(((5-fluoro-6-((2R,4R)-4-(trifluoromethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-1-yl)pyridin-4-yl)amino)methyl)pyridine-1-yl)acetonitrile | 30 |
| H6-28   |  | 2-((R)-2-(((5-fluoro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-4-yl)amino)methyl)pyridine-1-yl)acetonitrile  | 40 |

【表14】

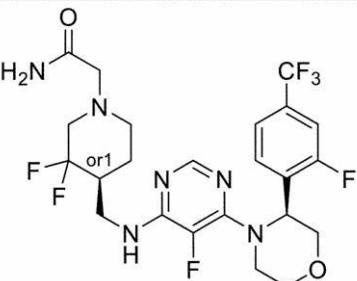
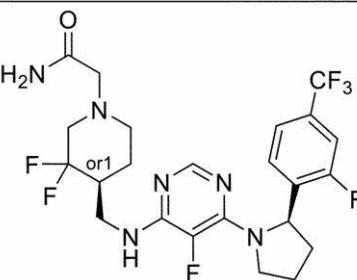
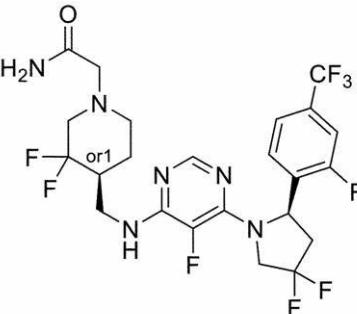
|        |   |  |
|--------|---|--|
| H6-29  |    | <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((6-(2-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>   |
| H6-30  |    | <p>2-((3<i>RS</i>,4<i>RS</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((1<i>S</i><sup>*</sup>,5<i>R</i><sup>*</sup>)-1-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> |
| H6-31  |   | <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>                                   |
| H6-32  |  | <p><i>rac</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>   |
| H6-100 |  | <p>2-((3<i>R</i><sup>*</sup>,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((5-フルオロ-6-((<i>S</i>)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>                             |

【表15】

|        |  |   |    |
|--------|--|---|----|
| H6-101 |  | 2-((3R*,4R*)-4-(((5-フルオロ-6-((R)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド           | 10 |
| H6-102 |  | 2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((R)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド            |    |
| H6-103 |  | 2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド                 | 20 |
| H6-104 |  | 2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド | 30 |
| H6-105 |  | 2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド  | 40 |

【0151】

【表16】

|        |  |  |
|--------|--|--|
| H6-106 |   | 2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド                |
| H6-107 |   | 2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((R)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド           |
| H6-108 |  | 2-((R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド |

10

20

30

40

50

## 【0152】

関連する態様において、本明細書に記載されるとおりの式(I)の化合物のプロドラッグが提供される。

## 【0153】

本開示の化合物は、活性であり、例えば、ROR  $\text{G a l 4} < 1 0 0 0 \text{ nM}$ 、例えば、 $< 500 \text{ nM}$ 、例えば、 $< 100 \text{ nM}$ などを有し、且つ(特許文献1)及び(特許文献2)において開示される化合物より実質的に低いlogP(1.5、例えば、2.0、例えば、2.5log単位などの減少したlogP)を有する。ある種の実施形態では、 $\text{L o g D}$ 及び $\text{L o g P}$ は、(特許文献1)及び(特許文献2)における化合物より実質的に低い。したがって、本明細書で開示される化合物は、同様の力価で親油性の向上を有する。したがって、本明細書で開示される化合物は、RORの向上した調節剤である可能性があり、例えば、RORのリガンド結合ドメイン(LBD)の疎水性結合部位に対する誘引性の相互作用(例えば、より高い結合能)並びに低いlogP及び/又は低いlogDを有する。

## 【0154】

医薬組成物

別の態様では、本開示は、生理学的に許容される界面活性剤、担体、希釀剤、賦形剤、平滑剤、懸濁剤、薄膜形成物質、及びコーティング助剤、又はこれらの組合せ；並びに本明細書で開示されるとおりの化合物例えば、本明細書で開示されるとおりの式(I)、(II)、及び(III)の化合物、又はその塩、立体異性体、若しくは立体異性体の塩を含む医薬組成物に関する。医薬組成物中に含まれる式(I)、(II)、及び(III)の化合物はまた、上記の好ましい実施形態のうちの任意の化合物であってもよい。別の態様では、本開示は、生理学的に許容される界面活性剤、担体、希釀剤、賦形剤、平滑剤、懸濁剤、薄膜形成物質、及びコーティング助剤、又はこれらの組合せ；並びに本明細書で

開示される式I、II又はIIIのうちのいずれか1つの化合物を含む医薬組成物に関する。治療的使用のために医薬組成物を提供する本明細書で開示されるとおりの式I、II又はIIIのうちの1つ以上の化合物と組み合わされることになる許容される担体又は希釈剤、並びに他の添加剤は、薬学分野でよく知られており、例えば、全体として参照により本明細書に組み込まれる（非特許文献15）において記載される。保存剤、安定剤、色素、甘味料、芳香剤、香味料、矯味剤などは、医薬組成物中で提供され得る。例えば、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルは、保存剤として添加され得る。加えて、抗酸化剤及び懸濁剤が使用されてもよい。様々な実施形態において、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールなどは、界面活性剤として使用されてもよく；スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、結晶性セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸塩、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロースなどは、賦形剤として使用されてもよく；ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などは、平滑剤として使用されてもよく；ヤシ油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナッツ油、醤油は、懸濁剤又は潤滑剤として使用されてもよく；セルロース若しくは糖などの炭水化物の誘導体としての酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルの誘導体としての酢酸メチル-メタクリル酸塩共重合体は、懸濁剤として使用されてもよく；且つフタル酸エステルなどの可塑剤は、懸濁剤として使用されてもよい。

10

20

30

40

## 【0155】

用語「医薬組成物」は、希釈剤又は担体などの他の化学成分と本明細書で開示される化合物の混合物を指す。医薬組成物は、生物体に対する化合物の投与を容易にする。経口、注射、エアロゾル、非経口、及び局所投与を含むがこれらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。医薬組成物はまた、化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの無機酸又は有機酸を反応させることによって得ることができる。同様に、医薬組成物はまた、化合物と、アンモニア、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基又は有機塩基を反応させることによって得ることができる。

## 【0156】

用語「担体」は、細胞又は組織への化合物の組込みを促進する化学物質を定義する。例えば、限定されないが、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、生物体の細胞又は組織への多くの有機化合物の取込みを促進するため、一般的に利用される担体である。

## 【0157】

用語「希釈剤」は、目的の化合物を溶解させ、且つ化合物の生物学的に活性な形態を安定化する水中で希釈された化学物質を定義する。緩衝溶液中で溶解された塩は、当該技術分野において希釈剤として利用される。1つの一般的に使用される緩衝溶液は、ヒト血液の塩条件を模倣するため、リン酸緩衝生理食塩水である。緩衝液の塩は低濃度で溶液のpHを制御できるため、緩衝された希釈剤は、化合物の生物活性を改変することはほとんどない。

## 【0158】

用語「生理学的に許容される」は、化合物の生物活性及び特性を抑制しない担体又は希釈剤を定義する。

## 【0159】

本明細書に記載される医薬組成物は、それ自体、又はそれらが、併用療法の場合には他の活性成分、又は好適な担体若しくは賦形剤と混合された医薬組成物においてヒト患者に投与され得る。本出願の化合物の製剤化及び投与の技術は、（非特許文献15）において見出され得る。

## 【0160】

好適な投与経路としては、例えば、経口、直腸、経粘膜、局所、又は腸管投与；筋肉内

50

、皮下、静脈内、髄内注射、及び髄腔内、直接的な脳室内、腹腔内、鼻腔内、又は眼内注射を含む非経口送達が挙げられ得る。化合物はまた、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮（エレクトロトランスポートを含む）パッチなどを含む、既定の速度での長期的且つ又は定期的なパルス投与のための持続性の放出又は制御放出の剤形において投与され得る。

【0161】

医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、微粒子化、乳化、カプセル化、封入又は錠剤化プロセスによって、それ自体知られている様式において製造され得る。

【0162】

本明細書に記載されるとおりの使用のための医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用され得る製剤への加工を容易にする賦形剤及び補助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して、従来の様式で製剤化され得る。適切な剤形は、選択する投与経路に依存する。よく知られる技術、担体、及び賦形剤のいずれかが、好適なものとして且つ例えば、上の（非特許文献15）において当該技術分野で理解されるとおり使用され得る。

【0163】

注射剤は、液体溶液若しくは懸濁液、注射前の液体の溶液又は懸濁液に好適な固体形態、又はエマルションのいずれかとして従来の形態において調製され得る。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、システイン塩酸塩などである。加えて、必要があれば、注射用医薬組成物は、湿潤剤、pH緩衝化剤などの微量の非毒性補助物質を含有してもよい。生理学的に適合性の緩衝液としては、ハンクス液、リングル液、又は生理食塩水緩衝液が挙げられるが、これらに限定されない。必要があれば、吸収促進剤（例えば、リポソーム）が利用されてもよい。

【0164】

経粘膜投与のために、バリアを透過するために適切な浸透剤が製剤中で使用され得る。

【0165】

例えば、ボーラス注射又は持続注入による非経口投与のための医薬製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒又は媒体としては、ゴマ油などの脂肪油、又はダイズ、グレープフルーツ若しくはアーモンド油などの他の有機油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストランなどの懸濁液の粘度を増大させる物質を含有し得る。任意選択により、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増加させて、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする好適な安定剤又は薬剤も含有し得る。注射用製剤は、保存料を添加した単位剤形（例えば、アンプル又は多用量容器）で提供され得る。組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁液、溶液又はエマルションのような形態をとってもよく、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含有してもよい。或いは、活性成分は、使用前に、好適な媒体、例えば、無菌バイロジエンフリー水を伴う組成のための粉末形態であってもよい。

【0166】

経口投与のために、化合物は、活性化合物を当該技術分野においてよく知られる薬学的に許容される担体を組み合わせることによって容易に製剤化され得る。そのような担体は、治療される患者による経口摂取のために、本明細書で開示される化合物が錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせること、任意選択により、得られた混合物を粉碎すること、錠剤又は糖衣錠コアを得るために、必要に応じて好適な補助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工することにより得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメ

10

20

30

40

50

デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物である。必要があれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤が加えられ得る。糖衣錠コアは、好適なコーティングとともに提供される。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用されてもよく、これは任意選択により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカーリ剤、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有してもよい。色素又は顔料は、同定又は活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けするために錠剤又は糖衣錠コーティングに加えられ得る。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用されてもよく、これは任意選択により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカーリ剤、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有してもよい。色素又は顔料は、同定又は活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けするために錠剤又は糖衣錠コーティングに加えられ得る。

10

## 【0167】

経口使用され得る医薬調製物としては、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた軟質の密封されたカプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、並びに任意選択により安定剤との混合物中において活性成分を含有できる。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中で溶解されてもよいし、懸濁されてもよい。さらに、安定剤が加えられてもよい。経口投与のための全ての製剤は、そのような投与に好適な投与量であるはずである。

20

## 【0168】

頬側投与のために、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤又は糖衣錠の形態をとり得る。

## 【0169】

吸入による投与のために、本明細書に記載されるとおりの使用のための化合物は、好適な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適な気体を使用して、加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態で都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器又は吹き入れ器で使用するための例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化され得る。

30

## 【0170】

さらに、本明細書では、眼内、鼻腔内、及び耳介内送達を含む使用のための薬学分野でよく知られる様々な医薬組成物が開示される。これらの使用のための好適な浸透剤は一般に、当該技術分野で知られている。局所的な点眼用組成物は、5.0～8.0のpHで緩衝された水溶液として製剤化され得る。点眼用調製物における使用に望ましい場合がある他の成分としては、保存剤（塩化ベンザルコニウム、Purite（商標）として販売されている安定化オキシクロロ錯体、又は安定化された二酸化塩素）、共溶媒（ポリソルベート20、60及び80、Pluronics（登録商標）F-68、F-84及びP-103、シクロデキストリン、又はSolutolなど）及び粘度上昇剤（ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、又はヒドロキシプロピルセルロース）が挙げられる。本明細書で開示される化合物はまた、参照により本明細書に組み込まれる（特許文献3）において記載されるとおりの眼内留置剤において使用され

40

50

得る。眼内送達のための医薬組成物としては、点眼剤などの水溶性形態の活性化合物の水性点眼用溶液、又はゲランガム（（非特許文献 16）若しくはヒドロゲル（非特許文献 17））；点眼用軟膏剤；微小粒子、液体担体媒体中で懸濁される薬物を含有する小さなポリマー性粒子（非特許文献 18）、脂溶性製剤（非特許文献 19）、及びマイクロスフェア（非特許文献 20）などの点眼用懸濁液；並びに眼性の挿入物が挙げられる。上記の参考文献の全てが、全体として参照により本明細書に組み込まれる。眼内送達のためのそのような好適な医薬製剤は、最も多くの場合且つ好ましくは、無菌で等張性に製剤化され、且つ安定性及び快適さのために緩衝される。鼻腔内送達のための医薬組成物はまた、正常な線毛作用の維持を確実にするために、多くの点で鼻分泌物をシミュレートするように調製される場合が多い液滴及び噴霧剤を含んでもよい。全体として参照により本明細書に組み込まれる（非特許文献 15）において開示され、且つ当業者によく知られるとおり、好適な製剤は、最も多くの場合且つ好ましくは、5.5～6.5 の pH を維持するように等張性でわずかに緩衝され、且つ最も多くの場合且つ好ましくは、抗菌保存剤及び適切な薬物安定剤を含む。耳介内送達のための医薬製剤は、耳における局所適用のための懸濁液及び軟膏剤を含む。そのような耳用製剤のための一般的な溶媒は、グリセリン及び水を含む。

10

## 【0171】

本明細書で開示される化合物はまた、例えば、カカオバター又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する坐剤又は停留浣腸などの直腸組成物に製剤化されてもよい。

20

## 【0172】

先に記載した製剤に加えて、化合物はまた、デポー製剤として製剤化されてもよい。そのような長期作用性製剤は埋め込み（例えば、皮下又は筋肉内）によって、又は筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）又はイオン交換樹脂で製剤化されてもよいし、難溶性誘導体、例えば難溶性の塩として製剤化されてもよい。

30

## 【0173】

疎水性化合物のために、好適な医薬担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水相を含む共溶媒系であり得る。使用される一般的な共溶媒系は、VPD 共溶媒系であり、これは、体積まで無水エタノールで構成された 3% w/v ベンジルアルコール、8% w/v の非極性界面活性剤ポリソルベート 80（商標）、及び 65% w/v ポリエチレングリコール 300 の溶液である。当然のことながら、その溶解性と毒性の特徴を破壊することなく、共溶媒系の割合を大幅に変化させてもよい。さらに、共溶媒成分の独自性は変えられ得る：例えば、他の低毒性非極性界面活性剤は、ポリソルベート 80（商標）の代わりに使用されてもよく；ポリエチレングリコールの画分サイズは変えられてもよく；他の生体適合性ポリマーは、ポリエチレングリコールを置き換えててもよく、例えば、ポリビニルポロリドン；且つ他の糖又は多糖がデキストロースを置換してもよい。

30

## 【0174】

或いは、疎水性医薬化合物のための他の送達系が利用され得る。リポソーム及びエマルションは、疎水性薬物のための送達媒体又は担体のよく知られた例である。ジメチルスルホキシドなどのある種の有機溶媒もまた利用され得る。さらに、化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透性マトリクスなどの持続放出系を使用して送達され得る。様々な持続放出材料が確立され、当業者によく知られている。持続放出カプセルは、それらの化学的性質に依存して最大 100 日までの数週間化合物を放出し得る。治療用試薬の化学的性質及び生物学的安定性に依存して、タンパク質安定化のためのさらなる戦略が利用され得る。

40

## 【0175】

細胞内に投与されることが意図される薬剤は、当業者によく知られる技術を使用して投与され得る。例えば、そのような薬剤は、リポソームに被包され得る。リポソーム形成時に水溶液中に存在する全ての分子は、水性の内部に組み込まれる。リポソームの内容物は

50

、リポソームが細胞膜と融合するため外部の微小環境から保護され、且つ細胞質に効率的に送達される。リポソームは、組織特異的抗体でコーティングされ得る。リポソームは、所望の臓器に標的化され、且つ選択的に取り入れられることになる。或いは、小さな疎水性有機分子は、細胞内に直接的に投与され得る。

## 【0176】

さらなる治療薬又は診断薬は、医薬組成物に組み込まれ得る。或いは又は加えて、医薬組成物は、他の治療薬又は診断薬を含有する他の組成物と組み合わされ得る。

## 【0177】

## 組合せ

本明細書で開示される化合物はまた、炎症性、代謝性、腫瘍及び自己免疫疾患若しくは障害又はその症状の治療及び／又は予防において他の活性化合物と組み合わせてもよい。

10

## 【0178】

本明細書で提供される組合せは、本明細書で開示される化合物並びに

a ) コルチコステロイド、例えば、ブレドニゾン、メチルブレドニゾロン又はベータ - メタゾン；

b ) 免疫抑制剤、例えば、シクロスボリン、タクロリムスメトトレキセート、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、スルファサラジン、6 - チオグアニン又はアザチオプリン；

c ) フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル；

d ) ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) 阻害剤、例えば、レフルノミド；

e ) レチノイド、例えば、アシトレチン又はイソトレチノイン；

f ) 抗炎症薬、例えば、アブレミラスト、クリサボロール、セレコキシブ、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アスピリン又はナプロキセン；

g ) JAK 阻害剤、例えば、トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ、ルキソリチニブ又はデルゴシチニブ；

h ) 抗生物質、例えば、ゲンタマイシン；

i ) 抗癌剤、例えば、レナリドミド、ポマリドミド、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、ダラツムマブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ベンダムスチン又はベントクラスト (ventoclast)；

j ) T 細胞遮断薬、例えば、アレファセプト又はエファリズマブ；

k ) 腫瘍壊死因子 - アルファ (TNF - アルファ) 遮断薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル；

l ) インターロイキン 12 / 23 遮断薬、例えば、ウステキヌマブ；

m ) IL - 23 遮断薬、例えば、リサンキズマブ、グセルクマブ又はチルドラキズマブ；

n ) 抗 IL 4 / IL 13 アンタゴニスト、例えば、デュピルマブ、レブリキズマブ又はトラロキヌマブ；

o ) IL - 1 遮断薬、例えば、カナキヌマブ；

p ) IL - アルファ遮断薬、例えば、ベルメキマブ；

q ) CD 6 遮断薬、例えば、イトリズマブ；

r ) IL - 36 遮断薬、例えば、B1 - 655130 又はビメキズマブ；

s ) IL - 6 アンタゴニスト、例えば、トリリズマブ；

t ) カルシニュリン阻害剤、例えば、ピメクロリムス、タクロリムス又はシクロスボリン；

u ) 光線療法薬剤、例えば、ソラレン、メトキシソラレン又は 5 - メトキシソラレン + UV A (PUVA) 又は UV B による治療 (タールを伴うか又は伴わない)；

v ) コルチコステロイド及びビタミン D 誘導体の固定された組合せ；

w ) コルチコステロイド及びレチノイドの固定された組合せ；

x ) コルチコステロイドテープ；並びに

y ) BMS 986165、Pf - 06700841、Pf - 06826647、ピクリデノソン、テピラミドフマル酸エステル、LYC - 30937、LEO - 32731、BI

30

40

50

- 7 3 0 3 5 7、P R C L - 0 2、L N P - 1 9 5 5、G S K - 2 9 8 2 7 7 2、C B P  
 - 3 0 7、K D - 0 2 5、M P - 1 0 3 2、ペテシカチブ、J T E - 4 5 1、H e m a y  
 - 0 0 5、S M - 0 4 7 5 5、E D P - 1 8 1 5、B I - 7 3 0 4 6 0、S F A - 0 0 2  
 E R、J N J - 3 5 3 4、S A R - 4 4 1 1 6 9、B O S - 1 7 2 7 6 7、S C D - 0  
 4 4、A B B V - 1 5 7、B A Y - 1 8 3 4 8 4 5、A U R - 1 0 1、R - 8 3 5、P B  
 F - 1 6 5 0、R T A - 1 7 0 1、A Z D - 0 2 8 4、ミリキズマブ、C D 2 0 アンタゴ  
 ニスト、サリチル酸、コールタール、M i c a l - 1、D U R - 9 2 8、A M - 0 0 1、  
 B M X - 0 1 0、T A - 1 0 2、S N A - 1 2 5、ブレポシチニブトシル酸塩、ペグカン  
 トランニブ、E S R - 1 1 4、N P - 0 0 0 8 8 8、S M - 0 4 7 5 5、B O S - 4 7 5  
 、S B - 4 1 4、L E O - 1 3 4 3 1 0、C B S - 3 5 9 5、P F - 0 6 7 6 3 8 0 9、  
 X C U R - 1 7 又は B T X - 1 3 0 8 から選択される薬剤などの1つ以上の追加の活性物  
 質を含む。  
 10

## 【0179】

組合せにおける活性化合物、すなわち、本明細書で提供される化合物、及び他の任意選択の活性化合物は、同じ医薬組成物において一緒に投与されてもよいし、同じ又は異なる経路による別々の、同時の、併用の又は逐次的投与を意図した異なる組成物において投与されてもよい。

## 【0180】

## 使用

上記のとおりの本明細書で開示される化合物又は医薬組成物は、R O R 、R O R 及び／又はR O R 受容体などのレチノイン酸受容体関連オーファン受容体（R O R ）の活性を調節するために使用され得る。R O R の調節剤は、（非特許文献21）及び（非特許文献22）によって概説されており、これらは全体として参照により本明細書に組み込まれる。R O R 受容体の例は、R O R 1 及びR O R t 受容体である。上記のとおりの化合物又は医薬組成物はまた、異なるR O R 受容体に対する特定のR O R 受容体の選択的調節を呈し得る。例えば、本明細書で開示されるいくつかの実施形態によれば、いくつかの化合物又は医薬組成物は、それらがR O R 及び／又はR O R 受容体の活性を調節するより大きい程度でR O R 受容体の活性を調節する。

## 【0181】

本明細書で開示される化合物又は医薬組成物はまた、R O R t 依存的な様式でI L - 1 7 A を產生する細胞、例えば、T 細胞、T h 1 7 細胞、T c 1 7 細胞及びI L C 3 細胞の活性を調節するために使用され得る。本明細書で開示される化合物又は医薬組成物はまた、I L - 2 3 刺激時にR O R t 機能を阻害し、そして次に病因となるT c 1 7 及びT h 1 7 の分化及び増殖に負に影響するために使用され得る。

## 【0182】

有用な背景技術の情報を提供する論文は、（非特許文献23）；（非特許文献24）（非特許文献25）；（非特許文献26）、及び（非特許文献27）であり、これらの全ては、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0183】

本明細書及び上記のとおりの化合物又は医薬組成物はまた、療法において使用されてもよいし、炎症性、代謝性、腫瘍及び自己免疫疾患若しくは障害又はその症状を治療するために使用されてもよい。そのような疾患又は障害の例は、I L - 1 7 A 及び／又はR O R によって媒介されるか又は影響される炎症性、代謝性、腫瘍及び自己免疫疾患若しくは障害である。自己免疫又は炎症性疾患の病理発生におけるR O R の役割は、（非特許文献28）；（非特許文献29）；（非特許文献30）；（非特許文献31）；（非特許文献32）；及び（非特許文献33）において開示されており、これらの全ては、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0184】

疾患若しくは障害、又はその症状のより具体的な例としては、喘息、挫瘍、慢性閉塞性肺疾患（C O P D ）、気管支炎、アテローム性動脈硬化症、ヘリコバクター・ピロリ感染

10

20

30

40

50

症、アレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びぶどう膜炎、スプレー及び食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、囊胞性線維症、肺移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、脂肪症、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、エリテマトーデス、橋本病、脾臓炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼性疾患、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（I B D）、炎症性腸症候群（I B S）、シェーグレン症候群、視神経炎、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、グレーブス病、強膜炎、肥満、肥満に誘導されるインスリン抵抗性、I I型糖尿病、及び癌が挙げられる。

10

## 【0185】

より好ましくは、疾患若しくは障害、又はその症状としては、挫瘍、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（I B D）及びエリテマトーデスが挙げられる。

## 【0186】

症状の例は、疾患の状態を示すとみなされる身体的又は精神的な特徴、特に、患者にとって明らかにそのような特徴であり、例えば、症状を治療又は予防することは、疾患を調節するとはみなされないが、そのような疾患に関連して一般的に経験される1つ以上の症状を予防又は軽減する。

20

## 【0187】

より具体的には、R O R に対するアンタゴニスト効果又はインバースアゴニスト効果を有する化合物又は医薬組成物を使用して、I L - 1 7 A 及び / 又はインターロイキン、及びサイトカインなどの他の遺伝子産物のレベルを低減し、R O R を制御してもよい。例えば、これは、例えば、喘息、挫瘍、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、気管支炎、アテローム性動脈硬化症、ヘリコバクター・ピロリ感染症、アレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びぶどう膜炎、スプレー及び食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、囊胞性線維症、肺移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、脂肪症、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、エリテマトーデス、橋本病、脾臓炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼性疾患、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患（I B D）、炎症性腸症候群（I B S）、シェーグレン症候群、視神経炎、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、グレーブス病、強膜炎、肥満、肥満に誘導されるインスリン抵抗性及びI I型糖尿病に罹患している対象におけるものであり得る。

30

## 【0188】

逆に、R O R に対してアゴニスト効果を有する化合物又は医薬組成物を使用して、I L - 1 7 A レベルを増大させてもよい。I L - 1 7 A レベルを増大させることは、免疫機能が低下した状態又は例えば感染中及び癌における免疫系の応答をブーストするのに特に有用であり得る。

40

## 【0189】

本明細書に記載される化合物は、炎症性、代謝性、腫瘍及び自己免疫疾患若しくは障害又はその症状の治療及び / 又は予防のための医薬の製造において使用され得る。

## 【0190】

## 投与方法

化合物又は医薬組成物は、任意の好適な手段によって患者に投与され得る。投与の方法の非限定的な例としては、とりわけ、本明細書で開示される化合物を生体組織と接触させるために当業者によって適切であるとみなされるとおり、（a）経口経路を介する投与（この投与は、カプセル、錠剤、顆粒剤、噴霧剤、シロップ、又は他のそのような形態にお

50

ける投与を含む) ; (b) 直腸、腔、尿道内、眼内、鼻腔内、又は耳介内などの非経口経路を介する投与(この投与は、水性懸濁液、油性調製物など又は点滴、噴霧剤、坐剤、塗薬、軟膏剤などとしての投与を含む) ; (c) 皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮内、眼窩内、関節内、脊髄内、胸骨内注射などを介する投与(注入ポンプ送達を含む) ; (d) 腎臓又は心臓領域における直接的な注射、例えば、デポー留置、腫瘍内注射、又はリンパ節内注射などの局所投与 ; (e) 局所的な投与 ; 及び (f) 細胞をエクスピボで投与した後、前記細胞を患者に挿入することが挙げられる。

#### 【0191】

投与に好適な医薬組成物は、活性成分が、その意図された目的を達成するのに効果的な量で含有される組成物を含む。用量として要求される本明細書で開示される化合物の治療有効量は、投与経路、治療されている動物の種類(哺乳動物、例えば、ヒトを含む)、及び検討中の特定の動物の身体的特徴に依存することになる。用量は、所望の効果を達成するためには調整され得るが、体重、食事、同時に行われる薬物療法及び医学分野の当業者が認識することになる他の要因のような要因に依存することになる。より具体的には、治療有効量は、治療されている対象の疾患の症状を予防するか、軽減するか若しくは回復させるか又は生存を延長するのに有効な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、特に本明細書で提供される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。

10

#### 【0192】

当業者には容易に明らかであるとおり、投与されることになる有用なインビボ投与量及び特定の投与様式は、年齢、体重及び治療される哺乳動物種、利用される特定の化合物、並びにこれらの化合物が利用される特定の用途に応じて変わることになる。効果的な投与量レベル、すなわち所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、通例の薬理学的方法を使用して当業者によって達成され得る。通常、製品のヒト臨床適用は、比較的低い投与量レベルで開始され、所望の効果が達成されるまで投与量レベルを増加させる。或いは、許容されるインビトロ試験を使用して、確立された薬理学的方法を使用する本明細書の方法によって特定される組成物の有用な用量及び投与経路を確立することができる。

20

#### 【0193】

非ヒト動物試験において、有望な製品の適用は、比較的高い投与量レベルで開始され、所望の効果が得られなくなるか、又は有害な副作用が消失するまで投与量を減少させる。投与量は、所望の効果及び治療指標に応じて広範囲に及び得る。

30

#### 【0194】

通常、投与量は、約10マイクログラム/kgと100mg/kg体重の間、好ましくは約100マイクログラム/kgと10mg/kg体重の間であり得る。或いは、投与量は、当業者に理解されるとおり、患者の表面積に基づき且つ計算され得る。

#### 【0195】

本明細書で開示される医薬組成物の正確な製剤、投与経路及び投与量は、患者の状態を鑑みて、個々の医師によって選択され得る。(例えば、全体として参照により本明細書に組み込まれる(非特許文献34)、特に、Ch.1のp.1を参照されたい)。通常、患者に投与される組成物の用量範囲は、約0.5~1000mg/患者の体重のkgであり得る。投与量は、患者によって必要とされるとおり、1回の投与量であってもよいし、1日以上の日数をかけて投与される一連の2回以上の投与量であってもよい。化合物のヒト投与量が少なくともいくつかの状態について確立されている場合において、それらの同じ投与量、又は確立されたヒト投与量の約0.1%と約500%の間、より好ましくは約2.5%と約25.0%の間の投与量が使用されてもよい。新たに発見された医薬化合物の場合のように、ヒトへの投与量が確立されていない場合には、動物での毒性試験及び有効性試験によって認定されるとおり、ED<sub>50</sub>若しくはID<sub>50</sub>値、又はインビトロ試験若しくはインビボ試験から得られた他の適切な値からヒトへの好適な投与量を推測することができる。

40

#### 【0196】

50

主治医であれば、毒性又は臓器障害による投与の中止、中断、調整の方法や時機を知っているであろうことに留意されたい。逆に、主治医であれば、臨床反応が十分でない場合（毒性を除く）、より高いレベルに治療を調整することも知っているであろう。目的の障害の管理における投与される用量の規模は、治療される状態の重症度及び投与経路によって変動することになる。状態の重症度は、例えば、標準的な予後の評価方法によって部分的に評価され得る。さらに、投与量及びおそらく投与頻度もまた、個々の患者の年齢、体重、及び応答によって変動することになる。上記のものと同等のプログラムを、獣医学において使用してもよい。

#### 【0197】

正確な投与量は薬剤ごとに決定されることになるが、ほとんどの場合、投与量に関するいくつかの一般化がなされ得る。成人ヒト患者のための1日の投与計画は、例えば、各活性成分の0.1mgと2000mgの間、好ましくは1mgと500mgの間、例えば、5～200mgの経口用量であり得る。点眼剤は、0.005と5パーセントの間の濃度の範囲であり得る。一実施形態では、点眼剤は、0.01と1パーセントの間、又は別の実施形態では、0.01と0.3パーセントの間の範囲であり得る。他の実施形態では、0.01mgと100mgの間、好ましくは、0.1mgと60mgの間、例えば、1～40mgの各活性成分の静脈内、皮下、又は筋肉内用量が使用される。薬学的に許容される塩の投与の場合、投与量は、遊離塩基として計算され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、1日に1～4回投与される。或いは、本明細書で開示される組成物は、好ましくは、1日に最大1000mgの各活性成分の用量で持続静注によって投与されてもよい。当業者によって理解されるとおり、ある種の状況において、特に侵攻性疾患又は感染症を効果的且つ積極的に治療するために、本明細書で開示された化合物を、上記の好ましい投与量の範囲又は頻度を超えて、又はそれをはるかに超える量で投与することが必要である場合がある。いくつかの実施形態では、化合物は、持続的な療法の期間、例えば、1週間以上、又は1ヶ月間若しくは1年間投与されることになる。

10

20

30

40

50

#### 【0198】

投与量及び投与間隔は、調節効果を維持するのに十分な活性部分の血漿若しくは組織レベル、又は最小有効濃度（M E C）を提供するために個別に調整され得る。M E Cは、各化合物について変動することになるが、インビトロデータから推定され得る。M E Cを達成するのに必要な投与量は、個々の特徴及び投与経路に依存することになる。しかしながら、H P L C アッセイ又はバイオアッセイを使用して、血漿濃度を決定してもよい。

#### 【0199】

投与間隔もまた、M E C 値を使用して決定され得る。組成物は、その時間の10～90%、好ましくは30～90%の間、最も好ましくは50～90%の間、M E C を超える血漿レベルを維持するレジメンを使用して投与されるべきである。

#### 【0200】

局所的又はエクスピリオの投与又は選択的取込みの場合、薬物の有効な局所濃度は血漿濃度に関係しない場合がある。

#### 【0201】

投与される組成物の量は、治療されている対象、対象の体重、苦痛の重症度、投与の様式、及び処方医の判断に依存し得る。

#### 【0202】

本明細書に開示される化合物は、既知の方法を使用して、有効性及び毒性について評価され得る。例えば、ある種の化学的部分を共有する特定の化合物、又は化合物のサブセットの毒性は、哺乳動物、好ましくはヒト細胞株などの細胞株に対するインビトロでの毒性を決定することによって確立され得る。そのような試験の結果は、哺乳動物、又はより具体的にはヒトなどの動物における毒性の予測である場合が多い。或いは、マウス、ラット、ウサギ、又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して決定され得る。特定の化合物の有効性は、インビトロの方法、動物モデル、又はヒト臨床試験などのいくつかの認められている方法を使用して確立され得る。癌、心血管疾患

、及び種々の免疫機能障害を含むがこれらに限定されない、ほぼ全てのクラスの状態について、認められているインピトロのモデルが存在する。同様に、そのような状態を治療するための化学物質の有効性を確立するために、許容される動物モデルが使用され得る。有効性を決定するためのモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、及び投与経路、並びに管理体制を選択するための最先端技術によって導かれ得る。当然、ヒト臨床試験もまた、ヒトにおける化合物の有効性を決定するために使用され得る。

#### 【0203】

組成物は、必要があれば、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含有し得るパック又はディスペンサーデバイスに入れて提供され得る。パックは、例えば、プリスター・パックなどの金属又はプラスチックホイルを含んでもよい。パック又はディスペンサーデバイスは、投与のための指示書を伴ってもよい。パック又はディスペンサーはまた、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって定められた形態の容器に関連する通知を伴ってもよく、この通知は、ヒト又は獣医学的な投与のための薬物の形態の機関による承認を反映したものである。そのような通知は、例えば、処方薬について米国食品医薬品局によって承認された表示、又は承認された製品の挿入物であってもよい。適合性の医薬担体において製剤化された本明細書に開示される化合物を含む組成物はまた、適切な容器に調製され、入れられ、且つ指定の状態の治療について標識され得る。

10

#### 【0204】

##### 概論

特定の説明的な実施形態に関して上に記載されるとおり、本明細書に記載される特定の形態に限定されることは意図されない。上記の実施形態の任意の組合せは、本開示の範囲内であると理解されるべきである。むしろ、本開示は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定され、上記特定の実施形態以外の他の実施形態は、これらの添付の特許請求の範囲内で同等に可能である。

20

#### 【0205】

特許請求の範囲において、用語「含む / 含むこと」は、他の種又は工程の存在を排除しない。さらに、個々の特徴が異なる請求項に含まれていてもよいが、これらは、場合によっては有利に組み合わされてもよく、異なる請求項における包含は、特徴の組合せが実現可能でなく且つ / 又は有利でないことを意味しない。加えて、単数形の参照は、複数形を排除しない。用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「第1」、「第2」などは、複数を排除しない。語句「少なくとも1つ」又は「1つ以上」は、1又は1より大きい数、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10を指す。

30

#### 【0206】

化学名又は構造が与えられている場合は常に、それは、従来の手段又は好適なソフトウェアの手段を使用して生成されている。化合物に関する名称は、ChemDraw Professional、バージョン17.1.0.105(19)により生成された。

#### 【0207】

本開示では、構造の図において、各立体中心のラベル「or1」、「or2」、「&1」、又は「&2」は、その中心が属する「立体化学的な基」を指定する。

40

#### 【0208】

「or」基の場合、その意味は、描かれるとおりの「立体化学的な基」(例えば、(R、S))のいずれかを有する1つの立体異性体又は基の不斉中心が逆の構成(S、R)を有する立体異性体を表す構造である。

#### 【0209】

「&」基の場合、与えられた数(例えば、&1)と組み合わせた&は、印のある非対称的に置換された原子の混合物を示す。番号付けがいくつかの非対称的に置換された原子をともに出し合うとき、これは互いに相対するそれらの構成を表示する。それらが(R, S)として表示される場合、反対の構成(S, R)もまた、指定の出し合った基に関して存在する。

#### 【実施例】

50

## 【0210】

## 実験

以下の実施例は、単なる例であり、決して本開示の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。むしろ、本開示は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

## 【0211】

## 一般的な化学的手順

## 概要

特に明記しない限り、出発材料は、(限定されないが) Abbottchem、ABC R、Alfa Aesar、Anaspec、Anichem、Apollo Scientific、ASDI-Inter、Asiba Pharmatech、Astatech、ArkPharm、Bachem、Chem-Impex、ChemCollect、Chembridge、Combi-Blocks、Enamine、FCH、Fluka、Fluorochem、Frontier Scientific、HDH Pharma、InFarmatik、InterBioScreen、Life Chemicals、Manchester organics、Matrix、Mercache、NetChem、Oakwood Chemical、PepTech、Pharmcore、PrincetonBio、Sigma-Aldrich、TRC、Tyger Scientific及びUkrorgsynなどの民間の製造業者から得られ、さらに精製することなく使用された。DMF、DMSO及びDCMなどの溶媒は、直接的に使用されたか又はモレキュラーシーブ上で乾燥された。

10

20

30

## 【0212】

## 機器

## NMR

<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、CD<sub>3</sub>OD、CDCl<sub>3</sub>又はDMSO-d<sub>6</sub>溶媒を使用して、以下のBruker Avance 300分光計(300MHz)、Bruker Avance III 400分光計(400MHz)、Bruker Avance Neo(400MHz)、Bruker Avance III 600(600MHz)、Varian VNMR分光計(400MHz)上で記録された。化学シフトは、内部標準として残留溶媒を使用してppm( )で報告される; CDCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm; CD<sub>3</sub>OD: 3.31; DMSO-d<sub>6</sub>: 2.50 ppm. カップリング定数(J)は、Hzで与えられる。

30

## 【0213】

## 分析的U/HPLC

以下の機器が、分析的U/HPLCのために使用された:

MS検出SQD Iと組み合わされた、0.5mL/分の流速及び周囲温度でのDADを使用する二成分溶媒系の直線勾配によるAcuity BEH C18(1.7μm、2.1×50mm)を備えたWaters Acuityシステム。

DADと組み合わされた0.75mL/分の流速を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるAcuity BEH C18(1.7μm、2.1×50mm)を備えたAgilent Infinity I/II - TOF 6230 B/CLND Antek 8060。

MS検出(Agilent)と組み合わされた1.5mL/分の流速及び214nm又は254nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるWaters XBridge C18(5μm、4.6×50mm)を備えたAgilent 1200シリーズ-1260 Infinity。

MS検出(Shimadzu)と組み合わされた、1.5mL/分の流速及び214nm又は254nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるWaters XBridge C18(5μm、4.6×50mm)を備えたShimadzu Nexera。

40

MS検出Waters検出器と組み合わされた、0.65mL/分の流速及び周囲温度で

50

のDADを使用する二成分溶媒系の直線勾配によるAcquity BEH C18 (1.7  $\mu$ m、2.1 x 50 mm)を備えたWaters Acquityシステム。

#### 【0214】

##### 分取HPLC

以下の機器が、分取HPLCのために使用された：

Waters Micromass ZQ Quadrupole MS上のMS検出と組み合わされた、45 mL/分の流速及び254 nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるSupelco DISCOVERY C18 (5  $\mu$ m、25 cm x 21.2 mm)を備えたWaters Acquityシステム。

Shimadzu LCMS-2020上で検出するMSと組み合わされた、4~7 mL/分の間の流速及び254 nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるMerck Chromolith SpeedROD RP-18E (5  $\mu$ m、10 x 100 mm)を備えたShimadzu Nexera X2。

MS検出(Waters)と組み合わされた、15 mL/分の流速及び214 nm又は254 nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるWaters XBridge C18カラム (5  $\mu$ m、19 x 150 mm)を備えたWaters Masslyn nxシステム。

MS検出(Waters)と組み合わされた、15 mL/分の流速及び214 nm又は254 nmでのUV検出を使用する二成分溶媒系の直線勾配によるPhenomenex Gemini NX-C18カラム (5  $\mu$ m、21.2 x 150 mm)を備えたGilson GX-281 TRI LUTION。

#### 【0215】

以下の直線勾配が使用された：

HCO<sub>2</sub>H - (H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN / HCO<sub>2</sub>H (100 / 0 / 0.1% ~ 0 / 100 / 0.1%))

NH<sub>4</sub>OAc - (H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN / NH<sub>4</sub>OAc (100 / 0 / 0.02% ~ 0 / 100 / 0.02%))

TFA - (H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN / TFA (100 / 0 / 0.1% ~ 0 / 100 / 0.1%))

NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> - (H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN / NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (100 / 0 / 0.1% ~ 0 / 100 / 0.1%))

NH<sub>4</sub>OH - (H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>CN / NH<sub>4</sub>OH (100 / 0 / 0.1% ~ 0 / 100 / 0.1%))

HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> - (H<sub>2</sub>O / 50% MeOH + 50% CH<sub>3</sub>CN / HCO<sub>2</sub>H / NH<sub>3</sub> (95 / 5 / 0.05% / 0.01% ~ 5 / 95 / 0.05% / 0.01%))

#### 【0216】

フラッシュCCは、Isolera (登録商標)自動化システム上で実施される場合が最も多かった。フラッシュCC及び分取TLCは、他に記載がない場合、SiO<sub>2</sub>を利用して実施された。しかしながら、C18カラムもまた利用された(水-アセトニトリル/MeOH (1:1)の勾配、両方の相において0.1% v/v ギ酸アンモニウムを伴うか又は伴わない、0~100% アセトニトリル/MeOH (1:1)を使用して)。

#### 【0217】

##### 分析的キラルクロマトグラフィー

1 mL/分の流速を使用する勾配溶出によるキラルカラムを備えたDAD検出器及びWaters QDa MS検出器に接続されたWaters UPC2システム上で実施された。利用可能なキラルカラムは、CHIRALPAK (3  $\mu$ m、4.6 x 100 mm) IA、IB、IC及びID並びにTrefoil AMY1 (2.5  $\mu$ m、2.1 x 150 mm)であった。

#### 【0218】

以下の直線勾配が分析的UPC2のために使用された：

10

20

20

30

40

50

C O<sub>2</sub> / M e O H / D E A ( 9 9 / 1 / 0 . 2 % ~ 6 0 / 4 0 / 0 . 2 % ) )

C O<sub>2</sub> / E t O H / D E A ( 9 9 / 1 / 0 . 2 % ~ 6 0 / 4 0 / 0 . 2 % )

C O<sub>2</sub> / I P A / D E A ( 9 9 / 1 / 0 . 2 % ~ 6 0 / 4 0 / 0 . 2 % )

【 0 2 1 9 】

分取キラルクロマトグラフィー

キラル分離の前に、化合物は、適切な溶媒を使用して以前に記載された標準的な方法によって精製された。

【 0 2 2 0 】

分取キラル分離は、10 ~ 50 mL / 分 ( S C F については単に 50 g / 分 ) の間の流速及び 214 又は 230 nm のいずれかでの検出を使用して指定される溶媒によるキラルカラムを備えた G i l l s o n ( 3 0 6 、 G X - 2 8 1 t r i l u t i o n 、 1 5 6 - U V / V i s 、 W a t e r s 3 1 0 0 M S D ) 、又は W a t e r s S F C - 8 0 のいずれかで実施された；利用可能なキラルカラムは、 R e p r o s i l A M S ( 5 μ m 、 2 0 m m x 2 5 0 m m ) 、 L u x C 2 ( 5 μ m 、 2 1 . 2 m m x 2 5 0 m m ) 、 L u x C 4 ( 5 μ m 、 2 1 . 2 m m x 2 5 0 m m ) 、 C h i r a l p a k ( 登録商標 ) カラム I A 、 I B 、 I C 、 I D 、 I F 又は I G ( 5 μ m 、 2 0 m m x 2 5 0 m m ) 又は C h i r a l c e l ( 登録商標 ) O J - H 若しくは O D - H であった。各化合物のために使用される的確なカラム及び溶出条件は、実験のパートにおいて記載される。

【 0 2 2 1 】

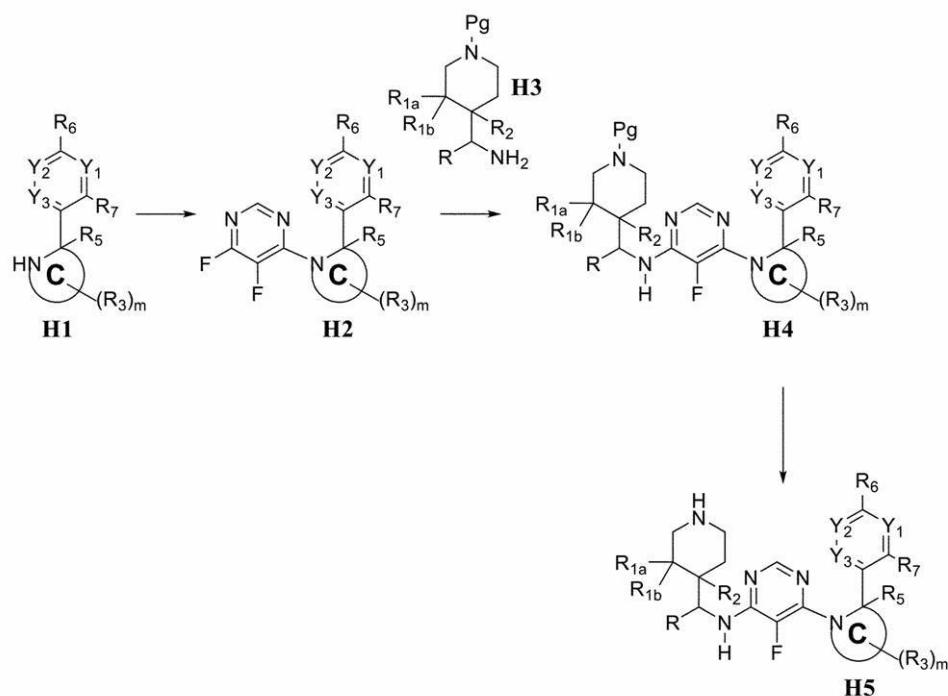
合成方法

本明細書で開示される化合物は、以下の 3 つ一般的な方法のうちの 1 つによって合成され得る：一般的な方法 H 、一般的な方法 I 及び一般的な方法 J 。

【 0 2 2 2 】

一般的な方法 H

【 化 1 0 】



環状アミン H 1 を、好適な塩基 ( D I E A 、 T E A 又は K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> など ) とともに 4 , 5 , 6 - トリフルオロピリミジン ( 室温又はわずかに高い、すなわち、 3 0 ) と反応させた。 H 1 が 2 位及び 6 位の両方で置換された場合、より過酷な条件が必要とされる ( すなわち、マイクロ波反応器 1 0 0 で 1 0 時間 ) 。反応が完了したとみなされた後、中間体 H 2 を後処理し、クロマトグラフィー ( フラッシュ C C 又は分取 H P L C ) によって精製されたか又は粗製物として次の工程において使用された。その後、中間体 H 2 、塩基

10

20

30

40

50

(DIEA、TEA又はCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>など)及び一级アミンH3を、溶媒(DMSO又はDMSO-水、水、水-エタノール混合物など)中で溶解させ、続いて一晩又は反応が完了したとみなされるまで温度を70~100まで上昇させた。次に、後処理及び精製により中間体H4を得て、これを脱保護にかけた。次に、脱保護H5からの生成物(遊離塩基、TFA塩又は塩酸塩のいずれかとして)を、下記のとおりの一般的な方法HA、HB又はHCにおいて使用した。

## 【0223】

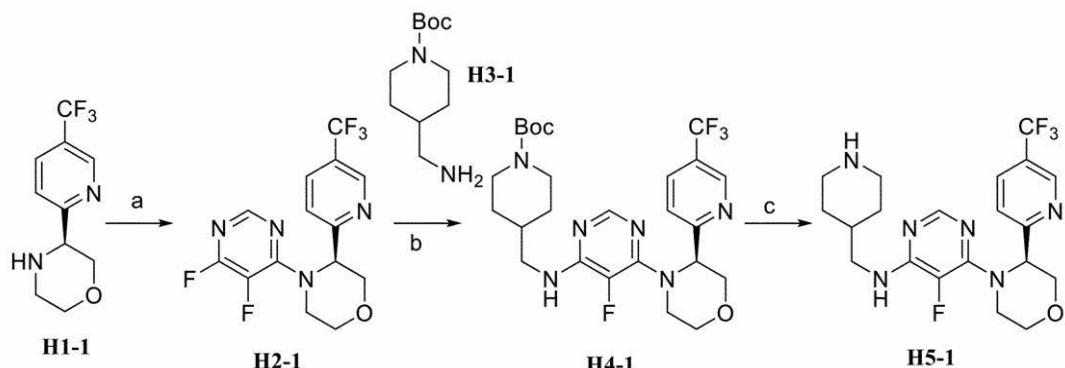
H3アミンは市販されていたが、それ以外は合成が記載される。

## 【0224】

実施例H5-1:

(S)-5-フルオロ-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-アミン、H5-1の合成。

## 【化11】

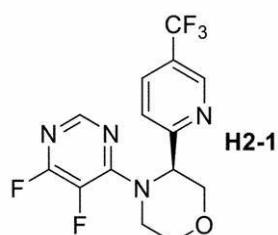


a) DIEA、DMSO    b) DIEA、DMSO    c) HCl、ジオキサン

## 【0225】

(S)-4-(5,6-ジフルオロピリミジン-4-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン、H2-1

## 【化12】



4,5,6-トリフルオロピリミジン(2.0g、15mmol)及びH1-1(4.0g、15mmol)をDMSO中で溶解させ、その後、DIEA(10.5mL、60mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、続いて水に注ぎ、混合物をEAで4回抽出した。次に、EA相を、aq LiCl(5%)で2回、塩水で1回洗浄し、その後乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュCC(Hept:EA)により精製して、H2-1(4.9g、14mmol)を得た。

LCMS: MS計算値: 346; MS実測値: 347([M+1]<sup>+</sup>).

## 【0226】

(S)-4-((5-フルオロ-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、H4-1

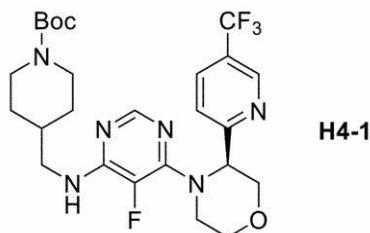
10

20

30

40

## 【化13】



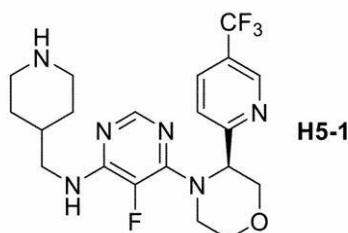
化合物 H3-1 (2.8 g, 8.1 mmol) 及び H2-1 (1.8 g, 8.8 mmol) を、乾燥 DMSO (30 mL) 中の DI EA (8 mL, 40 mmol) の溶液に室温で加えた。次に、反応物を 50 ℃まで 2 時間加熱し、加熱を止め、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を aq LiCl (5%) に注ぎ、続いて EA で 3 回抽出した。合わせた有機相を aq LiCl (5%) で 2 回、塩水で 1 回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュCC (EA : Hept) により精製して、H4-1 (3.7 g, 6.8 mmol) を得た。

LCMS: MS Calcd: 540; MS 実測値: 541 ([M + 1]<sup>+</sup>).

## 【0227】

(S)-5-フルオロ-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-6-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-アミン、H5-1

## 【化14】



ジオキサン中の HC1 (60 mL, 2 M) を、H4-1 (3.6 g, 6.7 mmol) に加えた。これにより粘着性の塊が得られ、aq HC1 (15 mL, 2 M) を加えてこれを溶解させた。その後、反応物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 中で溶解させ、EA を加えた。透明な相が識別可能ではなかったため、混合物を 10 分間遠心分離し、その後、相を分離できた。水相を EA で 3 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の H5-1 (2.9 g, 6.6 mmol) を得た。

LCMS: MS 計算値: 440; MS 実測値: 441 ([M + 1]<sup>+</sup>).

## 【0228】

次に、中間体 H5 を、3 つの異なる経路のうちの 1 つを利用して対応するアセトアミドに変換した；

HA 好適な塩基 (TEA、DI EA 又は K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> など) と対応するアルファ - プロモエステルのアルキル化の後、加水分解により対応する酸を得て、最後に塩化アンモニウム及び好適な塩基による EDC・HC1 カップリングを行った。

HB 好適な塩基と対応するアルファ - プロモエステルのアルキル化の後、アンモニアによるアミノリシスを行った。

HC 2 - プロモアセトアミド及び TEA、DI EA 又は K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> などの好適な塩基の直接的なアルキル化を行った。

## 【0229】

一般的な方法 HA

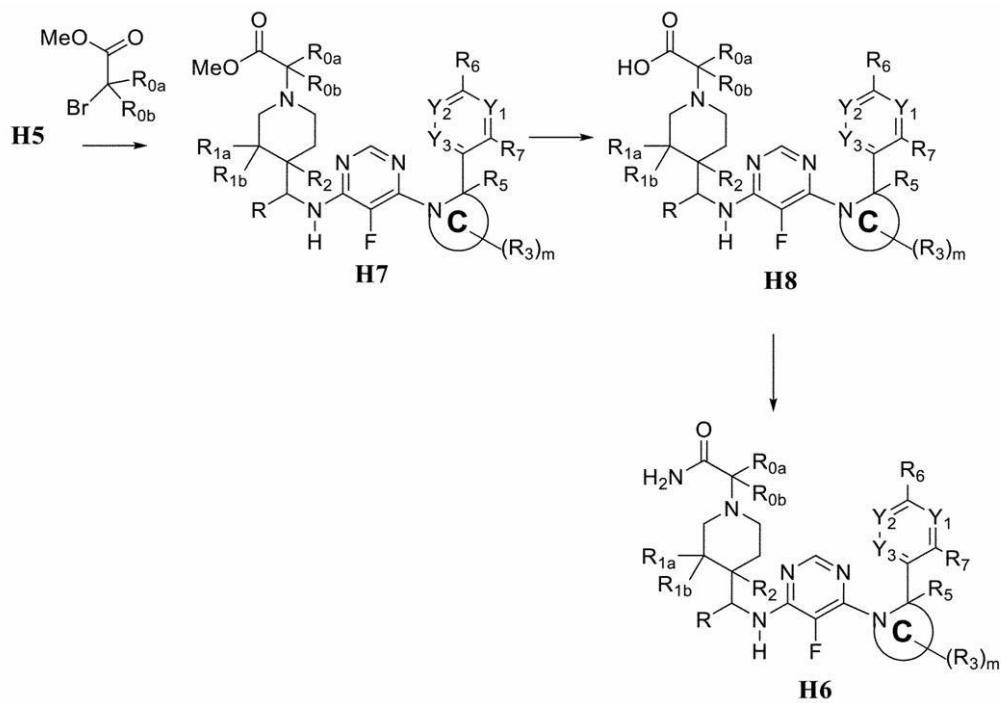
10

20

30

40

## 【化15】



10

20

30

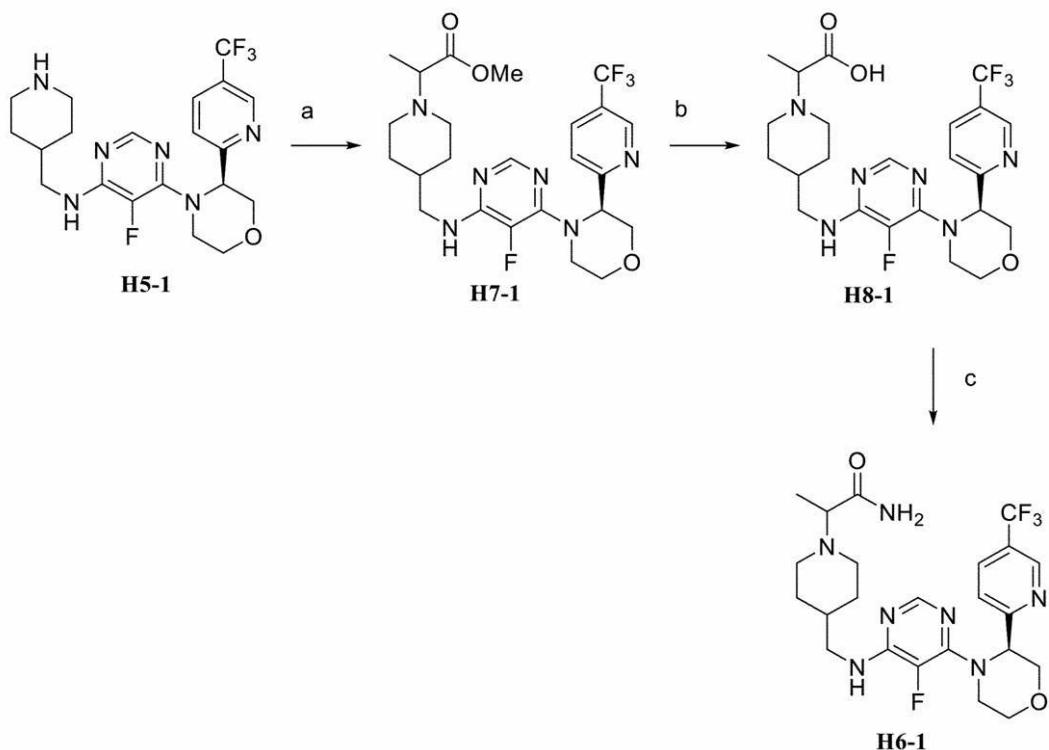
H7を得るために、H5を、2-ブロモ酢酸メチル、2-ブロモプロパン酸メチル又は2-ブロモ-2-メチルプロパン酸メチルのいずれか、及び好適な塩基、すなわち、TEAで処理した。次に、メチルエステルを、混合物 水 / THF / MeOH 中で LiOH により加水分解して、酸(又はその Li 塩) H8を得た。その後、最終生成物 H6を、好適な溶媒中における H8、HOAt、EDC・HCl 及び NH<sub>4</sub>Cl の間の反応において得た。

## 【0230】

実施例 HA :

2-(4-((5-フルオロ-6-((S)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド、H6-1の合成

## 【化16】

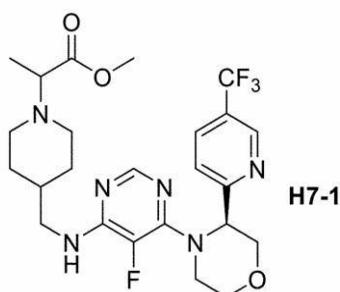


a ) D I E A 、 2 - ブロモプロパン酸メチル、 D C M 。 b ) L i O H 、 T H F 、 M e O H 。 c ) D I E A 、 N H 4 C l 、 H O A t 、 E D C · H C l 、 D M F 。

## 【0231】

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフォルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) ブロパン酸メチル、 H 7 - 1

## 【化17】



DCM ( 2 mL ) 中の 2 - ブロモプロパン酸メチル ( 80  $\mu$  L 、 0.72 mmol ) の溶液を、 DCM ( 10 mL ) 、 D I E A ( 0.63 mL ) 及び H 5 - 1 ( 0.26 g 、 0.6 mmol ) の攪拌溶液に滴下して加え、これを氷水浴上で冷却した。氷水浴を取り外し、反応物を 72 時間攪拌した。次に、さらなる 2 - ブロモプロパノアート ( 20  $\mu$  L 、 0.18 mmol ) を加え、反応物を 30  $\mu$  L で 24 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  を加え、得られた混合物を EA で 3 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュ CC ( DCM : M e O H ) により精製して、 H 7 - 1 ( 220 mg 、 0.42 mmol ) を得た。

L C M S : M S 計算値 : 526 ; M S 実測値 : 527 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> ) 。

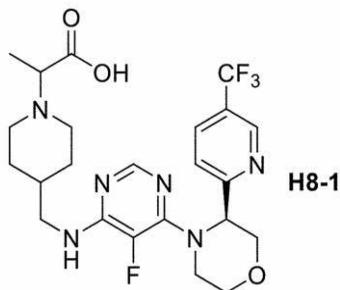
## 【0232】

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - ( トリフォルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) ブロパン酸、 H 8 - 1

40

50

## 【化18】



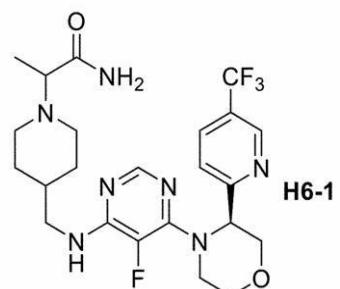
aq LiOH (0.4 mL, 2 M) の溶液を、THF : MeOH (1 : 1, 4 mL) 10 中の H7-1 (220 mg, 0.4 mmol) の溶液に加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。その後、真空中で濃縮して、粗製の標題の生成物 H8-1 (271 mg)を得て、これを精製することなく使用した。

LCMS: MS 計算値: 512; MS 実測値: 513 ([M + 1]<sup>+</sup>).

## 【0233】

2-(4-((5-フルオロ-6-((S)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド、H6-1

## 【化19】



H8-1 (271 mg) を、DMF 及び DIEA (それぞれ、10 及び 0.5 mL) の溶液に加えた。その後、以下を加え: NH<sub>4</sub>Cl (66 mg, 1.23 mmol)、HOAt (84 mg, 0.6 mmol)、EDC·HCl (117 mg, 0.6 mmol)、反応物を室温で一晩攪拌した。次に、さらなる NH<sub>4</sub>Cl (66 mg, 1.23 mmol) 及び EDC·HCl (117 mg, 0.6 mmol) を加え、反応物をさらに 24 時間室温で再び攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣に NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えた。混合物を EA で 3 回抽出した。合わせた EA 相を aq LiCl (5%) で 2 回、塩水で 1 回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。次に、これを、フラッシュCC (DCM : MeOH) により精製して、H6-1 (149 mg, 0.29 mmol) を得た。

LCMS: MS 計算値: 511; MS 実測値: 512 ([M + 1]<sup>+</sup>).

## 【0234】

以下の化合物を、一般的な方法 HA に従って調製した。

## 【0235】

10

20

30

40

【表 17】

表 HA:

| H1  | H3  | H6  |    |
|---|---|---|----|
| <p>H1-1</p> <p>(S)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン</p>  | <p>H3-1</p> <p>4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチル</p>  | <p>H6-2</p> <p>(S)-2-((4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>       | 10 |
| <p>H1-1</p> <p>(S)-2-((4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチルピペリジン-1-イル)2-メチルプロパンアミド</p> | <p>H3-1</p> <p>(S)-2-((4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチルピペリジン-1-イル)2-メチルプロパンアミド</p> | <p>H6-3</p> <p>(S)-2-((4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチルピペリジン-1-イル)2-メチルプロパンアミド</p> | 20 |

30

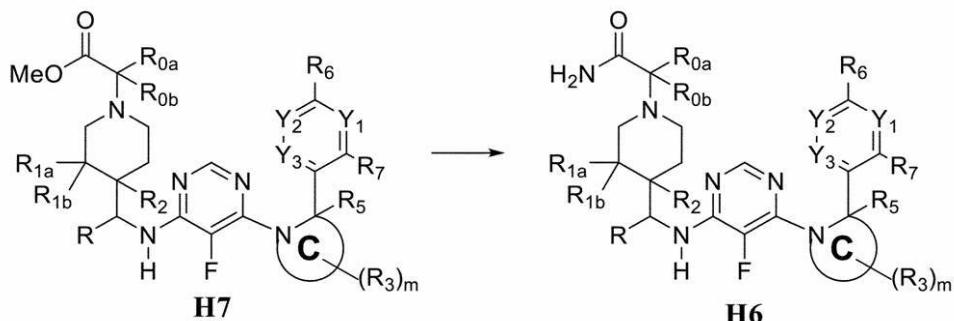
30

40

【0236】

一般的な方法 H B :

【化20】



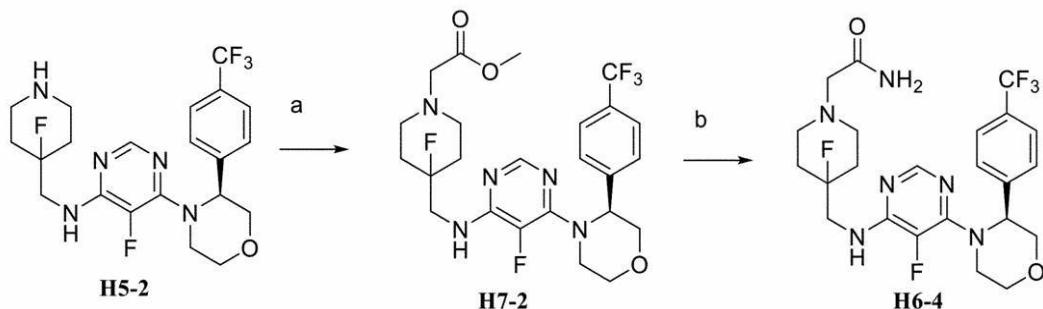
メチルエステル中間体 H 7 を、MeOH 中でのアミノリシスにかけて、H 6 を得た。

【0237】

実施例 H B :

(S)-2-((4-((5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド、H 6-4 の合成

【化 2 1】



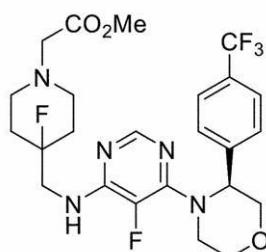
10

a) D I E A、2-プロモアセタート。b) NH<sub>3</sub>、MeOH。

[ 0 2 3 8 ]

(S)-2-(4-フルオロ-4-((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)酢酸メチル、H7-2

## 【化 2 2】



20

2-ブロモ酢酸メチル (67 mg, 1.5 mL DCM 中 0.44 mmol) の溶液を、(S)-5-フルオロ-N-((4-フルオロピペリジン-4-イル)メチル)-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-アミン H5-2 (167 mg, 380 uL DIEA を含む 7 mL DCM 中 0.36 mmol) の氷冷溶液にゆっくりと加えた。添加後に氷浴を取り外し、反応物を室温に到達させ、続いて室温で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加え、混合物を EA で 3 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュ CC (DCM: MeOH) により精製して、H7-2 (180 mg, 0.34 mmol) を得た。

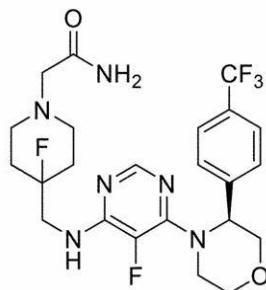
30

L C M S : M S 計算値 : 529 ; M S 実測値 : 530 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> ) .

〔 0 2 3 9 〕

(S)-2-(4-フルオロ-4-((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド、H6-4

### 【化 2 3】



40

H7-2 (180 mg, 0.34 mg) を MeOH (3 mL) 中で溶解させ、氷水浴上で冷却し、続いて NH<sub>3</sub> (g) を溶液に通してバーリングした。バイアルを密封し、反応物を室温で一晩攪拌した。次に、バイアルを氷浴 (-10°C) 上で冷却し、バイアルを開

50

封し、室温までゆっくりと加熱しながら攪拌した。減圧下で濃縮して、H 6 - 4 ( 170 mg、0.33 mg)を得た。

L C M S : M S 計算値 : 514 ; M S 実測値 : 515 ([M + 1]<sup>+</sup>) .

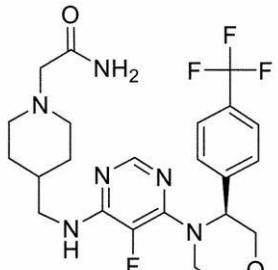
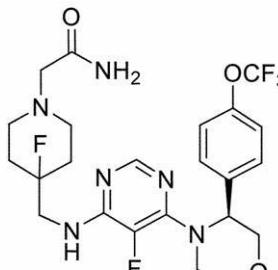
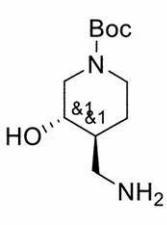
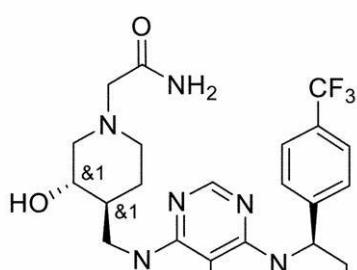
【0240】

以下の化合物を、一般的な方法 H B に従って調製した。

【0241】

【表18】

表 HB:

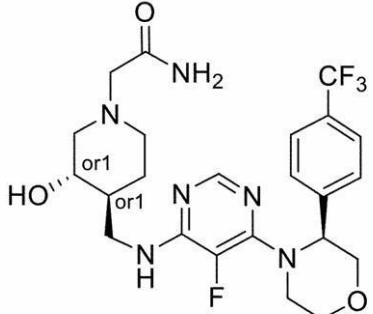
| H1   | H3  | H6  |    |
|--|---|---|----|
| <p>H1-2</p>  <p>(S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン</p>    | <p>H3-1</p>   | <p>H6-5</p>  <p>(S)-2-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>                    | 10 |
| <p>H1-3</p>  <p>(S)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリン</p> | <p>H3-2</p>  <p>4-(アミノメチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチル</p>                     | <p>H6-6</p>  <p>(S)-2-(4-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>       | 20 |
| <p>H1-2</p>  | <p>H3-3</p>  <p>(3R,4R)-4-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 <i>rac</i>-<i>tert</i>-ブチル</p> | <p>H6-7</p>  <p>2-(((3RS,4RS)-4-(((5-フルオロ-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> | 30 |

40

50

【 0 2 4 2 】

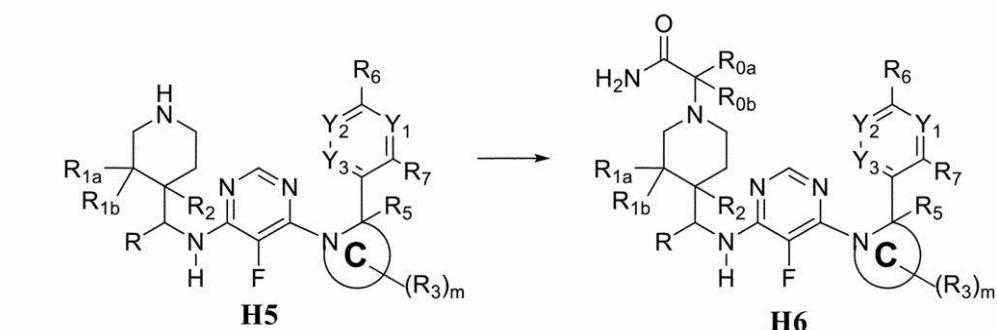
【表 19】

|      |      |  |
|------|------|--|
| H1-2 | H3-3 | H6-7-1<br><br>2-((3 <i>R</i> <sup>,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((5-フルオロ-6-((<i>S</i>)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>         1番目に溶出する異性体       </sup> |
| H1-2 | H3-3 | H6-7-2<br>2-((3 <i>R</i> <sup>,4<i>R</i><sup>*</sup>)-4-(((5-フルオロ-6-((<i>S</i>)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>         2番目に溶出する異性体       </sup>   |

【 0 2 4 3 】

一般的な方法 H C :

【化 2 4】



中間体 H 5 を、2-プロモアセトアミド及び D I E A 、 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 又は K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> などの好適な塩基で処理して、最終化合物 H 6 を得た。

【 0 2 4 4 】

実施例 H C :

( S ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 H 6 - 8 の合成。

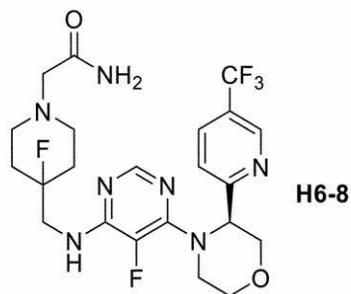
10

20

30

40

## 【化25】



10

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (65 mg、0.5 mmol) に続いて 2-プロモアセトアミド (30 mg、0.22 mmol) を、乾燥 THF 中の ((S)-4-(5,6-ジフルオロピリミジン-4-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン H 5-3 (30 mg、0.07 mmol) の溶液に加えた。反応物を室温で4時間、続いて30度で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、分取 HPLC により精製して、H6-8 (17.4 mg、0.034 mmol) を得た。

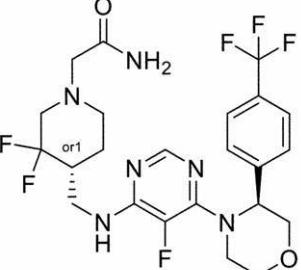
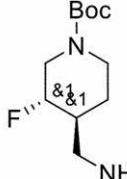
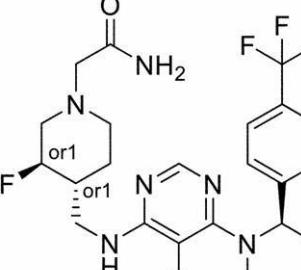
## 【0245】

以下の化合物を、一般的な方法 HC に従って調製した。

## 【0246】

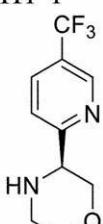
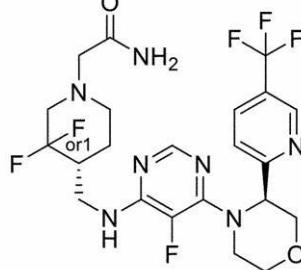
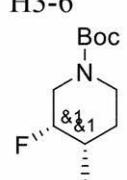
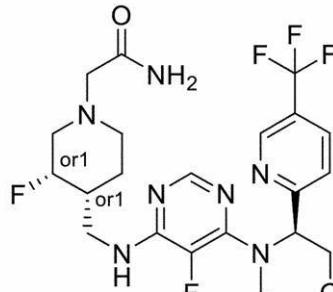
【表 20】

表 HC:

| H1   | H3  | H6   |    |
|------|---|--|----|
| H1-2 | H3-4<br><br>4-(アミノメチル)-3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル                    | H6-9-1<br><br>2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体      | 10 |
| H1-2 | H3-4  | H6-9-2<br>2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体  | 20 |
| H1-2 | H3-5<br><br>(3R,4R)-4-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 <i>rac</i> - <i>tert</i> -ブチル | H6-10-1<br><br>2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体 | 30 |

【0 2 4 7】

【表 2 1】

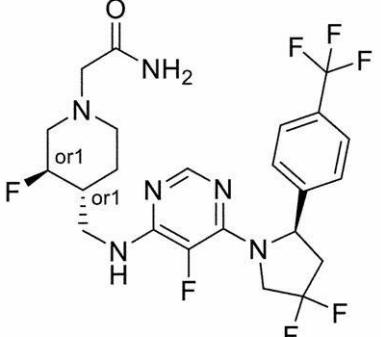
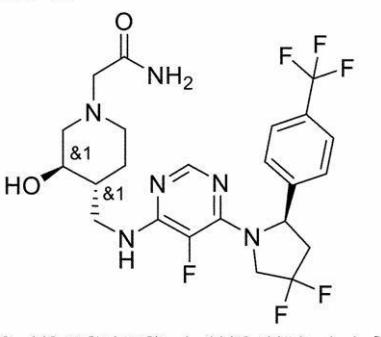
|  |      |  |    |
|--|------|--|----|
| H1-2   | H3-5 | H6-10-2<br>2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2 番目に溶出する異性体  | 10 |
| H1-1<br><br>(S)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリン                 | H3-4 | H6-11-1<br><br>2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1 番目に溶出する異性体 | 20 |
| H1-1   | H3-4 | H6-11-2<br>2-((R*)-3,3-ジフルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2 番目に溶出する異性体   | 20 |
| H1-1<br><br>rac-2-((3R,4S)-4-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド | H3-6 | H6-12-1<br><br>2-((3R*,4S*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1 番目に溶出する異性体  | 30 |
| H1-1   | H3-6 | H6-12-2<br>2-((3R*,4S*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2 番目に溶出する異性体  | 40 |

【0 2 4 8】

【表22】

|  |      |  |
|--|------|--|
| H1-1   | H3-5 | H6-13-1<br><br>2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体                    |
| H1-1   | H3-5 | H6-13-2<br><br>2-((3R*,4R*)-3-フルオロ-4-(((5-フルオロ-6-((S)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体                    |
| H1-4<br><br>(R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン | H3-7 | H6-14<br><br>(R)-2-((4-(((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド                        |
| H1-4   | H3-4 | H6-15-1<br><br>2-((R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体 |

【表23】

|      |      |  |    |
|------|------|--|----|
| H1-4 | H3-4 | H6-15-2<br>2-((R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体   | 10 |
| H1-4 | H3-5 | H6-16-1<br><br>2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体 | 20 |
| H1-4 | H3-5 | H6-16-2<br>2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体   | 30 |
| H1-4 | H3-3 | H6-17<br><br>2-((3RS,4RS)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロ-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド               | 40 |

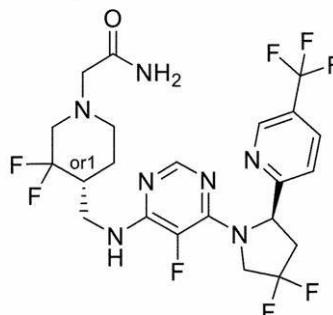
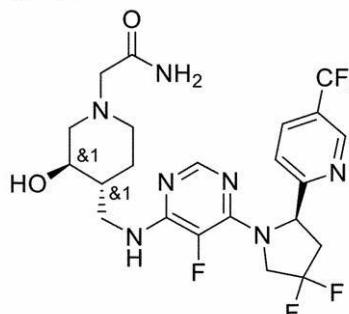
【0250】

【表24】

|  |      |   |    |
|--|------|---|----|
| H1-4   | H3-3 | <p>H6-17-1</p> <p>2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロブチル)ピリミジン-2-イル)アセチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>1番目に溶出する異性体</p>  | 10 |
| H1-4   | H3-3 | <p>H6-17-2</p> <p>2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロブチル)ピリミジン-2-イル)アセチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>2番目に溶出する異性体</p>  | 20 |
| <p>H1-5</p> <p>(R)-2-(4,4-ジフルオロブチル)ピリミジン-5-ヨウメチルアミノメチル</p> | H3-5 | <p>H6-18-1</p> <p>2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロブチル)ピリミジン-2-イル)アセチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br/>1番目に溶出する異性体</p>  | 30 |
| H1-5   | H3-5 | <p>H6-18-2</p> <p>2-((3R*,4R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロブチル)pyrimidin-2-yl)acetyl)amino)methyl)-3-(4,4,4,4-tetrafluorobutyl)propanoic acid. It features a pyrimidine ring substituted with a 4,4-difluorobutyl group at the 2-position and an acetyl group at the 4-position. The 6-position is substituted with a 4,4,4,4-tetrafluorobutyl group. The 4,4-difluorobutyl group is shown with stereochemistry at the 3 and 4 positions.</p> <p>2番目に溶出する異性体</p> | 40 |

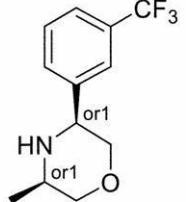
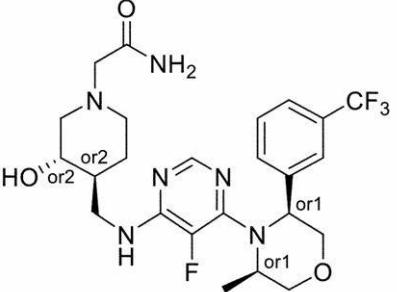
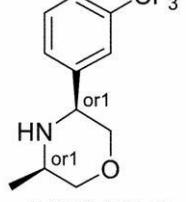
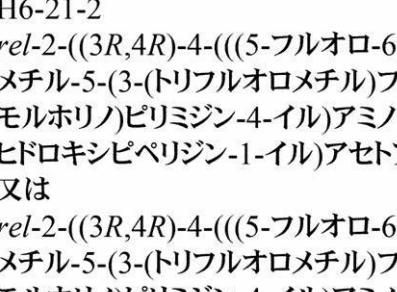
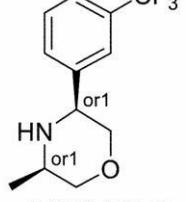
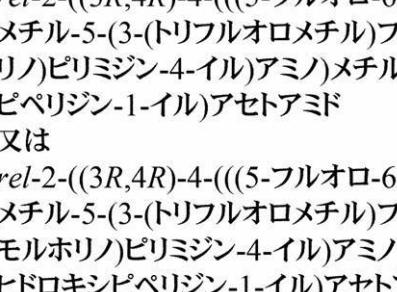
【0251】

【表25】

|      |      |   |    |
|------|------|---|----|
| H1-5 | H3-4 | H6-19-1<br><br>2-((R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体 | 10 |
| H1-5 | H3-4 | H6-19-2<br>2-((R*)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体   | 20 |
| H1-5 | H3-3 | H6-20<br><br>2-((3RS,4RS)-4-(((6-((R)-4,4-ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド             | 30 |

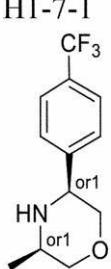
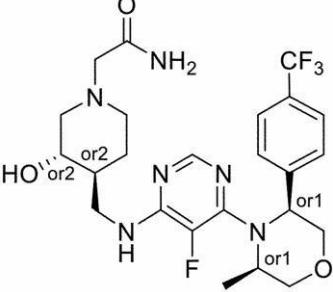
【0252】

【表26】

|  |      |  |
|--|------|--|
| H1-6-1<br><br><i>rel</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン<br>1番目に溶出する異性体   | H3-3 | H6-21-1<br><br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>又は<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体   |
| H1-6-1<br><br><i>rel</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン<br>2番目に溶出する異性体 | H3-3 | H6-21-2<br><br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>又は<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体  |
| H1-6-2<br><br><i>rel</i> -(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン<br>2番目に溶出する異性体 | H3-3 | H6-21-3<br><br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>又は<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体 |

【0 2 5 3】

【表27】

|   |      |  |
|---|------|--|
| H1-6-2  | H3-3 | <p>H6-21-4</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>2番目に溶出する異性体</p>  |
|  <p><i>rel</i>-(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン</p> <p>1番目に溶出する異性体</p> | H3-3 | <p>H6-22-1</p>  <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>1番目に溶出する異性体</p> |
| H1-7-1  | H3-3 | <p>H6-22-2</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>又は</p> <p><i>rel</i>-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> <p>2番目に溶出する異性体</p>  |

【0254】

10

20

30

40

【表 2 8】

|        |      |   |
|--------|------|---|
| H1-7-2 | H3-3 | H6-22-3<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>又は<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>1番目に溶出する異性体<br><br>rel-(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン<br>2番目に溶出する異性体 |
| H1-7-2 | H3-3 | H6-22-4<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>又は<br><i>rel</i> -2-((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(((5-フルオロ-6-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド<br>2番目に溶出する異性体  |

10

20

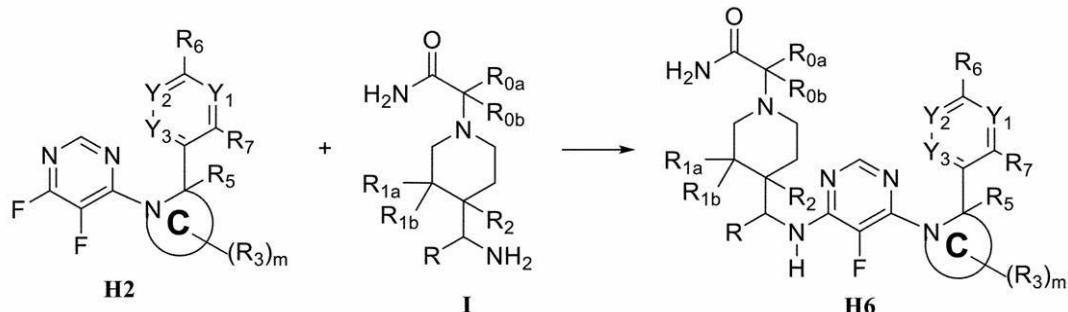
30

40

## 【0 2 5 5】

一般的な方法 I

## 【化 2 6】



化合物はまた、中間体 H 2 (一般的な方法 H において概説されるとおりに合成される)への 2 - (4 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミドの添加を実施することによって作製された。N A S 反応は、D M S O 中において 8 0 ~ 1 0 0 で同じ条件 (D I E A 又は T E A などの好適な塩基) を使用して実施された。その後、反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー法を使用して直接的に精製した。

## 【0 2 5 6】

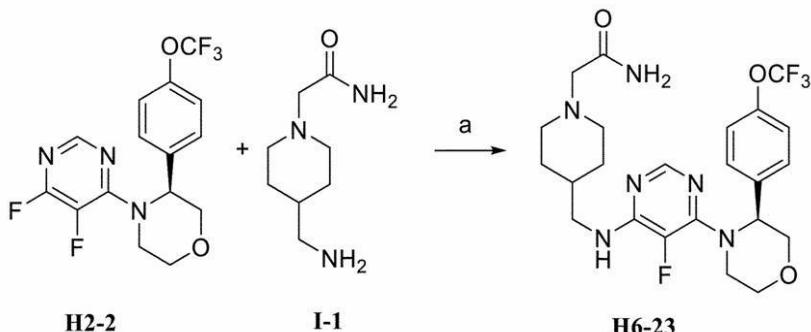
実施例 I :

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フ

50

エニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、H 6 - 23 の合成

【化 27】



a ) D I E A 、 D M S O 。

( S ) - 4 - ( 5 , 6 - ジフルオロピリミジン - 4 - イル ) - 3 - ( 4 - ( ト リフルオロメトキシ ) フェニル ) モルホリン H 2 - 2 ( D M S O 中 1 6 0 m M 、 1 当量 ) 、 2 - ( 4 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド I - 1 ( D M S O 中 1 6 0 m M 、 1 当量 ) 、 及び D I E A ( 純粋、 6 当量 ) の溶液。反応物を 8 0 で一晩、 続いて 1 0 0 で 4 時間振盪した。その後、反応物を冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣の H P L C によるその後の分析及び精製により、純粋な標題の化合物 H 6 - 23 ( 6 2 % ) を得た。

L C M S : M S 計算値 : 5 1 2 ; M S 実測値 : 5 1 3 ( [ M + 1 ] + ) .

【0257】

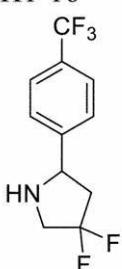
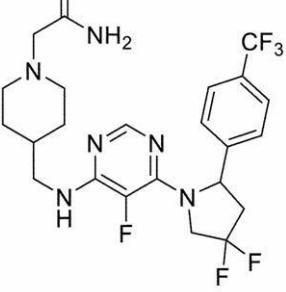
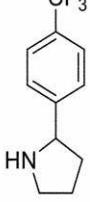
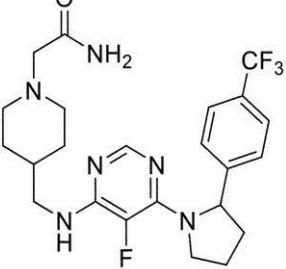
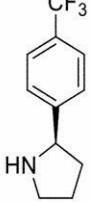
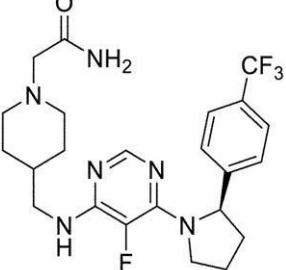
以下の化合物を、一般的な方法 I に従って作製した。

【0258】

20

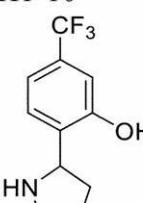
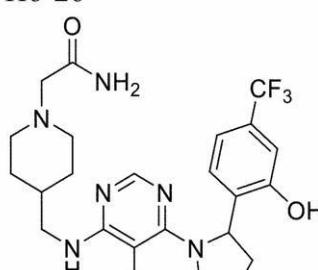
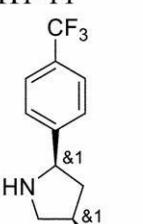
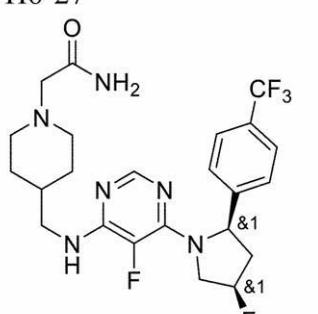
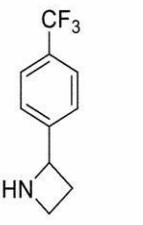
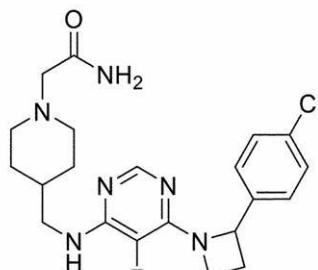
【表 2 9】

表 I:

|   |   |    |
|---|---|----|
| H1  | H6  |    |
|  <p>4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン</p> |  <p>2-(((6-(4,4-ジフルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> | 10 |
|  <p>2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン</p>          |  <p>2-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>          | 20 |
|  <p>(R)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン</p>     |  <p>(R)-2-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>     | 30 |
|   |   | 40 |

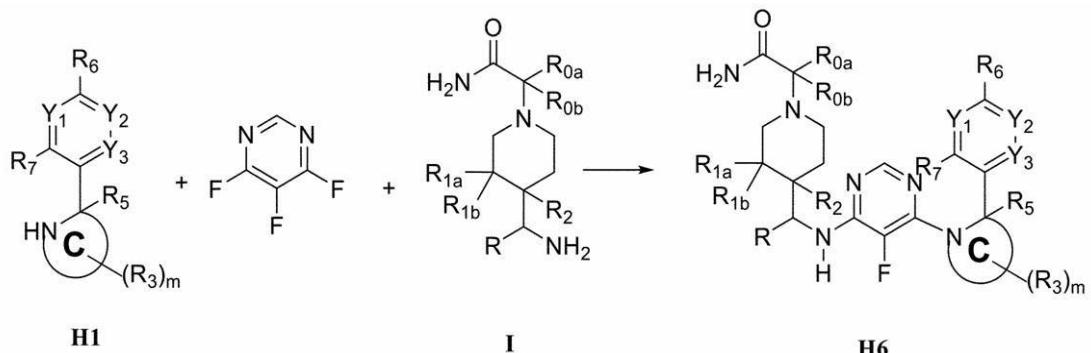
【 0 2 5 9 】

【表 3 0】

|   |  |    |
|---|--|----|
| <p>H1-10</p>  <p>2-(ピロリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール</p>   | <p>H6-26</p>  <p>2-(4-(((5-(5-(2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentyl)trifluoromethyl)phenyl)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>      | 10 |
| <p>H1-11</p>  <p>rac-(2R,4R)-4-(2-(2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentyl)trifluoromethylphenol</p> | <p>H6-27</p>  <p>rac-2-(4-(((5-(5-(2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentyl)trifluoromethyl)phenyl)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> | 20 |
| <p>H1-12</p>  <p>2-(4-(2-(2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentyl)trifluoromethyl)phenol</p>       | <p>H6-28</p>  <p>2-(4-(((5-(5-(2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopentyl)trifluoromethyl)phenyl)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>    | 30 |

【 0 2 6 0 】  
一般的な方法 J

## 【化28】



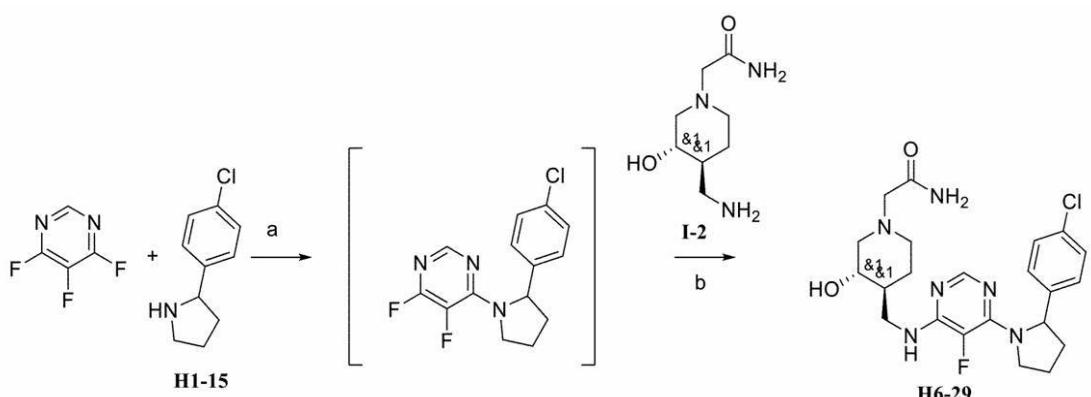
化合物はまた、ワンポット、2工程合成手順を使用して合成された。二級アミン H 1 及びトリフルオロピリミジンを、D M S O 中の D I E A の溶液に加え、室温で 3 時間攪拌して、インサイチュで H 2 を生成した。その後、I を追加の D I E A とともに加え、反応物を 80 ℃ まで一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。その後、残留している残渣を分取 H P L C により精製して、H 6 を得た。

## 【0261】

実施例 J :

r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピベリジン - 1 - イル ) アセトアミド、H 6 - 29 の合成。

## 【化29】



a ) D M S O 、 D I E A 。 b ) D M S O 、 D I E A 。

4 , 5 , 6 - トリフルオロピリミジン ( D M S O 中 160 m M 、 1 当量 ) 及び D I E A ( 純粋、 6 当量 ) の溶液を、 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン、 H 1 - 15 ( D M S O 中 160 m M 、 1 当量 ) の溶液に加えた。反応物を周囲温度で 3 時間振盪した。その後、 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( アミノメチル ) - 3 - ヒドロキシピベリジン - 1 - イル ) アセトアミド塩酸塩 I - 2 ( 160 m M 、 1 当量 ) 及び D I E A ( 純粋、 4 当量 ) の D M S O 溶液を加え、反応物を 80 ℃ で一晩振盪した。次に、反応物を冷却し、続いて減圧下で濃縮した。引き続く H P L C による分析及び精製により、 H 6 - 29 ( 48 % ) を得た。

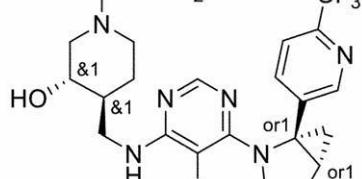
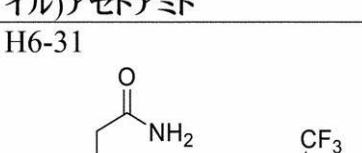
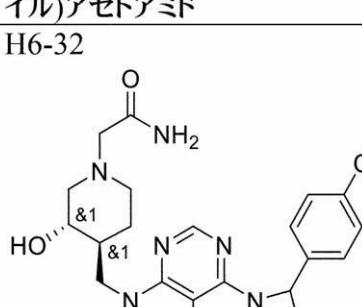
## 【0262】

以下の化合物を、一般的な方法 J に従って作製した。

## 【0263】

【表 3 1】

表 J:

|   |   |    |
|---|---|----|
| H1  | H6  | 10 |
|  <p>rel-(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン</p> |  <p>2-((3<i>RS</i>,4<i>RS</i>)-4-(((5-フルオロ-6-((1<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p> |    |
|  <p>2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン</p>                           |  <p>rac-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>                       | 20 |
| H1-12   |  <p>rac-2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(((5-フルオロ-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド</p>   | 30 |

【 0 2 6 4 】

## 中間体の合成

H 1 構成要素を、（特許文献 2 ）に記載される一般的な方法に従うか又は下に概説されるとおりに合成した。

[ 0 2 6 5 ]

H 1 及び H 3 構成要素は、下に記載されない限り市販されていた。

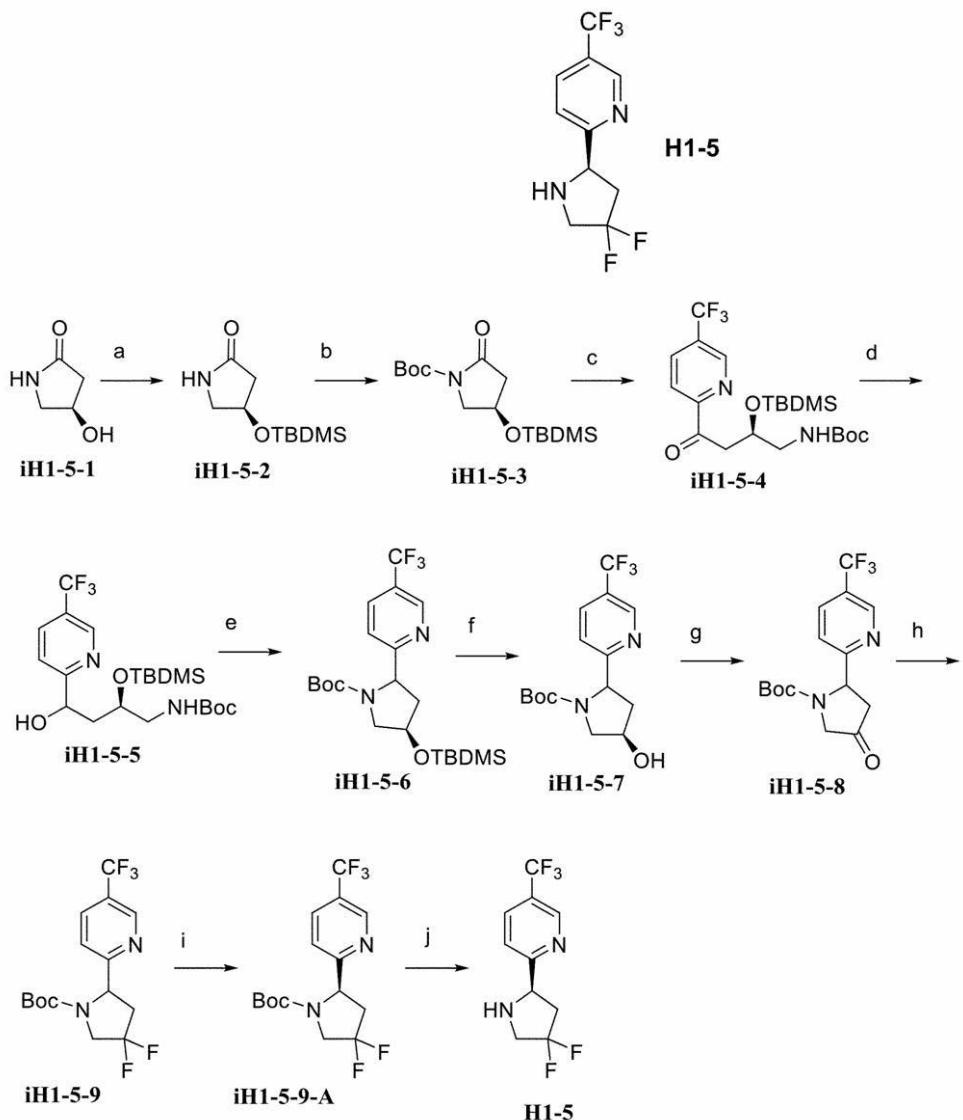
〔 0 2 6 6 〕

最後に、「I」中間体を、下記のとおりの対応する市販の構成要素から合成した。

【0267】

(R)-2-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン、H1-5の合成

【化30】



a) TBDMSCl、イミダゾール、DMF。b) Boc<sub>2</sub>O、DMAP、TEA、CH<sub>3</sub>CN。c) 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン、n-BuLi、トルエン。d) NaBH<sub>4</sub>、MeOH。e) MsCl、TEA、THF。f) TBAF、THF。g) DMP、DCM。h) DAST、DCM。i) Chiralpak IG。j) TFA、DCM。

【0268】

(R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-オン、iH1-5-2の合成。

【化31】



イミダゾール(9.09g、134mmol)及びTBDMSClを、DMF(50mL)中の(R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン(9.0g、89.1mmol)の混合物に0で加えた。次に、反応混合物を25で3時間攪拌し、続いて水(200

m L) を加え、得られた沈殿物を濾過により回収し、真空中で乾燥させて、白色固体として化合物 iH1-5-2 (15.5 g, 80.7%)を得た。

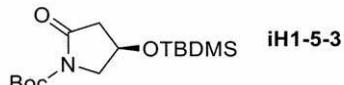
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.55 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 3.50-3.46 (m, 1 H), 3.01-2.98 (m, 1 H), 2.47-2.42 (m, 1 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 0.85 (s, 9 H), 0.11-0.05 (m, 6 H).

【0269】

4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸 (R)-tert-ブチル、iH1-5-3 の合成

【化32】

10



TEA (7.49 mL, 53.7 mmol)、DMAP (5.47 g, 44.8 mmol) 及び (BOC)<sub>2</sub>O (12.5 mL, 53.7 mmol) を、CH<sub>3</sub>CN (90 mL) 中の化合物 iH1-5-2 (9.64 g, 44.8 mmol) の溶液に 0 度順次加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて EA と水の間で分配した。分離した有機層を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及び塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュ CC (Hex : EA = 3 : 1) により精製して、淡褐色固体として化合物 iH1-5-3 (13.4 g, 95%)を得た。

20

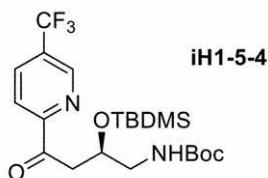
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.44-4.41 (m, 1 H), 3.87-3.82 (m, 1 H), 3.49-3.45 (m, 1 H), 2.85-2.79 (m, 1 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 1.44-1.42 (m, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H).

【0270】

(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-オキソ-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ブチル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル、iH1-5-4 の合成

【化33】

30



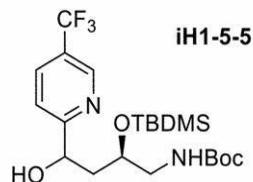
N<sub>2</sub> 霧囲気下で、n-BuLi (25.4 mL, 2.5 M, 63.5 mmol) を、乾燥トルエン (100 mL) 中の 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (10.7 g, 47.61 mmol) の溶液に -70 度滴下して加えた。2 時間攪拌した後、乾燥トルエン (30 mL) 中で溶解された iH1-5-3 (10 g, 31.7 mmol) を滴下して加え、続いて反応混合物を -70 度 2 時間攪拌した。反応物を室温まで温め、H<sub>2</sub>O (300 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 200 mL) で抽出し、塩水 (3 × 200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の iH1-5-4 (18 g, 粗製, >100%)を得た。

40

【0271】

((2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-ヒドロキシ-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル、iH1-5-5 の合成

## 【化34】



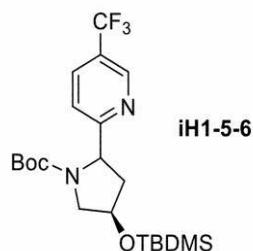
粗製の i H 1 - 5 - 4 ( 1 8 g, 3 9 . 0 m m o l ) を、 0 まで冷却した M e O H ( 1 0 0 m L ) 中で溶解させた後、 N a B H 4 ( 2 . 4 g, 6 3 . 5 m m o l ) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を H 2 O ( 2 0 0 m L ) でクエンチした。混合物を E A ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機相を塩水 ( 2 0 0 m L × 2 ) で洗浄し、乾燥させ ( N a 2 S O 4 ) 、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、フラッシュ C C ( E A : P E = 1 : 1 0 ~ 1 : 3 ) により精製して、黄色油として i H 1 - 5 - 5 ( 4 . 3 g, 2 3 . 8 % ) を得た。

L C M S : M S 計算値 : 4 6 4 ; M S 実測値 : 4 6 5 ( [ M + 1 ] + ) .

## 【0272】

4 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 2 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 4 R ) - t e r t - ブチル、 i H 1 - 5 - 6 の合成

## 【化35】



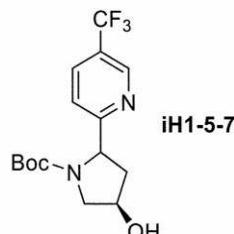
30 N 2 霧囲気下で、 T E A ( 4 . 6 8 g, 4 6 . 3 m m o l ) 及び M s C l ( 2 . 6 4 g, 2 3 . 2 m m o l ) を、乾燥 T H F ( 3 0 m L ) 中の i H 1 - 5 - 5 ( 2 . 1 5 g, 4 . 6 3 m m o l ) の溶液に 0 で加えた。反応物を 8 0 で 2 日間攪拌し、室温まで冷却し、 H 2 O ( 2 0 0 m L ) でクエンチした。混合物を E A ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機相を塩水 ( 2 × 2 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥させ ( N a 2 S O 4 ) 、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、フラッシュ C C ( E A : P E = 1 : 1 0 ~ 1 : 3 ) により精製して、黄色油として i H 1 - 5 - 6 ( 1 . 0 5 g, 5 1 % ) を得た。

L C M S : M S 計算値 : 4 4 6 ; M S 実測値 : 4 4 7 ( [ M + 1 ] + ) .

## 【0273】

4 - ヒドロキシ - 2 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 4 R ) - t e r t - ブチル、 i H 1 - 5 - 7 の合成

## 【化36】



T B A F ( 7 . 9 g, 2 5 . 1 m m o l ) を、乾燥 T H F ( 3 0 m L ) 中の化合物 i H 1 - 5 - 6 ( 5 . 6 g, 1 2 . 6 m m o l ) の溶液に加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。その後、反応物を、 H 2 O ( 2 0 0 m L ) の添加によりクエンチし、混合物を E A

10

20

30

40

50

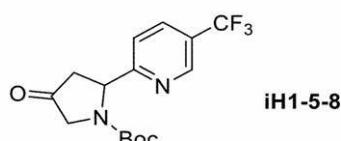
(3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、フラッシュCC (EA : PE = 1 : 3 ~ 4 : 5) により精製して、黄色固体として iH1-5-7 (2.73 g, 65.5%)を得た。

LCMS : MS 計算値 : 332 ; MS 実測値 : 333 ([M + 1]<sup>+</sup>).

【0274】

4-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル、iH1-5-8 の合成

【化37】



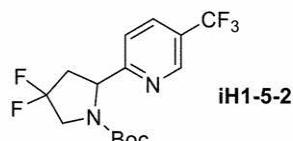
DMP (20.8 g, 49.1 mmol) を、DCM (40 mL) 中の化合物 iH1-5-7 (3.26 g, 9.82 mmol) の溶液に 0 で加えた。反応物を室温で 12 時間攪拌し、続いて H<sub>2</sub>O (200 mL) を加えた。混合物を EA (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を、NaHSO<sub>3</sub> 水溶液、塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュCC (EA : PE = 1 : 10 ~ 1 : 3) により精製して、黄色油として iH1-5-8 (2.1 g, 64.8%) 得た。

LCMS : MS 計算値 : 330.1 ; MS 実測値 : 331.3 ([M + 1]<sup>+</sup>).

【0275】

4,4-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル、iH1-5-9 の合成、並びに iH1-5-9-1 及び iH1-5-9-2 へのキラル分離。

【化38】



N<sub>2</sub> 霧囲気下で、DAST を、乾燥 DCM (30 mL) 中の iH1-5-8 (2.1 g, 6.36 mmol) の溶液に -70 で加えた。反応物をゆっくりと室温まで到達させ、続いて室温で 12 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、混合物を EA (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュCC (EA : PE = 1 : 10 ~ 1 : 3) により精製して、黄色油として化合物 iH1-5-9 (1.5 g, 67%) 得た。

LCMS : MS 計算値 : 352 ; MS 実測値 : 353 ([M + 1]<sup>+</sup>).

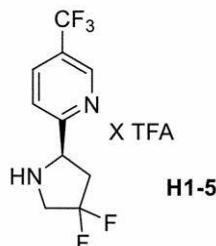
【0276】

その後、iH1-5-9 を、キラルクロマトグラフィー (Chiralpak IG, Hex : EtOH = 90 : 10) を使用して鏡像異性体に分離して、  
iH1-5-9-1 470 mg (1 番目に溶出する異性体)  
iH1-5-9-2 960 mg (2 番目に溶出する異性体)  
を得た。

【0277】

トリフルオロ酢酸 (R)-2-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)、H1-5 の合成

## 【化39】



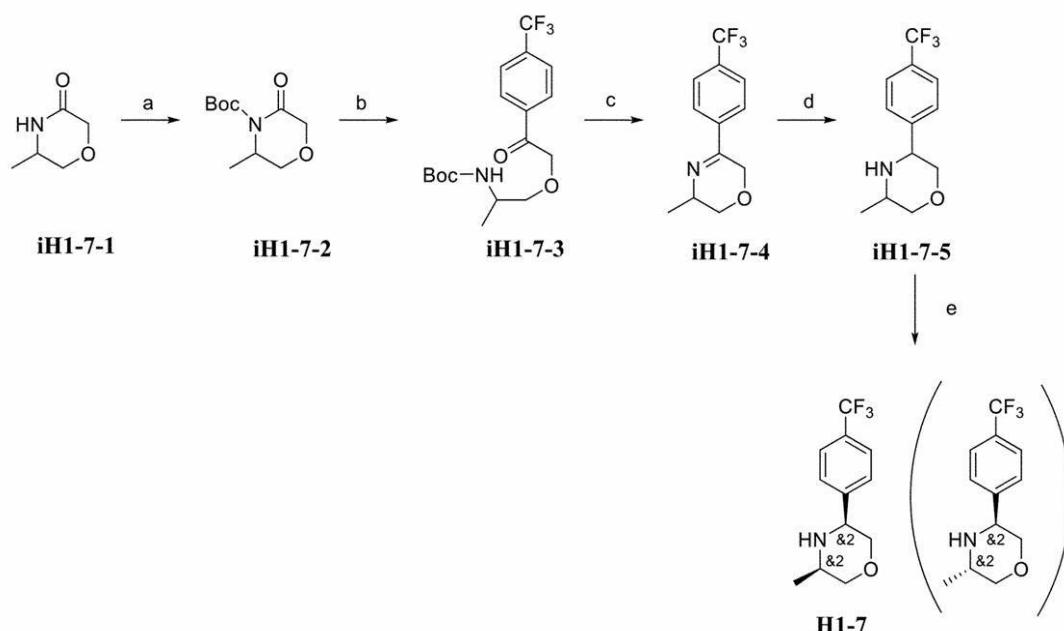
TFA (5 mL) を、DCM (10 mL) 中の iH1-5-9-1 (470 mg, 1.33 mmol) の溶液に加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して、粗製の H1-5 (790 mg, >100%)を得た。

LCMS: MS 計算値: 252; MS 実測値: 253 ([M + 1]<sup>+</sup>).

## 【0278】

rac-(3R,5S)-3-メチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン、H1-7 の合成。

## 【化40】

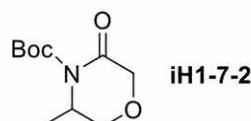


a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ 、 $\text{DMAP}$ 、イミダゾール、 $\text{THF}$ 。b)  $n\text{-BuLi}$ 、1-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン、 $\text{THF}$ 。c)  $\text{TFA}$ 、 $\text{DCM}$ 。d)  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{MeOH}$ 。e) Chiralcel OD-H。

## 【0279】

3-メチル-5-オキソモルホリン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル、iH1-7-2 の合成。

## 【化41】



$\text{N}_2$  霧囲気下で、丸底フラスコを、6-メチルピペリジン-2-オン (10 g, 86.4 mmol)、乾燥  $\text{THF}$  (50 mL)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (26.5 g, 120 mmol)、及び  $\text{DMAP}$  (1.1 g, 8.2 mmol) で充填し、内容物を一晩攪拌した。イミダゾール (5.9 g, 86.9 mmol) を加え、混合物をさらに30分間攪拌した後、 $\text{EA}$  (60 mL) を加えた。混合物を、 $\text{HCl}$  水溶液 (15 mL, 1%)、

10

20

30

40

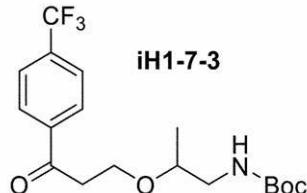
50

$\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20 mL) で洗浄し、有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッショナル (EA : PE = 1 : 10) により精製して、油として iH1-7-2 (8 g, 37 mmol) を得た。

## 【0280】

(1 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)プロパン - 2 - イル)カルバミン酸 *tert* - ブチル、iH1-7-3 の合成

## 【化42】



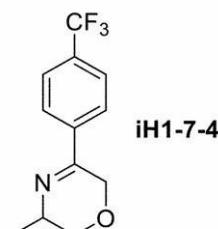
10

$\text{N}_2$  霧囲気下で、 $n\text{-BuLi}$  (25 mL, 2.5 M) を、乾燥 THF (50 mL) 中の 1 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (3.5 g, 15.6 mmol) の溶液に -78 度で加えた。-60 度で 30 分間攪拌した後、iH1-7-2 (4.0 g, 18.7 mmol) を加えた。反応物を -60 度で 1 時間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチし、室温に到達させた。混合物を EA で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッショナル (EA : PE = 30 : 70) により精製して、油として iH1-7-3 (2.4 g, 6.4 mmol) を得た。

## 【0281】

3 - メチル - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - 1 , 4 - オキサジン、iH1-7-4 の合成

## 【化43】



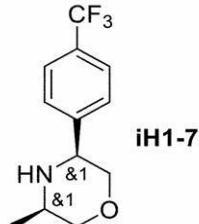
30

iH1-7-3 (2.4 g, 6.4 mmol) を、TFA / DCM (20 mL / 10 mL) の混合物に加え、室温で 2 時間攪拌した。真空中で濃縮して、黄色油として粗製の iH1-7-4 (4 g) を得た。

## 【0282】

3 - メチル - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン、iH1-7-5 の合成、並びに *rac* - (3R, 5S) - 3 - メチル - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン、H1-7 の単離、並びに H1-7-1 及び H1-7-2 の分離。

## 【化44】



40

$\text{NaBH}_4$  (0.47 g, 12.4 mmol) を、 $\text{MeOH}$  (20 mL) 中の粗製の iH-7-4 (1 g) の溶液に 0 度で加えた。次に、反応物を室温で 12 時間攪拌し、水の

50

添加によりクエンチし、得られた混合物を EA で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュ C C ( P E : E A = 3 ~ 30% E A ) により精製して、油として i H 1 - 7 - 5 ( 200 mg 、 0.82 mmol ) を得た。

〔 0 2 8 3 〕

次に、H 1 - 7 を精製して ( Chiralcel (登録商標) OD-H、Hex: IPA = 98 : 2 )、  
H 1 - 7 - 1 ( 80 mg、1番目に溶出する異性体)、

を得た。

10

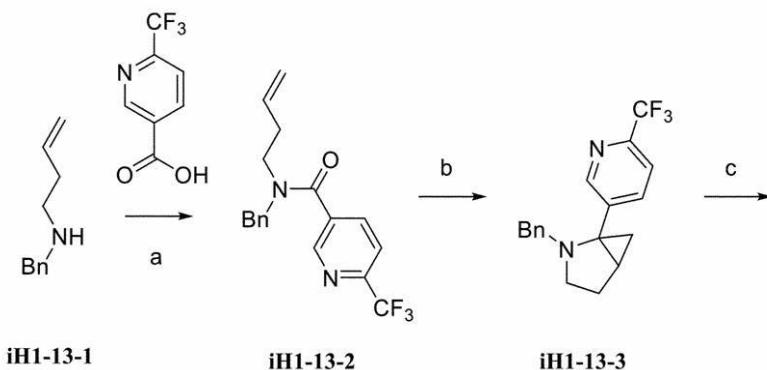
【 0 2 8 4 】

H 1 - 6 - 1 及び H 1 - 6 - 2 は、H 1 - 7 - 1 及び H 1 - 7 - 2 について概説されるとおりに合成されたが、1 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに 1 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼンを使用した。

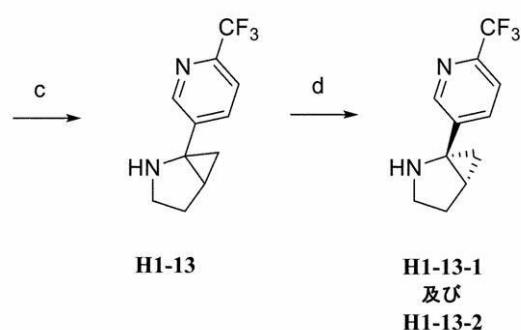
[ 0 2 8 5 ]

1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン、H 1 - 13 の合成及び立体異性体 H 1 - 13 - 2 の単離。

【化 4 5】



20



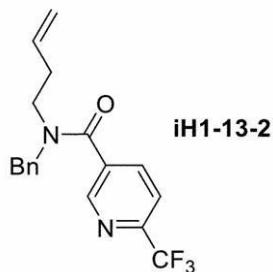
30

〔 0 2 8 6 〕

N - ベンジル - N - ( ブタ - 3 - エン - 1 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ニコチニアミド、iH1 - 13 - 2 の合成。

40

## 【化46】

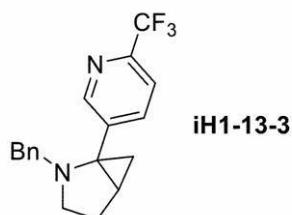


$N_2$  霧囲気下で、TEA の後に HATU を、乾燥 DMF 中の 1, N - ベンジルブタ - 3 - エン - 1 - アミン (12 g, 75 mmol) 及び 2, 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (14.3 g, 75 mmol) の溶液に加えた。次に、反応物を室温で一晩攪拌し、 $H_2O$  でクエンチし、続いて混合物を EA で抽出した。合わせた有機相を  $H_2O$ 、塩水で洗浄し、その後、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュCC (EA : PE = 1 : 3) により精製して、iH1-13-2 (12 g, 36 mmol) を得た。 10

## 【0287】

2 - ベンジル - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン、iH1-13-3 の合成

## 【化47】

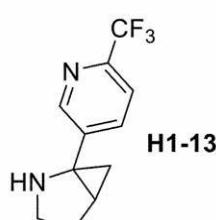


Ti(OiPr)<sub>4</sub> を、乾燥 THF 中の iH1-13-2 (12 g, 36 mmol) の氷冷溶液に加えた。その後、シクロペンチルマグネシウムクロリド (100 mL, 2 M) の溶液を、反応温度を 10 未満に維持するためにゆっくりと加えた。次に、反応物を室温で一晩攪拌し、 $NH_4Cl$  水溶液 (飽和) でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を EA で抽出した。EA 相を  $H_2O$  及び塩水で洗浄し、続いて濃縮した。残渣を、フラッシュCC (EA : PE = 1 : 15) により精製して、iH1-13-3 (3.8 g, 12 mmol) を得た。 30

## 【0288】

1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン、H1-13 の合成及び H1-13-2 の単離。

## 【化48】



室温で、ACE - C1 (クロロギ酸 1 - クロロエチル) を、DCE (50 mL) 中の iH1-13-3 (3.2 g, 10 mmol) の溶液に加え、溶液を還流まで 19 時間加熱した。次に、DCE を除去し、MeOH (50 mL) を加え、反応物を 3 時間還流した。反応物を濃縮し、残渣を、分取 HPLC により精製して、H1-13 (500 mg, 2.2 mmol) を得た。 40

## 【0289】

10

20

30

40

50

i H 1 - 1 3 ( C H I R A L P A K I C 、 H e x : E t O H = 9 0 : 1 0 ) の精製の後、2種の立体異性体が得られた。

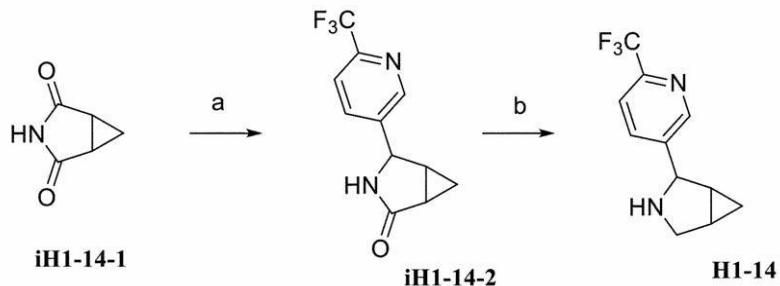
H 1 - 1 3 - 1 1番目に溶出するピーク ( 1 0 0 m g )

H 1 - 1 3 - 2 2番目に溶出するピーク ( 1 0 0 m g )

【 0 2 9 0 】

2 - ( 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ネ - 3 - イ ル ) - 3 - ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ キ サ ナ 、 H 1 - 1 4 の 合 成 。

【 化 4 9 】

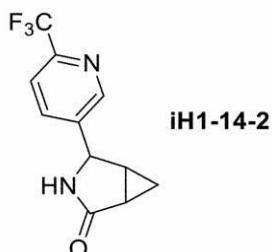


a ) i P r M g C l 、 5 - ブ ロ モ - 2 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ネ 、 N a B H 3 C N 、 T H F 。 b ) B H 3 · T H F 、 T H F 。

【 0 2 9 1 】

4 - ( 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ネ - 3 - イ ル ) - 3 - ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ キ サ ナ - 2 - オ ネ 、 i H 1 - 1 4 - 2 の 合 成 。

【 化 5 0 】



不活性雰囲気下で、i P r M g C l ( 4 5 m L 、 2 M ) の 溶 液 を 、 乾 燥 T H F ( 1 0 0 m L ) 中 の 5 - ブ ロ モ - 2 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ネ ( 1 9 g 、 8 0 m m o l ) の 0 の 溶 液 に 加 え 、 4 時 間 搅 拌 し た 。 そ の 後 、 溶 液 中 の グ リ ニ ャ ル 試 薬 を - 7 8 ま で 冷 却 し 、 続 いて 、 乾 燥 T H F 中 の 3 - ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ キ サ ナ - 2 , 4 - デ イ オ ン ( 4 . 6 g 、 4 0 m m o l ) の 溶 液 を 加 え た 。 反 応 物 を 室 温 に 到 達 さ せ 、 周 围 温 度 で 8 時 間 搅 拌 し た 。 そ の 後 、 N a B H 3 C N ( 2 . 5 g 、 4 0 m m o l ) の 後 に H C l ( 1 3 m L 、 0 . 1 6 m o l ) を 加 え 、 反 応 物 を さ ら に 4 時 間 搅 拌 し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を D C M で 抽 出 し た 。 D C M 相 を 塩 水 で 洗 淨 し 、 乾 燥 さ せ ( N a 2 S O 4 ) 、 濾 過 し 、 真 空 中 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 フ ラ ッ シ ュ C C ( E A : P E = 1 : 1 ) に よ り 精 製 し て 、 黄 色 固 体 と し て i H 1 - 1 4 - 2 ( 5 g 、 2 0 . 6 m m o l ) を 得 た 。

【 0 2 9 2 】

2 - ( 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ネ - 3 - イ ル ) - 3 - ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ キ サ ナ 、 H 1 - 1 4 の 合 成 。

10

20

30

40

【化 5 1】

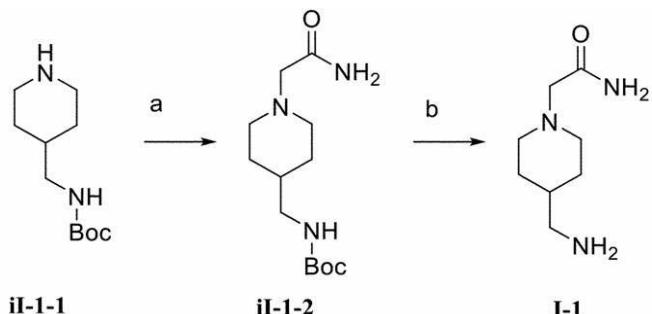


THF中のBH<sub>3</sub>を、乾燥THF(10mL)中のIH1-14-2(1g、4.1mmol)の溶液に加え、反応物を一晩攪拌し、HCl水溶液(2M、50mL)でクエンチし、混合物をさらに1時間攪拌した。pHをNaHCO<sub>3</sub>により約9に調整し、DCMで抽出した。DCM相を塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。次に、残渣を、分取HPLCにより精製して、白色固体としてH1-14(100mg、0.43mmol)を得た。

[ 0 2 9 3 ]

2 - ( 4 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド塩酸塩、 I - 1 の合成。

## 【化 5 2】

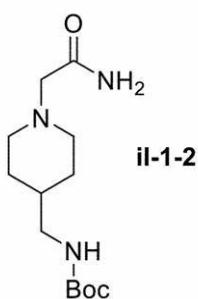


a) D.I.E.A.、2-ブロモブロパン酸メチル、DCM。b) HCl、ジオキサン。

〔 0 2 9 4 〕

## ( ( 1 - ( 2 - アミノ - 2 - オキソエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) メチル ) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル、 *i I* - 1 - 2 の合成

### 【化 5 3】



2-ブロモアセトアミド (724 mg, 5.3 mmol) を、DCM (40 mL) 及び DIEA (5.2 mL) の混合物中の (ピペリジン-4-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチル I-1-1 (1.1 g, 5 mmol) の氷水冷却溶液に滴下して加えた。氷水浴を取り外し、反応物を室温で3時間攪拌した。その後、反応物を真空中で濃縮し、残渣を、フラッシュCC (MeOH: DCM) により精製した。減圧下で濃縮した後、粗製物を、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液と混合した。混合物をEAで4回抽出した。合わせた有機相をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で1回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して、I-1-2 (1.0 g, 3.9 mmol)を得た。

L C M S : M S 計算値 : 171 ; M S 実測値 : 172 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> ) .

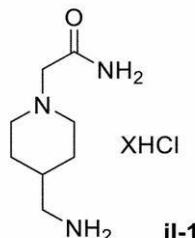
<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , メタノール - d <sub>4</sub> ) 3 . 0 2 - 2 . 8 7 ( m , 6 H )

, 2.13 (t d,  $J = 11.5, 2.4$  Hz, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.41 (s, 1 H), 1.30 (q d,  $J = 12.0, 3.8$  Hz, 2 H).

【0295】

2-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド塩酸塩、I-1

【化54】



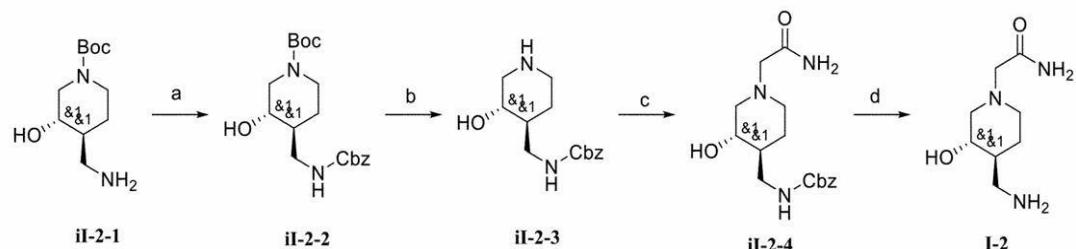
化合物 i I - 1 - 2 (1.0 g, 3.9 mmol) を、ジオキサン (4 M, 4 mL) 中の HCl に加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮した後、高真空中で乾燥させた (< 1 mmHg)。これにより粗製の I - 1 (960 mg, 3.9 mmol) を得て、さらに精製することなく使用した。

LCMS: MS 計算値: 171; MS 実測値: 172 ([M + 1]<sup>+</sup>).

【0296】

r a c - 2 - ((3R, 4R) - 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)アセトアミド塩酸塩、I-2 の合成。

【化55】

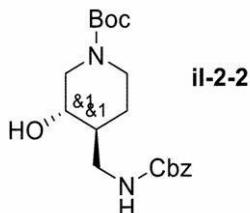


a) CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>. b) TFA, DCM. c) DMF, 2-ブロモアセトアミド、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. d) Pd/C, H<sub>2</sub>, HCl.

【0297】

(3R, 4R) - 4 - ((((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 r a c - t e r t - ブチル、i I - 2 - 2 の合成

【化56】



NaHCO<sub>3</sub> (3.4 g, 40.5 mmol) 及び Cbz - Cl (2.7 g, 16.2 mmol) を、THF / H<sub>2</sub>O (10 mL / 3 mL) 中の (3S, 4S) - 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 r a c - t e r t - ブチル i I - 2 - 1 (4.6 g, 13.5 mmol) の溶液に加えた。次に、反応物を 35 度で 16 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O (20 mL) を加え、混合物を DCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮して、無色油として

50

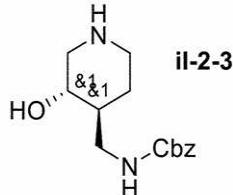
i I - 2 - 2 を得て (3.8 g、收率 77%)、これをさらに精製することなく次の工程で直接的に使用した。

L C M S : M S 計算値 : 364 ; M S 実測値 : 365 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> ) .

【 0 2 9 8 】

( ( ( 3 R , 4 R ) - 3 - ヒドロキシペリジン - 4 - イル ) メチル ) カルバミン酸  $\gamma$  - a - ベンジル、  $\gamma$  - I - 2 - 3

【化 5 7】



10

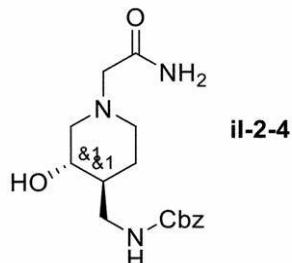
TFA (5 mL) を、DCM (10 mL) 中の II-2-2 (3.8 g, 10.7 mmol) の溶液に加え、反応物を室温で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、褐色油として II-2-3 を得て (3.2 g)、これをさらに精製することなく次の工程で直接的に使用した。

L C M S : M S 計算値 : 264 ; M S 実測値 : 265 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> ) .

[ 0 2 9 9 ]

( ( ( 3 R , 4 R ) - 1 - ( 2 - アミノ - 2 - オキソエチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル ) メチル ) カルバミン酸 r a c - ベンジル、 i I - 2 - 4

【化 5 8】



30

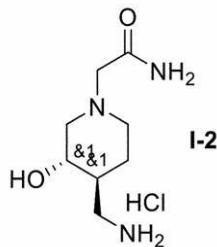
$\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.43 g, 32.1 mmol) 及び 2-プロモアセトアミド (1.77 g, 12.8 mmol) を、DMF (10 mL) 中の粗製の *i*I-2-3 (3.21 g, 10.7 mmol) の溶液に加え、反応物を 35 度で 16 時間攪拌した。次に、 $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL) を加え、混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC により精製して、白色固体として *trans*-*i*I-2-4 を得た (500 mg, 1.6 mmol)。

L C M S : M S 計算値 : 3 2 1 ; M S 実測値 : 3 2 2 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> ) .

[ 0 3 0 0 ]

r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( アミノメチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド塩酸塩、I - 2

【化 5 9】



40

Pd/C (10%、100mg) を、MeOH (30mL) 中の iI-2-4 (500

50

g、1.56 mmol)の溶液に加え、反応物を、H<sub>2</sub>雰囲気下(50psi)にて35で3時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体として粗製のI-2を得た(300mg)。その後、固体をHCl/1,4-ジオキサン(4M)中で攪拌して、塩酸塩として白色固体を得た(54mg、収率15%)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD3OD): 3.85(s, 2H), 3.70-3.76(m, 1H), 3.38-3.49(m, 2H), 3.08-3.13(m, 1H), 2.96-3.13(m, 1H), 2.86-2.91(m, 1H), 2.77-2.83(m, 1H), 1.95-1.99(m, 1H), 1.81-1.82(m, 1H), 1.51-1.62(m, 1H).  
MS計算値: 187; MS実測値: 188([M+1]<sup>+</sup>).  
【0301】

【表32】

分析データ

| Ex.<br>No. | キラル分離 | <sup>1</sup> H-NMR  | m/z<br>(M+<br>H) <sup>+</sup> |
|------------|-------|---|-------------------------------|
| H6-1       |       | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.17 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 761.0 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.43 (m, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.92 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.19 - 1.90 (m, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 3H), 1.15 (q, <i>J</i> = 11.9, 11.4 Hz, 2H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). | 512                           |
| H6-2       |       | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.95 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.74 - 3.45 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 4H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.67 - 1.45 (m, 3H), 1.31 - 1.09 (m, 2H).  | 498                           |
| H6-3       |       | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.98 - 8.92 (m, 1H), 8.18 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 1.28 - 1.09 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).                                     | 526                           |
| H6-4       |       | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 3H), 3.74 - 3.46 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.88 - 1.61 (m, 4H).  | 515                           |
| H6-5       |       | (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 5.43 (t, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.11 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.40 - 1.24 (m, 2H).   | 497                           |

【0302】

【表 3 3】

|        |                        |  |     |    |
|--------|------------------------|--|-----|----|
| H6-6   |                        | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.87 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.00 (m, 3H), 5.41 (s, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> =12.1, 2.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.79 (m, 3H), 3.72 - 3.49 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.91 - 1.59 (m, 4H).  | 531 |    |
| H6-7   |                        | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.85 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> =12.1, 2.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 3H), 3.66 (td, <i>J</i> =11.0, 2.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 1H). | 513 | 10 |
| H6-7-1 | IG<br>(Hex:EtOH=70:30) | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.85 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.30-4.27 (d, <i>J</i> =12 Hz, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.70-2.69 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.40-1.39 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H);                 | 513 | 20 |
| H6-7-2 | IG<br>(Hex:EtOH=70:30) | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.86 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.70-2.68 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 1H);  | 513 | 30 |
| H6-08  |                        | (300 MHz CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.88 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 1H), 5.57-5.59 (m, 1H), 5.39-5.41 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 3.57-3.79 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.04-3.06 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 3H).  | 516 | 40 |

【0 3 0 3】

【表 3 4】

|         |                        |  |     |
|---------|------------------------|--|-----|
| H6-09-1 | IC<br>(Hex:EtOH=60:40) | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.85 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H)   | 533 |
| H6-09-2 | IC<br>(Hex:EtOH=60:40) | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.85 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H)   | 533 |
| H6-10-1 | ID<br>(Hex:EtOH=70:30) | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.75-1.75 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 1H) | 515 |
| H6-10-2 | ID<br>(Hex:EtOH=70:30) | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.86 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 1H)     | 515 |
| H6-11-1 | IG<br>(Hex:EtOH=40:60) | (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, <sup>J</sup> = 4.0 Hz, 1H), 5.50-5.51 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.16-2.36 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H).                   | 534 |
| H6-11-2 | IG<br>(Hex:EtOH=40:60) | (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.06-8.08 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.50-5.51 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.16-2.36 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H).                        | 534 |

【0 3 0 4】

【表 3 5】

|         |                                |  |     |    |
|---------|--------------------------------|--|-----|----|
| H6-12-1 | IG<br>(Hex:EtOH:DEA=40:60:0.3) | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8.96 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.78-4.65 (d, <i>J</i> = 48.4 Hz, 1H), 4.58-4.55 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.15-4.12 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.86-3.83 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.41-3.40 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 3H), 2.34-2.11 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H)   | 516 | 10 |
| H6-12-2 | IG<br>(Hex:EtOH:DEA=40:60:0.3) | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8.954 (s, 1H), 8.170-8.196 (m, 1H), 7.829-7.833 (d, <i>J</i> = 1.6, 1H), 7.576-7.597 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.152 (s, 2H), 7.020 (s, 1H), 5.482 (s, 1H), 4.652-4.773 (d, <i>J</i> = 48.4, 1H), 4.540-4.569 (d, <i>J</i> = 11.6, 1H), 4.118-4.149 (d, <i>J</i> = 12.4, 1H), 3.911-3.950 (m, 1H), 3.823-3.851 (d, <i>J</i> = 11.2, 1H), 3.601-3.662 (m, 1H), 3.523-3.584 (m, 1H), 3.487-3.495 (m, 1H), 3.355-3.373 (m, 1H), 3.245-3.293 (m, 1H), 3.015-3.075 (m, 1H), 2.808-2.872 (m, 3H), 2.104-2.333 (m, 2H), 1.742-1.775 (m, 1H), 1.491-1.542 (m, 2H) | 516 | 20 |
| H6-13-1 | IG<br>(Hex:EtOH:DEA=40:60:0.3) | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8.95 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.57-4.54 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.15-4.12 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.85-3.82 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H)  | 516 | 30 |
| H6-13-2 | IG<br>(Hex:EtOH:DEA=40:60:0.3) | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8.95 (s, 1H), 8.19-8.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 4.57-4.54 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.16-4.12 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.85-3.83 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.69-2.67 (d, <i>J</i> = 9.2, 1H), 2.12-2.11 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 1H)   | 516 | 40 |

【0 3 0 5】

【表 3 6】

|         |  |  |     |    |
|---------|--|--|-----|----|
| H6-14   | ID<br>(CO <sub>2</sub> :iPrOH:DEA =<br>(99:1:0.2% ~<br>40:60:0.2%) | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.41 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz,<br>2H), 1.47 - 1.62 (m, 2H), 2.27 - 2.44 (m, 2H),<br>2.83 (bs, 2H), 2.97 - 3.21 (m, 3H), 4.26 (dq, <i>J</i> =<br>55.1, 12.7, 11.9 Hz, 4H), 4.54 (s, 2H), 5.63 (dd,<br><i>J</i> = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 1H), 7.11<br>(d, <i>J</i> = 27.3 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H),<br>7.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz,<br>1H).  | 533 |    |
| H6-15-1 | IF (Hex:EtOH =<br>60:40)   | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =<br>8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (br s,<br>1H), 5.61-5.53 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.31-<br>4.15 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 3.13-3.01 (m,<br>3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 3H),<br>2.13-2.02 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.63-1.57<br>(m, 1H).  | 553 | 10 |
| H6-15-2 | IF (Hex:EtOH =<br>60:40)   | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =<br>8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (br s,<br>1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.90 (br<br>s, 1H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 2H),<br>3.14-3.01 (m, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.48-2.29<br>(m, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H),<br>1.66-1.58 (m, 1H).  | 553 | 20 |
| H6-16-1 | IC<br>(CO <sub>2</sub> :MeOH:DEA<br>= 70:30:0.3)                   | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz,<br>1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4<br>Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.64-<br>5.61 (m, 1H), 4.47-4.17 (m, 3H), 3.56-3.16 (m,<br>1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.88<br>(s, 2H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H),<br>2.12-2.08 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.74-1.67<br>(m, 2H), 1.30-1.22 (m, 1H)  | 535 |    |
| H6-16-2 | IC<br>(CO <sub>2</sub> :MeOH:DEA<br>= 70:30:0.3)                   | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz,<br>1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4<br>Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 5.64-<br>5.61 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 3H), 3.67-3.63 (m,<br>1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.05-3.04 (m, 2H), 2.88<br>(s, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H),<br>2.13-2.08 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.72-1.68<br>(m, 2H), 1.28-1.24 (m, 1H)  | 535 | 30 |
| H6-17   |  | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.40 (m, 1H), 1.50 (m,<br>1H), 1.56 - 1.64 (m, 1H), 2.10 (td, <i>J</i> = 10.4, 3.4<br>Hz, 1H), 2.17 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 2.40<br>(dtt, <i>J</i> = 18.2, 9.0, 4.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.97 (m,<br>2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 3.09 (dddd, <i>J</i> =<br>17.2, 12.9, 6.5, 3.6 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.00<br>- 4.12 (m, 1H), 4.15-4.35 (m, 2H), 4.98 (brd, <i>J</i> =<br>7.3 Hz, 1H), 5.36-5.40 (m, 2H), 5.60 (q, <i>J</i> = 8.5<br>Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H),<br>7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5<br>Hz, 1H). | 533 | 40 |

【表 3 7】

|         |   |   |     |    |
|---------|---|---|-----|----|
| H6-17-1 | ID<br>(CO <sub>2</sub> :iPrOH:DEA = 99:1:0.2% ~ 55:45:0.2%) | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.40 (m, 1H), 1.54 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 2.10 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.18 (td, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.77 - 3.06 (m, 6H), 3.11 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.29 (td, <i>J</i> = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.39 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H). | 533 | 10 |
| H6-17-2 | ID<br>(CO <sub>2</sub> :iPrOH:DEA = 99:1:0.2% ~ 55:45:0.2%) | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.40 (m, 1H), 1.49 (tt, <i>J</i> = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.10 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.18 (td, <i>J</i> = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 2.40 (qd, <i>J</i> = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.78 - 3.12 (m, 7H), 3.27 (td, <i>J</i> = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.08 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.38 (m, 2H), 5.00 (brs, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H).   | 533 |    |
| H6-18-1 | IG (Hex:EtOH = 60:40)                                       | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H);   | 536 | 20 |
| H6-18-2 | IG (Hex:EtOH = 60:40)                                       | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 3H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 1H);  | 536 | 30 |
| H6-19-1 | IC (Hex:EtOH:DEA = 40:60:0.3)                               | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.67 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H).   | 554 |    |
| H6-19-2 | IC (Hex:EtOH:DEA = 40:60:0.3)                               | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H).   | 554 | 40 |

【0 3 0 7】

【表 3 8】

|         |   |  |     |    |
|---------|---|--|-----|----|
| H6-20   | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.41 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 2.04 - 2.24 (m, 2H), 2.66 (qd, <i>J</i> = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.96 (m, 2H), 2.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 14.5, 8.7, 5.5, 2.9 Hz, 1H), 3.29 (brd, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.15 - 4.39 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.67 (td, <i>J</i> = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.96 (m, 2H), 8.70 - 8.94 (m, 1H). | 534  | 10  |    |
| H6-21-1 | 1) OJ-H (Hex:IPA = 98:2)<br>2) IG (Hex:EtOH:DEA = 80:20:0.3)  | ND   | 527 |    |
| H6-21-2 | 1) OJ-H (Hex:IPA = 98:2)<br>2) IG (Hex:EtOH:DEA = 80:20:0.3)  | ND   | 527 |    |
| H6-21-3 | 1) OJ-H (Hex:IPA = 98:2)<br>2) IG (Hex:EtOH:DEA = 80:20:0.3)  | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.43 (t, <i>J</i> = 8.0, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 3H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.38-4.45 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =16,1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.47-1.28(m, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 3H)   | 527 | 20 |
| H6-21-4 | 1) OJ-H (Hex:IPA = 98:2)<br>2) IG (Hex:EtOH:DEA = 80:20:0.3)  | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.39-7.43 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 3H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =12 Hz, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.27-1.47 (m, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> =8 Hz, 3H).   | 527 | 30 |
| H6-22-1 | 1) OD-H (Hex:IPA= 98:2)<br>2) IC (Hex:EtOH =60:40)  | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.55-5.56 (m, 1H), 5.48-5.50 (m, 1H), 5.37-5.38 (m, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 4.33-4.38 (dd, <i>J</i> = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 3.69-3.73 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 3H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.43-1.48 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H) | 527 | 40 |

【0 3 0 8】

【表39】

|         |   |  |     |
|---------|---|--|-----|
| H6-22-2 | 1) OD-H<br>(Hex:IPA= 98:2)<br>2) IC (Hex:EtOH<br>=60:40)) | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H),<br>7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H),<br>6.89 (s, 1H), 5.48-5.52 (m, 2H), 5.29-5.30 (m,<br>1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 4.34-4.39 (dd, <i>J</i> = 12.0,<br>4.0 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.84-3.94 (m,<br>2H), 3.69-3.74 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.26-<br>3.36 (m, 1H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.03-3.07 (m,<br>3H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 2H),<br>1.62-1.65 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.43-1.47<br>(m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H) | 527 |
| H6-22-3 | 1) OD-H<br>(Hex:IPA= 98:2)<br>2) IC (Hex:EtOH<br>=60:40)  | ND   | 527 |
| H6-22-4 | 1) OD-H<br>(Hex:IPA= 98:2)<br>2) IC (Hex:EtOH<br>=60:40)  | ND   | 527 |
| H6-23   |   | ND   | 512 |
| H6-24   |   | ND   | 516 |
| H6-25   |   | ND   | 480 |
| H6-25-1 |   | ND   | 480 |
| H6-26   |   | ND   | 496 |
| H6-27   |   | ND   | 498 |
| H6-28   |   | ND   | 466 |
| H6-29   |   | ND   | 462 |
| H6-30   |   | ND   | 509 |
| H6-31   |   | ND   | 509 |
| H6-32   |   | ND   | 482 |

10

20

30

## 【0309】

## 生物学的評価

化合物の活性は、R O R レポーター・アッセイ (Gal4アッセイとも呼ばれる) を使用して評価された。Gal4及びTh17アッセイ(別の好適なアッセイ)は両方ともに、アッセイされる化合物の機能活性をモニターする細胞アッセイである。

## 【0310】

本明細書で開示される化合物もまた、マウスのインビボ薬力学的モデル(抗CD3誘導性血漿IL-17A)において評価された。

## 【0311】

加えて、本明細書で開示される化合物は、様々なマウス疾患モデル、例えば、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデル(多発性硬化症に関する動物モデル)、及びコラーゲン誘導性関節炎(CIA)モデル(関節リウマチに関する動物モデル)において評価され得る。

## 【0312】

## Th17アッセイ(別の好適なアッセイ)

ヒト末梢血単核球(PBMC)を、製造業者によって指示されるとおりにFicoll paque PLUSキット(GE Healthcare、カタログ番号17-1440-02)を使用して、健常ヒトボランティアのバフィーコートから単離した。ナイーブCD4+T細胞を、ナイーブCD4+T細胞キット、ヒト(Miltenyi Biotec、カタログ番号130-094-131)により単離した。次の変更が、製造業者の

40

50

プロトコルに対してなされた：1) ビオチン - 抗体カクテル及び抗ビオチンマイクロビーズのインキュベーションが、30分まで延長され、且つ2) 細胞は、40mLのMiltenyi緩衝液で洗浄された。5 $\mu$ g/ml 抗CD28 (BD Pharmingen)、10ng/ml IL-2 (R&D Systems)、2.5ng/ml TGF-1 (R&D Systems)、20ng/ml IL-6 (R&D Systems)、30ng/ml IL-23 (R&D Systems)、2.5 $\mu$ g/ml 抗IL-4 (R&D Systems)及び1 $\mu$ g/ml 抗IFN (R&D Systems)を含有する抗CD3 (BD Pharmingen、5 $\mu$ g/ml) でコーティングされた96ウェルプレート (400,000細胞/ウェル、160 $\mu$ l RPMI 1640 + 10%ウシ胎仔血清) 中において、全体の分化の間の試験化合物（又は対照のための溶媒、0.1% DMSO）によるTh17細胞の分化。試験化合物は、培地（最終DMSO濃度は0.1%である）において1000倍希釈される三つ組で試験された。37%、5% CO<sub>2</sub>、湿度95%で7日間インキュベートされ、2-フルオロ-4'-[[4-(4-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル]メチル]-, -ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-メタノール (SR2211 Calbiochem、カタログ番号557353) が、陽性対照として使用された。陰性対照として、細胞は、5 $\mu$ g/ml 抗CD28 (BD Pharmingen)、10ng/ml IL-2 (R&D Systems)、2 $\mu$ g/ml 抗IL4 (R&D Systems)及び2 $\mu$ g/ml 抗IFN (R&D Systems)を使用してTh0に分化された。上清におけるIL-17レベルは、ELISA (R&D Systems)により測定された。Th17アッセイの代表的な結果は、表2において示される。

【0313】

【表40】

表2:

| 実施例     | IC50 (nM) |
|---------|-----------|
| H6-5    | 161 nM    |
| H6-11-2 | 82 nM     |
| H6-13-2 | 93 nM     |

【0314】

RORレポーターアッセイ (Gal4)

HEK293細胞株は、2種のプラスミド（一方はガラクトース応答性転写因子 (Gal4) に融合されたRORリガンド結合ドメインを有し、他方はルシフェラーゼレポーター遺伝子及びGal4結合部位 (UAS) を有する）で一過的に共トランسفェクトされる。この構成により、発光の測定を通して細胞系におけるROR活性を決定することができる。

【0315】

RORレポーター細胞の懸濁液をプレートに分注し、37%及び5% CO<sub>2</sub>で2時間培養した。培地配合物は、10%熱不活性化FBS (Sigma-Aldrich)、非必須アミノ酸 (Sigma-Aldrich)アミノ酸、2mM Glutamax (Gibco) 及び100U/mlペニシリン (Sigma-Aldrich)を補充されたDMEM/F-12培地 (Gibco) からなった。化合物による用量反応曲線は、100% DMSO中で調製され、さらに培養培地中で100倍に希釈された。化合物溶液を、細胞を含有するプレート (0.1%の最終DMSO濃度) に加え、37%及び5% CO<sub>2</sub>で24時間インキュベートした。ルシフェラーゼ検出試薬を各ウェルに加え、相対発光単位 (RLU) を、プレート読み取りルミノメーターを使用して各アッセイウェルから定量化した。

10

20

30

40

50

## 【0316】

平均 R L U  $\pm$  S . D . の値を全ての処理セットについて計算した後、対応する試験化合物に応答する R O R 活性のパーセント減少を計算した。次の式を使用した：活性 = 100 \* [ 1 - [ x 試験化合物 / 平均媒体 ] 理論上の最小の減少 ( 0 % 減少 ) ]。全ての実験に関して、活性値は、1つのプロットで化合物濃度に対してプロットされ、95 % 信頼区間とともに絶対 I C 50 値を得るために4パラメーターのロジスティック曲線に調整された。これらの計算は、X - 2 0 4 モデル曲線を使用して e x c e l - f i t ソフトウェアにおいて実施された。

## 【0317】

R O R レポーター ( G a l 4 ) アッセイの結果は、下の表 3 において示される。

10

## 【0318】

## 【表41】

表 3: ROR $\gamma$  レポーター アッセイ (Gal4)

| 特許実施例   | IC <sub>50</sub> (nM) | 特許実施例   | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| H6-1    | 910                   | H6-15-2 | 25                    |
| H6-2    | 330                   | H6-16-1 | 14                    |
| H6-3    | 280                   | H6-16-2 | 10                    |
| H6-4    | 56                    | H6-17   | 10                    |
| H6-5    | 70                    | H6-17-1 | 26                    |
| H6-6    | 51                    | H6-17-2 | 31                    |
| H6-7-1  | 20                    | H6-18-1 | 140                   |
| H6-7-2  | 35                    | H6-18-2 | 60                    |
| H6-8    | 160                   | H6-19-2 | 46                    |
| H6-9-1  | 100                   | H6-20   | 488                   |
| H6-9-2  | 18                    | H6-21-3 | 86                    |
| H6-10-1 | 39                    | H6-21-4 | 120                   |
| H6-10-2 | 13                    | H6-22-1 | 44                    |
| H6-11-1 | 360                   | H6-22-2 | 60                    |
| H6-11-2 | 66                    | H6-23   | 190                   |
| H6-12-1 | 550                   | H6-24   | 140                   |
| H6-12-2 | 910                   | H6-25   | 88                    |
| H6-13-1 | 160                   | H6-25-1 | 66                    |
| H6-13-2 | 54                    | H6-26   | 440                   |
| H6-14   | 230                   | H6-27   | 210                   |
| H6-15-1 | 9                     | H6-28   | 300                   |

20

30

40

## 【0319】

50

上の表3から分かるとおり、本開示のフルオロピリミジン誘導体は、R O R レポーター(Ga14)アッセイにわたって有利な活性を示すことが見出された。

【0320】

実施形態によれば、R O R レポーターアッセイ(Ga14)においてIC<sub>50</sub> < 1000 nM値を有する化合物が、本明細書で開示される。

【0321】

別の好ましい実施形態によれば、R O R レポーターアッセイ(Ga14)においてIC<sub>50</sub> < 500 nM値を有する化合物が、本明細書で開示される。

【0322】

別のより好ましい実施形態によれば、R O R レポーターアッセイ(Ga14)においてIC<sub>50</sub> < 100 nM値を有する化合物が、本明細書で開示される。

【0323】

コラーゲン誘導性関節炎(CIA)試験

コラーゲン誘導性関節炎は、試験化合物の有効性を評価するために使用される関節リウマチの動物モデルである。CIAは、50 μlのウシコラーゲン/フロイント完全アジュバントエマルションで尾の基部での皮下注射によって雄DBA/1Jマウス(Jackson Laboratories)においてWashington Biotechnology Inc. (Baltimore)で誘導された。21日後、マウスは、50 μlのコラーゲン/フロイント不完全アジュバントエマルションのさらなる皮下注射によってブーストされた。治療のために、化合物又は溶媒(2% DMSO, MilliQ水中の10% HP-CD)を、3、10、30 mg/kgから選択される種々の用量で1日2回経口投与し、CIA誘導日(予防設定)から開始するか、又は疾患発症後(27日目、治療設定)に開始した。治療は41日目まで続き、動物は週に3回スコア化された。各足をスコア化し、4つのスコア全ての合計が関節炎指数(AI)として記録された。起こり得る最大AIは16であった。0 = 関節炎の影響は目に見えない; 1 = 1本の指の浮腫及び/又は紅斑; 2 = 2つの関節の浮腫及び/又は紅斑; 3 = 2より多いの関節の浮腫及び/又は紅斑; 4 = 肢変形及び関節の強直を含む足全体及び指の重篤な関節炎。各治療に関する関節炎指数は、各治療群+/-S.E.Mに関する平均スコアとして表され得る。化合物H6-13-2、及びH6-11-2が、モデルにおいて試験された。10 mpk po bidでは、H6-13-2関節炎指数(AI)は、83%のマウスaIL-17A抗体の効果が減少した。また、10 mpk po bidで投与されたH6-11-2について、AIは、61%のマウスaIL-17A抗体の効果が減少した。

【0324】

マウスの抗CD3モデルにおけるインビボIL-17A誘導

雄C57BL/6JRjマウス(7週齢)は、Janvier Labsから購入し、試験を通してAlmirallの動物施設で収容された。動物は、22 ± 2、55% ± 10%相対湿度及び12時間:12時間 光:暗所周期の新しい環境中で5日間条件付けさせられた。動物は、ポリカーボネートケージ中に収容され、試験の全期間の間水及び非精製のストック食餌(2014 Teklad Global 14% Protein Rodent Maintenance Diet, Envigo)への自由なアクセスを有した。動物のケアは、欧州委員会の指令2010/63/EU及びカタルーニャ及びスペインの法律に従って行われた。全ての手順は、ARRIVE(Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)ガイドラインに従い、且つAlmirall(Barcelona, Spain)の動物実験倫理委員会からの承認を伴って実施された。

【0325】

マウスは、0時間(0日目)及び48時間(3日目)の時点で7.5 μgの抗CD3e(Pharmingen BDからのクローン145-2C11)で腹腔内注射された。誘導されない群は、抗CD3eの代わりにPBSで注射された。試験完了時に(抗CD3e注射の4時間後)、動物はイソフルオラン(isofluorane)(Baxte

10

20

30

40

50

r) で麻酔され、0.5 ~ 1 mL の血液試料が、ヘパリン処置されたチューブ中において心臓内穿刺によって採取された。血漿試料は、引き続く分析のために -80 で保管された。

【0326】

試験化合物は、無菌の 0.5 % メチルセルロース 0.1% t w e e n - 80 溶液 (10 mL / kg 体重) 中で新たに懸濁された。化合物は選択された投薬及び体重に従う経口強制投与により投与された; 対照動物は、同じ体積の溶媒を受容した。治療は、0 日目から 3 日目までに 1 日 2 回行われ、最後の投与は、抗 CD3e 注射の 1 時間前に行われた。

【0327】

IL-17A の血漿レベルは、製造業者の指示書に従って E L I S A (R & D S y s t e m s) によって測定された。結果は、次の式により非誘導群と抗 CD3e に誘導される群の間の差に対して血漿 IL-17A のパーセンテージの減少として計算された: 阻害 = 100 \* [1 - [(x - 平均非誘導) / (平均対照溶媒 - 平均非誘導)]]。各治療に関する IL-17A 阻害は、各治療群 ± S.E.M に関する平均として表され得る。データの統計分析は、適切な場合、一方向 ANOVA の後にダネット多重比較検定を用いて実施された。差は、p 0.05 である場合に有意であるとみなされた。

【0328】

結果:

【0329】

【表 42】

10

20

| 化合物     | 3 mg/kg での IL-17A の阻害 (%) |
|---------|---------------------------|
| H6-17-1 | 67%                       |

【0330】

要約すると、本明細書で開示される化合物は、R O R の活性を少なくとも調節することが見出された。本明細書で開示される化合物は活性であり、例えば、500 < nM 及び < 100 nM などの Gal4 < 100 nM を有する。さらに、性質の比較試験において、それらは、以前に記載された高い効力のある化合物と比較して、LogP 及び / 又は LogD の減少によって明らかにされる向上した親油性を示しており、例えば、表 4a ~ c を参照されたい。これらの表において、全ての数 (Gal4 活性を除く) が計算された; 方法は、列の見出しにおいて示される。

30

【0331】

【表 43】

30

表 4a:

| 実施例                  | ROR $\gamma$ Gal4 アッセイ                 | 化合物の数           | ALogP Canvas <sup>1</sup> | LipE Canvas <sup>1</sup> |
|----------------------|--|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| 本明細書で開示される化合物        | IC <sub>50</sub> < 100 nM              | 24              | 3.09                      | 4.39                     |
| (特許文献 2)において開示される化合物 | IC <sub>50</sub> < 100 nM <sup>1</sup> | 18 <sup>2</sup> | 4.62                      | 2.94                     |

40

【0332】

【表44】

表4b:

| 実施例                 | ROR $\gamma$ Gal4<br>アッセイ              | 化合物の数           | ALogP<br>Canvas <sup>1</sup> | LipE<br>Canvas <sup>1</sup> |
|---------------------|--|-----------------|------------------------------|-----------------------------|
| 本明細書で開示される化合物       | IC <sub>50</sub> < 500 nM              | 39              | 3.03                         | 4.14                        |
| (特許文献2)において開示される化合物 | IC <sub>50</sub> < 500 nM <sup>1</sup> | 21 <sup>3</sup> | 4.81                         | 2.67                        |

10

【0333】

【表45】

表4c:

| 実施例                 | ROR $\gamma$ Gal4<br>アッセイ(0.1<br>及び/又は 1uM で<br>の%阻害に基づく) | 化合物の数            | ALogP<br>Canvas <sup>1</sup> |
|---------------------|---|------------------|------------------------------|
| (特許文献2)において開示される化合物 | IC <sub>50</sub> < 100 nM                                 | 113 <sup>4</sup> | 4.58                         |
| (特許文献2)において開示される化合物 | IC <sub>50</sub> < 500 nM <sup>1</sup>                    | 125 <sup>5</sup> | 4.67                         |

20

<sup>1</sup> “化合物の数”に基づく平均値<sup>2</sup> (特許文献2)において開示される実施例 81、190、197、204、224、229、230、231、232、236、237、241、258、266、287、288、293、及び 327 の Gal4<sup>3</sup> (特許文献2)において開示される実施例 81、190、197、204、224、229、230、231、232、236、237、241、246、258、266、267、285、287、288、293 及び 327 の Gal4<sup>4</sup> <100 範囲における(特許文献2)で開示される実施例:17、43、62、72、74、81,89,94、95、111、113、115、119、128、129、131、139、140、148、159、161、164、165、166、167、168、169、182、183、185、186、188、189、190、191、192、197、198、199、200、201、202,203,204、205、206、207、208、209、210、211、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237,238、239、240、241、242、243、244、247、248、253、254、255、257、258、259、260、261、262、263、264、266、273、274、279、287、288、293、295、299、301、302、303、304、305、306、307、308、313、316、320、322、323、324、及び 327 の Gal4

30

<sup>5</sup> <sup>4</sup> に加えて、<500 範囲における(特許文献2)で開示される実施例:30、51、52、68、91、97、98、114、246、245、267 及び 285 の Gal4

40

【0334】

表4a及びbにおける比較を作成するために使用されるROR $\gamma$  Gal4データは、列挙された化合物に関する作成されたGal4データに基づく((特許文献2)において利用可能ではないデータ)。LipEは、表4a及びbにおいて使用された化合物を除いて、Gal4データが%阻害としてのみ存在したため、表4cには報告されていない。上の表4a～cに関連して、表5及び6は、本開示の化合物と構造的に類似する既知の化合物の間の比較を示し、関連すると考えられる。

【0335】

【表 4 6】

| 構造 | Ex.No           | H6-9-2                            | H6-7-1                            | 実施例 204 <sup>(1)</sup>                                | 実施例 206 <sup>(1)</sup>                                 |
|----|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|--|
|    | Gal4 アッセイ       | IC <sub>50</sub> nM<br>(本明細書の表 3) | IC <sub>50</sub> nM<br>(本明細書の表 3) | IC <sub>50</sub> < 500 nM<br>( <sup>(1)</sup> からの化合物) | IC <sub>50</sub> < 1000 nM<br>( <sup>(1)</sup> からの化合物) |
|    | ALogP<br>Canvas | 3.20                              | 2.10                              | 4.14  | 4.51   |

表5 ALogP 数は、Canvas によって計算される。

【 0 3 3 6 】

【表 4 7】

表 6. ALogP 数は、Canvas によって計算される。

【 0 3 3 7 】

ALogP 及び LipE は、 Schrödinger ソフトウェアスイート (リリース 2019-1) の一部である Canvas を使用して計算される。

〔 0 3 3 8 〕

言及されるとおり、したがって、本明細書で開示される化合物は、RORの向上した調節剤である可能性があり、例えば、ROR受容体のリガンド結合ドメイン(LBD)の疎水性結合部位に対する誘引性の相互作用(例えば、高い結合能)及び上記のとおりの向上した物理化学的特性を有する。

## 【0339】

さらに、本明細書で開示される化合物は、インビボで有用性を有し、且つ結果的に炎症性、代謝性及び自己免疫疾患又はその症状を治療するのに有用であり得ることが見出された。

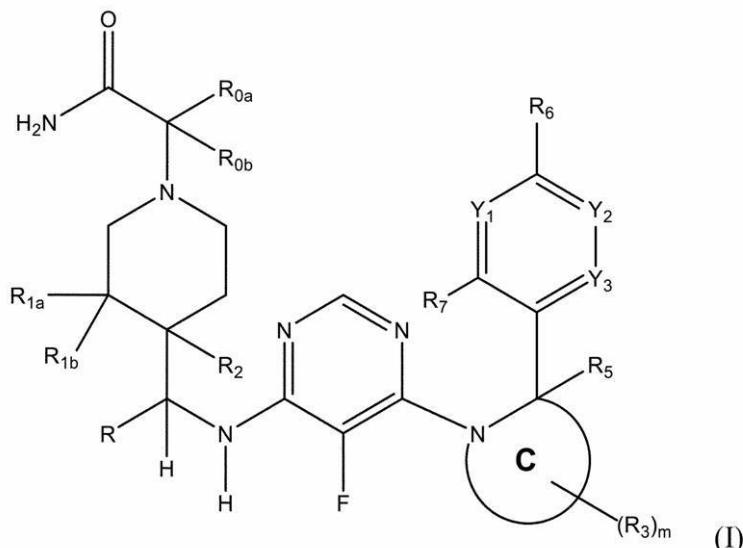
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

10

式(I)による化合物

## 【化1】



20

、その立体異性体、又は前記化合物若しくは立体異性体の薬学的に許容される塩(式中、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びY<sub>3</sub>は、独立して、-N-又は-CR<sub>8</sub>-であり;

30

mは、0、1、及び2から独立して選択され;

30

Rは、水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択され;

30

R<sub>0a</sub>及びR<sub>0b</sub>は独立して、水素、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択され;

40

R<sub>1a</sub>及びR<sub>1b</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群から選択され;

40

R<sub>2</sub>は、水素、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され;

40

環Cは、式Iの化合物においてC環に示される1個のN原子に加えて、N、O及びSから独立して選択される0、1、又は2個のヘテロ原子を含有する3～10員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclic)環系であり;

40

各R<sub>3</sub>は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル；及びC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択され;

50

R<sub>5</sub>は存在しないか、水素又はC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであり;

50

R<sub>6</sub>は、水素、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ヒドロキシハロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>

ハロアルコキシ、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sub>7</sub> は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1～4</sub>ハロアルコキシからなる群から選択され；

各R<sub>8</sub> は、水素、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1～4</sub>ハロアルコキシからなる群から独立して選択され；且つ

R<sub>7</sub> が水素であり、且つ存在する各R<sub>8</sub> が水素である場合は常に、R<sub>6</sub> は、-CN、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシハロアルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>1～4</sub>ハロアルコキシ、及び置換又は非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；且つ

置換される場合、ヘテロアリールは、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル、C<sub>2～4</sub>アルキニル、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>ハロアルキル、C<sub>1～4</sub>ハロアルコキシ及びC<sub>1～6</sub>ヒドロキシハロアルキルからなる群から独立して選択される1～3個の基で置換される)。 10

(項目2)

Rが、水素である、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目3)

R<sub>0a</sub> が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、及び-CHF<sub>2</sub> 20 からなる群から選択され；且つR<sub>0b</sub> が、水素、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1～4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される、項目1又は2に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目4)

R<sub>0a</sub> が、水素、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択され、且つR<sub>0b</sub> が水素である、項目1又は2に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目5)

R<sub>0a</sub> が、水素である、項目4に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目6)

R<sub>1a</sub>、R<sub>1b</sub> 及びR<sub>2</sub> の少なくとも1つが、水素ではない、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 30

(項目7)

R<sub>1a</sub> が、ヒドロキシル、フルオロ、及び-CF<sub>3</sub> からなる群から選択され；且つR<sub>1b</sub> が、水素、フルオロ、及びメチ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、立体異性体、又は塩。

(項目8)

R<sub>1a</sub> が、水素又はフルオロである、項目1～7のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目9)

R<sub>1a</sub> が、ヒドロキシルである、項目1～8のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。 40

(項目10)

R<sub>1b</sub> が、水素である、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目11)

R<sub>2</sub> が、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH及び-C(=O)O-C<sub>1～2</sub>アルキルからなる群から選択される、項目1～10のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目12)

R<sub>2</sub> が、水素、フルオロ、ヒドロキシル、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、及び-C(=O)OCH<sub>3</sub> からなる群から選択される、項目1～11のいずれか一項に記載の化合物、立体異 50

性体、又は塩。

(項目13)

$R_2$  が、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択される、項目1～12のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目14)

$R_2$  が、ヒドロキシルである、項目1～13のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目15)

環Cが、4員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、5員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)、又は6員ヘテロアリシクリル(heteroalicyclyl)である、項目1～14のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

10

(項目16)

環Cが、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル及び3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルからなる群から選択される、項目1～15のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目17)

環Cが、モルホリニル又はピロリジニルである、項目1～16のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

20

(項目18)

$m$ が、0である、項目1～17のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目19)

各 $R_3$ が独立して、ハロゲン又はメチルであり、且つ $m$ が、1又は2である、項目1～17のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目20)

環Cが、モルホリニルである、項目1～19のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目21)

$R_5$ が、水素である、項目1～20のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

30

(項目22)

$R_6$ が、水素、ハロゲン、 $C_{1～4}$ ハロアルキル、 $C_{1～4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1～4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1～4}$ ヒドロキシハロアルキル、及び置換又は非置換5員ヘテロアリールからなる群から選択される、項目1～21のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目23)

$R_6$ が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3F_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、及び5員ヘテロアリール、並びに1又は2個のメチルで置換された5員ヘテロアリールからなる群から選択される、項目1～22のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

40

(項目24)

$R_6$ が、 $-CF_3$ である、項目1～23のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目25)

$R_7$ が、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 及び $-OCF_3$ からなる群から選択される、項目1～24のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目26)

$R_7$ が、水素、フルオロ、 $-CF_3$ 及びヒドロキシルからなる群から選択される、項目1～25のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

50

## (項目 27)

$R_7$  が、水素である、項目 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## (項目 28)

$Y_1$ 、 $Y_2$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ -  $CH$  - であるか；又は  $Y_1$  が -  $N$  - であり、且つ  $Y_2$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ -  $CH$  - であるか；又は  $Y_2$  が -  $N$  - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ -  $CH$  - であるか；又は  $Y_3$  が -  $N$  - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_2$  が独立して、それぞれ -  $CH$  - であるか；又は  $Y_3$  が -  $CH$  - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_2$  がそれぞれ -  $N$  - である、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

10

## (項目 29)

$Y_1$  が -  $CH$  - であり、 $Y_2$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ -  $CR_8$  - であり、且つ各  $R_8$  が独立して、水素、メチル、フルオロ、ヒドロキシル及び -  $CF_3$  からなる群から選択される、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## (項目 30)

各  $R_8$  が、水素である、項目 29 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## (項目 31)

$Y_2$  が -  $N$  - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_3$  が独立して、それぞれ -  $CH$  - であるか；又は  $Y_3$  が -  $N$  - であり、且つ  $Y_1$  及び  $Y_2$  が独立して、それぞれ -  $CH$  - である、項目 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

20

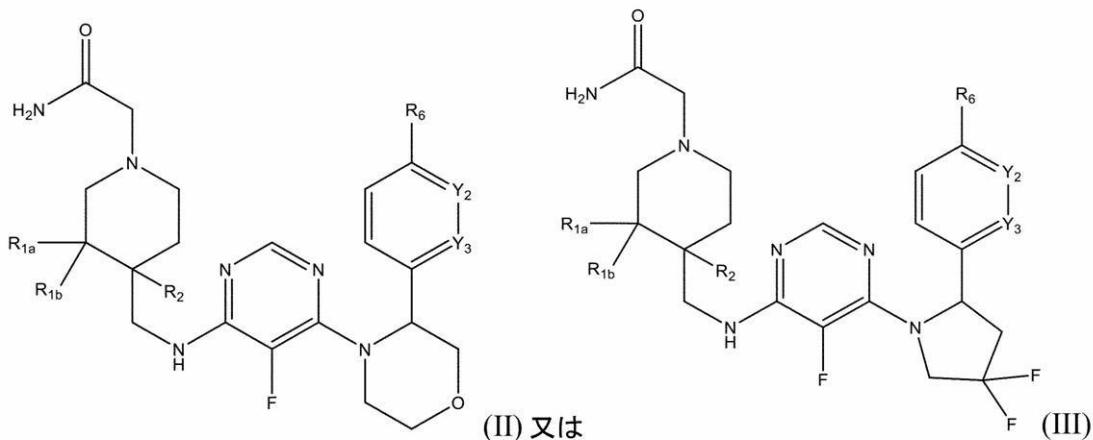
## (項目 32)

$R_6$  が水素であり、 $Y_2$  又は  $Y_3$  の少なくとも 1 つが -  $CR_8$  - であり、且つ  $R_8$  が、 -  $CN$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_{1 ~ 4}$  アルキル、 $C_{1 ~ 4}$  ハロアルキル、 $C_{1 ~ 4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1 ~ 4}$  アルコキシ、及び  $C_{1 ~ 4}$  ハロアルコキシからなる群から選択される、項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## (項目 33)

以下の式

## 【化 2】



30

40

## (式中、

$R_{1a}$  は、フルオロ又はヒドロキシルであり；

$R_{1b}$  は、水素又はフルオロであり；

$R_2$  は、水素又はヒドロキシルであり；

$R_6$  は、-  $CF_3$  であり；且つ

$Y_2$  及び  $Y_3$  は、それぞれ独立して、-  $N$  -、-  $CH$  - 及び -  $CF$  - からなる群から選択される) のうちの 1 つの化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

## (項目 34)

50

Y<sub>2</sub> 及び Y<sub>3</sub> がそれぞれ - C H - であるか、又は Y<sub>2</sub> が - C H - であり、且つ Y<sub>3</sub> が - C F - である、項目 3 3 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目 3 5)

R<sub>1a</sub> がヒドロキシルであり、且つ R<sub>1b</sub> が水素である、項目 3 3 又は 3 4 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目 3 6)

R<sub>1a</sub> がフルオロであり、且つ R<sub>1b</sub> が水素又はフルオロである、項目 3 3 又は 3 4 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目 3 7)

R が、水素であり；

R<sub>0a</sub> 及び R<sub>0b</sub> が独立して、水素又はメチルであり；

R<sub>1a</sub> が、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され；

R<sub>1b</sub> が、水素又はフルオロであり；

R<sub>2</sub> が、水素、フルオロ及びヒドロキシルからなる群から選択され；

環 C が、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]

ヘキサニル及び 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニルからなる群から選択され；

m が、0、1 及び 2 からなる群から選択され；

R<sub>3</sub> が、水素、フルオロ及びメチルからなる群から選択され；

R<sub>5</sub> が、存在しないか又は水素であり；

R<sub>6</sub> が、水素、- C F<sub>3</sub>、- O C F<sub>3</sub> 及び - C 1 からなる群から選択され；

R<sub>7</sub> が、水素又はフルオロであり；

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 及び Y<sub>3</sub> がそれぞれ、- C H - であるか；又は

Y<sub>1</sub> が - C H - であり、Y<sub>2</sub> が - C H - であり、且つ Y<sub>3</sub> が - C ( O H ) - であるか；又は

Y<sub>1</sub> が - C H - であり、Y<sub>2</sub> が - N - であり、且つ Y<sub>3</sub> が - C H - であるか；又は

Y<sub>1</sub> が - C H - であり、Y<sub>2</sub> が - C ( C F<sub>3</sub> ) - であり、且つ Y<sub>3</sub> が - C H - であるか；又は

Y<sub>1</sub> が - C H - であり、Y<sub>2</sub> が - N - であり、且つ Y<sub>3</sub> が - C H - である、項目 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目 3 8)

2 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 5 - トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロパンアミド、

( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパンアミド、

( S ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

( S ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3

10

20

30

40

50

- ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4R\*) - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリ  
フルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3  
 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 ((S) - 2 - (4 - フルオロ - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - (トリフルオ  
ロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル)  
ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4R\*) - 3 - フルオロ - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4S\*) - 3 - フルオロ - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4R\*) - 3 - フルオロ - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) モルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 (R) - 2 - (4 - (((6 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)  
フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフル  
オロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4R\*) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3RS,4RS) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4R\*) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3R\*,4R\*) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 2 - ((3RS,4RS) - 4 - (((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) アセトアミド、  
 r e 1 - 2 - ((3R,4R) - 4 - (((5 - フルオロ - 6 - ((3S,5R) - 3 - (50

メチル - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r e 1 - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 3 R , 5 S ) - 3 - メチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 ( R ) - 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 2 R , 4 R ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R S , 4 R S ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( 1 S \* , 5 R \* ) - 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 r a c - 2 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、  
 2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - フルオ

10

20

30

40

50

口 - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - ((3R\*, 4R\*) - 3 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - ((3R\*, 4R\*) - 3 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - ((3R\*, 4R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((S) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - ((R\*) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - ((R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、及び  
 2 - ((R\*) - 4 - ((6 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)アセトアミド  
 からなる群から選択される、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。  
 (項目39)

2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)プロパンアミド、  
 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド、  
 2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)アセトアミド、  
 2 - (4 - フルオロ - 4 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル

10

20

40

50



2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 4 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アゼチジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、及び

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

( 項目 4 0 )

10

20

30

40

50

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) -  
3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メ  
チル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( ( S ) - 3 - ( 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( ( R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル )  
アミノ ) メチル ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 10

2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル )  
アミノ ) メチル ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 及び  
2 - ( ( 3 R \* , 4 R \* ) - 4 - ( ( ( 6 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル )  
アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

( 項目 4 1 )

2 - ( 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル )  
モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1  
- イル ) アセトアミド、

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロ  
メチル ) フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン -  
1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( 5 - フルオロ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) モルホリノ ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル  
) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニ  
ル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) -  
3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニ  
ル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) -  
3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド、 及び

2 - ( 4 - ( ( ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニ  
ル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) メチル ) -  
3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

( 項目 4 2 )

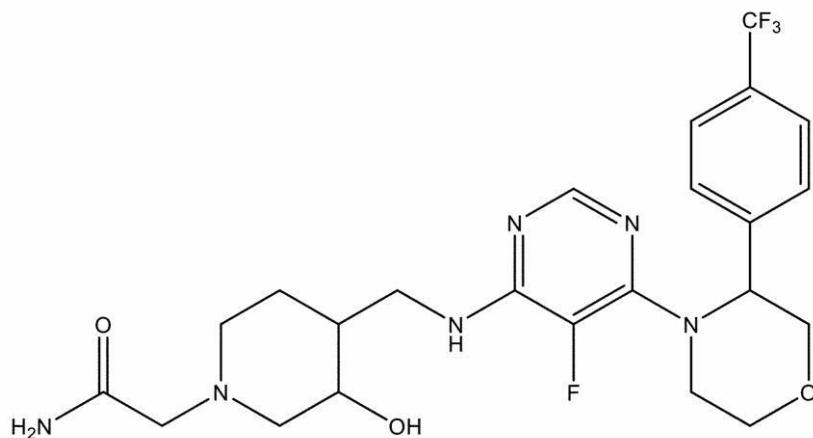
20

20

30

40

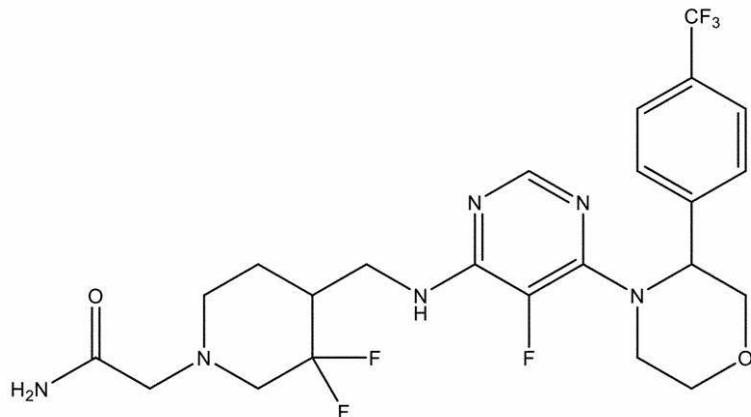
【化3】



の構造を有する、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目43)

【化4】

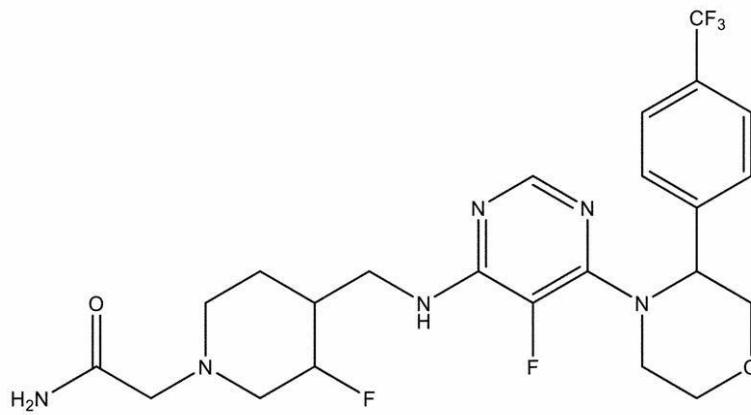


の構造を有する、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目44)

30

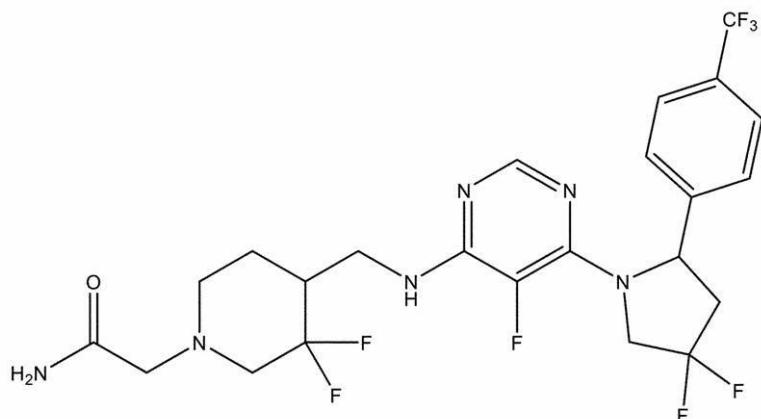
【化5】



の構造を有する、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目45)

【化6】

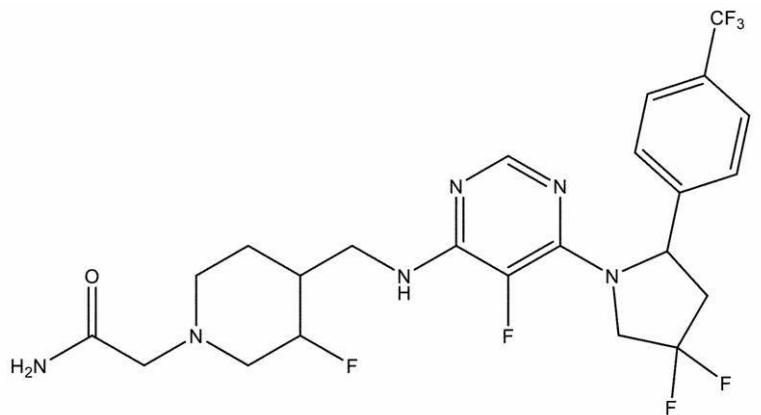


10

の構造を有する、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目46)

【化7】



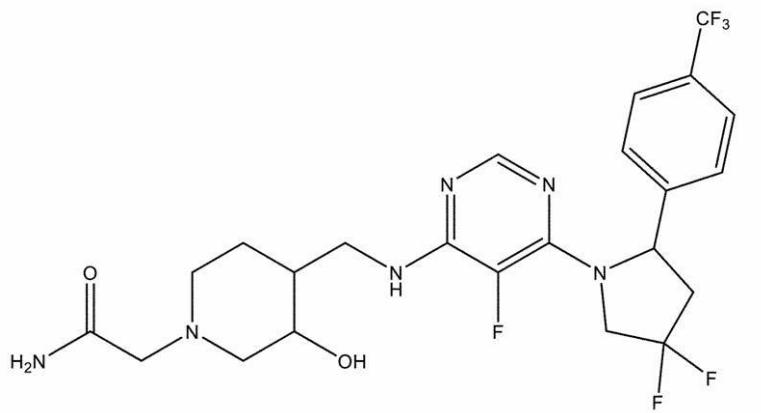
20

の構造を有する、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目47)

【化8】

30



40

の構造を有する、項目1に記載の化合物、立体異性体、又は塩。

(項目48)

項目1～47のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、又は塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目49)

医薬としての使用のための、項目1～47のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、若しくは塩又は項目48に記載の医薬組成物。

(項目50)

炎症性、代謝性、腫瘍又は自己免疫疾患の治療及び/又は予防における使用のための、

50

項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体、若しくは塩又は項目 4 8 に記載の医薬組成物。

(項目 5 1)

炎症性、代謝性、腫瘍又は自己免疫疾患に罹患している対象において炎症性、代謝性、腫瘍又は自己免疫疾患を治療し且つ又は予防する方法であって、前記対象に治療有効量の項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物、立体異性体又は項目 4 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

(項目 5 2)

前記疾患が、喘息、挫瘍、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支炎、アテローム性動脈硬化症、ヘルコバクター・ピロリ感染症、アレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びぶどう膜炎、スブルー及び食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、囊胞性線維症、肺移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、脂肪症、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、エリテマトーデス、橋本病、臍臓炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼性疾患、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患 (IBD)、炎症性腸症候群 (IBS)、シェーグレン症候群、視神経炎、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、グレーブス病、強膜炎、肥満、肥満に誘導されるインスリン抵抗性、II型糖尿病、及び癌からなる群から選択される、項目 5 0 に記載の使用又は項目 5 1 に記載の方法のための化合物、立体異性体、若しくは塩又は組成物。

10

20

20

(項目 5 3)

前記疾患が、挫瘍、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、魚鱗癬、水疱症、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎、大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患 (IBD) 及びエリテマトーデスからなる群から選択される、項目 5 0 に記載の使用又は項目 5 1 に記載の方法のための化合物、立体異性体、若しくは塩又は組成物。

(項目 5 4)

(i) 項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物、立体異性体、又は塩並びに (ii)

30

a) コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン又はベータ-メタゾン；

b) 免疫抑制剤、例えば、シクロスボリン、タクロリムスメトトレキセート、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸、スルファサラジン、6-チオグアニン又はアザチオプリン；

c) フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル；

d) ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) 阻害剤、例えば、レフルノミド；

e) レチノイド、例えば、アシトレチン又はイソトレチノイン；

f) 抗炎症薬、例えば、アブレミラスト、クリサボロール、セレコキシブ、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アスピリン又はナプロキセン；

g) JAK 阻害剤、例えば、トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ、ルキソリチニブ又はデルゴシチニブ；

40

h) 抗生物質、例えば、ゲンタマイシン；

i) 抗癌剤、例えば、レナリドミド、ポマリドミド、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ダラツムマブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、ベンダムスチン又はベントクラスト (ventoclast)；

j) T 細胞遮断薬、例えば、アレファセプト又はエファリズマブ；

k) 腫瘍壊死因子 - アルファ (TNF - アルファ) 遮断薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル；

l) インターロイキン 12 / 23 遮断薬、例えば、ウステキヌマブ；

m) IL - 23 遮断薬、例えば、リサンキズマブ、グセルクマブ又はチルドラキズマブ；

50

- n ) 抗 I L 4 / I L 1 3 アンタゴニスト、例えば、デュピルマブ、レブリキズマブ又はトラロキヌマブ；
- o ) I L - 1 遮断薬、例えば、カナキヌマブ；
- p ) I L - アルファ遮断薬、例えば、ベルメキマブ；
- q ) C D 6 遮断薬、例えば、イトリズマブ；
- r ) I L - 3 6 遮断薬、例えば、B I - 6 5 5 1 3 0 又はビメキズマブ；
- s ) I L - 6 アンタゴニスト、例えば、トリリズマブ；
- t ) カルシニュリン阻害剤、例えば、ピメクロリムス、タクロリムス又はシクロスボリン；
- u ) 光線療法、例えば、ソラレン、メトキシソラレン又は 5 - メトキシソラレン + U V A ( P U V A ) 又は U V B による治療（タールを伴うか又は伴わない）；
- v ) コルチコステロイド及びビタミンD誘導体の固定された組合せ；
- w ) コルチコステロイド及びレチノイドの固定された組合せ；
- x ) コルチコステロイドテープ；並びに
- y ) B M S 9 8 6 1 6 5 、 P F - 0 6 7 0 0 8 4 1 、 P F - 0 6 8 2 6 6 4 7 、 ピクリデノソン、テビラミドフル酸エステル、L Y C - 3 0 9 3 7 、 L E O - 3 2 7 3 1 、 B I - 7 3 0 3 5 7 、 P R C L - 0 2 、 L N P - 1 9 5 5 、 G S K - 2 9 8 2 7 7 2 、 C B P - 3 0 7 、 K D - 0 2 5 、 M P - 1 0 3 2 、 ペテシカチブ、J T E - 4 5 1 、 H e m a y - 0 0 5 、 S M - 0 4 7 5 5 、 E D P - 1 8 1 5 、 B I - 7 3 0 4 6 0 、 S F A - 0 0 2 E R 、 J N J - 3 5 3 4 、 S A R - 4 4 1 1 6 9 、 B O S - 1 7 2 7 6 7 、 S C D - 0 4 4 、 A B B V - 1 5 7 、 B A Y - 1 8 3 4 8 4 5 、 A U R - 1 0 1 、 R - 8 3 5 、 P B F - 1 6 5 0 、 R T A - 1 7 0 1 、 A Z D - 0 2 8 4 、 ミリキズマブ、C D 2 0 アンタゴニスト、サリチル酸、コールタール、M i c a l - 1 、 D U R - 9 2 8 、 A M - 0 0 1 、 B M X - 0 1 0 、 T A - 1 0 2 、 S N A - 1 2 5 、 ブレポシチニブトシリ酸塩、ペグカントラチニブ、E S R - 1 1 4 、 N P - 0 0 0 8 8 8 、 S M - 0 4 7 5 5 、 B O S - 4 7 5 、 S B - 4 1 4 、 L E O - 1 3 4 3 1 0 、 C B S - 3 5 9 5 、 P F - 0 6 7 6 3 8 0 9 、 X C U R - 1 7 又は B T X - 1 3 0 8 から選択される薬剤からなる群から選択される 1 つ以上の追加の活性成分を含む組合せ製品。

10

20

30

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.    | F I       | テーマコード(参考)   |
|-----------------|-----------|--|
| A 6 1 P 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P 35/00  |
| A 6 1 P 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P 37/06  |
| A 6 1 P 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P 11/06  |
| A 6 1 P 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 1   |
| A 6 1 P 31/04   | (2006.01) | A 6 1 P 31/04  |
| A 6 1 P 37/08   | (2006.01) | A 6 1 P 37/08  |
| A 6 1 P 11/02   | (2006.01) | A 6 1 P 11/02  |
| A 6 1 P 27/14   | (2006.01) | A 6 1 P 27/14  |
| A 6 1 P 1/12    | (2006.01) | A 6 1 P 1/12   |
| A 6 1 P 17/00   | (2006.01) | A 6 1 P 17/00  |
| A 6 1 P 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 0 5  |
| A 6 1 P 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P 25/00  |
| A 6 1 P 19/08   | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 1 0 1  |
| A 6 1 P 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P 19/02  |
| A 6 1 P 3/06    | (2006.01) | A 6 1 P 19/08  |
| A 6 1 P 1/16    | (2006.01) | A 6 1 P 17/06  |
| A 6 1 P 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P 3/06   |
| A 6 1 P 5/14    | (2006.01) | A 6 1 P 1/16   |
| A 6 1 P 1/18    | (2006.01) | A 6 1 P 37/02  |
| A 6 1 P 3/10    | (2006.01) | A 6 1 P 5/14   |
| A 6 1 P 27/02   | (2006.01) | A 6 1 P 1/18   |
| A 6 1 P 1/04    | (2006.01) | A 6 1 P 3/10   |
| A 6 1 P 25/02   | (2006.01) | A 6 1 P 27/02  |
| A 6 1 P 21/04   | (2006.01) | A 6 1 P 1/04   |
| A 6 1 P 3/04    | (2006.01) | A 6 1 P 25/02 1 0 1  |
| A 6 1 P 17/10   | (2006.01) | A 6 1 P 21/04  |
| A 6 1 P 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P 3/04   |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 P 17/10  |
| A 6 1 K 31/506  | (2006.01) | A 6 1 P 11/00  |
| C 0 7 D 413/14  | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377<br>A 6 1 K 31/506<br>C 0 7 D 413/14 C S P<br>A 6 1 P 43/00 1 1 1 |

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 サネ シュレーダー グラド

デンマーク デーコー - 2100 コペンハーゲン, レンネギャーゼ 8

(72)発明者 イアン サルバリー

デンマーク デーコー - 2100 コペンハーゲン, レンネギャーゼ 8

(72)発明者 アレクス ホー ゴリアエフ

デンマーク デーコー - 2100 コペンハーゲン, レンネギャーゼ 8

(72)発明者 トマス フランク

デンマーク デーコー - 2100 コペンハーゲン, レンネギャーゼ 8

(72)発明者 セーレン イエンスピュー ニルスン

デンマーク デーコー - 2100 コペンハーゲン, レンネギャーゼ 8

(72)発明者 ルイージ ピエロ スタシ

デンマーク デーコー - 2100 コペンハーゲン , レンネギャーゼ 8

F ターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 CC29 CC54 DD02 DD03 DD08 DD12

DD29 EE01

4C084 AA19 NA05 ZA021 ZA211 ZA331 ZA341 ZA451 ZA591 ZA661 ZA701

ZA731 ZA751 ZA891 ZA941 ZA961 ZB051 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151

ZB211 ZB261 ZB351 ZC061 ZC211 ZC331 ZC351 ZC411 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC73 GA07 GA08 GA09 GA16 MA01

MA02 MA04 ZA02 ZA21 ZA33 ZA34 ZA45 ZA59 ZA66 ZA70

ZA73 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15

ZB21 ZB26 ZB35 ZC06 ZC21 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75