

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7522943号
(P7522943)

(45)発行日 令和6年7月25日(2024.7.25)

(24)登録日 令和6年7月17日(2024.7.17)

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 D 241/08 (2006.01)	C 0 7 D	241/08	C S P
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	

請求項の数 8 (全158頁)

(21)出願番号	特願2023-567928(P2023-567928)	(73)特許権者	522242018 メルク・シャープ・アンド・ドーム・エルエルシー アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07065, ラーウェイ, イーストリンカーン アベニュー 126 ピーオーボックス 2000
(86)(22)出願日	令和4年5月5日(2022.5.5)	(74)代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(65)公表番号	特表2024-515895(P2024-515895A)	(74)代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(43)公表日	令和6年4月10日(2024.4.10)	(74)代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(86)国際出願番号	PCT/US2022/027763	(74)代理人	100129713 弁理士 重森 一輝
(87)国際公開番号	WO2022/235859		
(87)国際公開日	令和4年11月10日(2022.11.10)		
審査請求日	令和5年12月27日(2023.12.27)		
(31)優先権主張番号	63/185,637		
(32)優先日	令和3年5月7日(2021.5.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/286,691		
(32)優先日	令和3年12月7日(2021.12.7)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 Nav 1 . 8 阻害薬としてのシクロアルキル 3 - オキシピペラジンカルボキサミド類及びシクロヘテロアルキル 3 - オキシピペラジンカルボキサミド類

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

化合物 (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

化合物 (S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

化合物 N - ((R) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

化合物 N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

化合物 (2 R) - N - ((S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

化合物 (2 R) - N - ((R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8】

化合物 (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 S , 6 S) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

電位依存性ナトリウムチャンネル (VGSC) は、興奮性細胞へのナトリウムイオンの選択的流入に介在し、活動電位の開始と伝播において中心的な役割を果たす (Yu et al. , Genome Biology 4 : 207 (2003)) 。電位依存性ナトリウムチャンネルは、活動電位の開始と伝播において中心的な役割を果たす中枢神経系及び末梢神経系に遍在しており、並びに、活動電位が細胞収縮を引き起こす骨格筋及び心筋にも遍在している (Goldin et al. , Ann N Y Acad Sci . 1999 Apr 30 ; 868 : 38 - 50) 。VGSC の機能又はそれらの発現における変質は、正常な細胞の興奮性に大きな影響を及ぼし得る (「 Huang et al. , J Neurosci . 2013 Aug 28 ; 33 (35) : 14087 - 97 」 、 「 Emery et al. , J Neurosci . 2015 May 20 ; 35 (20) : 7674 - 81 」 、 「 Kist et al. , PLoS One . 2016 Sep 6 ; 11 (9) : e0161789 」 、及び、 「 Schreiber et al. , World J Diabetes . 2015 Apr 15 ; 6 (3) : 432 - 44 」) 。

20

【0002】

電位依存性ナトリウムチャンネルは、イオン伝導性の水性細孔を形成する1つのサブユニットと、チャンネルゲーティングの動力学及び電位依存性を変更する少なくとも1つのサブユニットによって特徴付けられる多量体複合体である。SNS、PN3又はNav1.8としても知られているNav1.8を包含する9つの異なるサブユニットが哺乳類の電位依存性ナトリウムチャンネルにおいて確認され、そして、特徴付けられている (Goldin et al. , Neuron . 2000 Nov ; 28 (2) : 365 - 8) 。

30

40

【0003】

ナトリウムチャンネルの発現は、組織特異的であり得る。Nav1.8電位依存性ナトリウムイオンチャンネルは、末梢 (例えば、皮膚、筋肉及び関節) から脊髄を介して中枢神経系に情報を伝達することに関与している感覚ニューロンで主に発現される。末梢侵害受容器を活性化する有害刺激 (熱的、機械的、及び、化学的) によって引き起こされる活動電位の開始及び伝播にはナトリウムチャンネル活性が必要であるので、ナトリウムチャンネルはこのプロセスに不可欠である (Catterall et al. , Nat Chem Biol . 2017 Apr 13 ; 13 (5) : 455 - 463) 。細胞表面でのVGSCタンパク質レベルにおける増大又はVGSCチャンネルの活性における変化

50

は、片頭痛、虚血後の神経変性、癲癇並びに慢性の神経障害性及び炎症性の疼痛状態などの疾患状態を引き起こし得る。Nav1.7、Nav1.8及びNav1.9における機能突然変異の獲得は、患者が外部刺激の非存在下で自発的な痛みを経験するさまざまな疼痛症候群において顕在化する(「Bennett et al., Lancet Neurol. 2014 Jun; 13(6): 587-99」、「Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28; 33(35): 14087-97」、「Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11(9): e0161789」、「Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20; 35(20): 7674-81」、及び、「Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3): 432-44」)。

10

【0004】

Nav1.8電位依存性ナトリウムイオンチャンネルは、神経障害性疼痛、慢性の痒み及び炎症性疼痛知覚を包含するさまざまな疾患において役割を果たすと考えられている(「Belkouch et al., J Neuroinflammation. 2014 Mar 7; 11: 45」、「Coward et al., Pain. 2000 Mar; 85(1-2): 41-50」、「Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11; 467(2-3): 249-52」、「Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec; 64(6): 644-53」、「Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May; 172(10): 2654-70」、「Liu et al., Neuron. 2010 Nov 4; 68(3): 543-56」、及び、「Zhao et al., J Clin Invest. 2013」)。

20

【0005】

電位依存性ナトリウムイオンチャンネルの大部分は、さまざまなサブタイプ間で保存されており、従って、サブタイプ選択性を示さない治療薬を使用した場合、深刻な副作用を生じる可能性がある。従って、侵害受容、咳又は痒み障害の対処において使用するのに適している治療薬は、それらの作用における特異性を必要とし、例えば、Nav1.5ナトリウムイオンチャンネルに対する作用(これは、心臓機能の調節に重要であると考えられている)とNav1.8ナトリウムイオンチャンネルに対する作用(これは、炎症性侵害受容又は痒み及び機能不全に陥った及び/若しくは上方制御されたNav1.8ナトリウムイオンチャンネルに起因する障害において重要であると考えられている)の間を識別することを必要とする。

30

【0006】

従って、Nav1.8電位依存性ナトリウムイオンチャンネル活性の阻害剤は、Nav1.8受容体が関与する疾患、障害及び状態、並びに/又は、特に、Nav1.8電位依存性ナトリウムイオンチャンネルの機能不全に起因する疾患、障害及び状態を、治療又は予防するのに有用であり得ると考えられており(Han et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014 May; 85(5): 499-505)、そのような疾患、障害及び状態としては、限定するものではないが、片頭痛、虚血後の神経変性、癲癇、炎症性疼痛、自発痛、急性痛、術前疼痛、周術期疼痛、術後疼痛、神経障害性疼痛、慢性痒み及び痒み障害などがある。

40

【0007】

Nav1.8ナトリウムイオンチャンネルに対する選択的活性を有する強力なNav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性阻害剤が依然として必要とされている。結果として、本開示の化合物は、Nav1.8受容体及びNav1.8電位依存性ナトリウムイオンチャンネルが関与する疾患、障害及び状態を治療及び予防するのに有用である。

【0008】

Nav1.8ナトリウムイオンチャンネルの役割については、下記において論じられている:「Bennett et al., Physical Medicine and

50

Rehabilitation Clinics of North America, 2001, 12(2):447-459」、「Meissner et al., Br J Sports Med. 2018 May; 52(10):642-650」、「Legroux-Crespel et al., Neurology. 2016 Feb 2; 86(5):473-83」、及び、「Flaxman et al., Lancet, 380:2163-2196 (2012)」。

【0009】

Nav1.8ナトリウムイオンチャンネルに関連する状態を治療するのに有用な化合物は、下記において開示されている：「ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 650」、「BJP 2015, 172, 2654」、「PNAS 2007, 104, 8520」、「J. Med. Chem. 2008, 51, 407」、「JPET 2008, 324, 1204」、及び、「Neuropharmacology 2010, 59, 201」。

10

【0010】

Nav1.8化合物は、下記においても開示されている：WO2009/049180、WO2009/049181、WO2009/049183、WO2014/120808、WO2014/120815、WO2014/120820、WO2015/010065、及び、WO2015/089361、WO2017/209322、US8,519,137、US9,051,270、US9,108,903、US9,163,042、US9,783,501、WO2020/092667、WO2019/014352、WO2018/213426、US8,629,149、及び、WO2011/026240。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】WO2009/049180

【文献】WO2009/049181

【文献】WO2009/049183

【文献】WO2014/120808

【文献】WO2014/120815

30

【文献】WO2014/120820

【文献】WO2015/010065

【文献】WO2015/089361

【文献】WO2017/209322

【文献】US8,519,137

【文献】US9,051,270

【文献】US9,108,903

【文献】US9,163,042

【文献】US9,783,501

【文献】WO2020/092667

40

【文献】WO2019/014352

【文献】WO2018/213426

【文献】US8,629,149

【文献】WO2011/026240

【非特許文献】

【0012】

【文献】Yu et al., Genome Biology 4:207 (2003)

【文献】Goldin et al., Ann N Y Acad Sci. 1999 Apr 30; 868:38-50

【文献】Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28;

50

- 33 (35):14087-97
【文献】Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20; 35(20):7674-81
【文献】Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6;11(9):e0161789
【文献】Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):432-44
【文献】Goldin et al., Neuron. 2000 Nov; 28(2):365-8
【文献】Catterall et al., Nat Chem Biol. 2017 Apr 13;13(5):455-463 10
【文献】Bennett et al., Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):587-99
【文献】Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28; 33(35):14087-97
【文献】Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6;11(9):e0161789
【文献】Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20; 35(20):7674-81
【文献】Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):432-44 20
【文献】Belkouch et al., J Neuroinflammation. 2014 Mar 7;11:45
【文献】Coward et al., Pain. 2000 Mar;85(1-2):41-50
【文献】Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11;467(2-3):249-52
【文献】Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec;64(6):644-53
【文献】Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May; 172(10):2654-70 30
【文献】Liu et al., Neuron. 2010 Nov 4;68(3):543-56
【文献】Zhao et al., J Clin Invest. 2013
【文献】Han et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014 May;85(5):499-505
【文献】Bennett et al., Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2001, 12(2):447-459
【文献】Meissner et al., Br J Sports Med. 2018 May; 52(10):642-650 40
【文献】Legroux-Crespel et al., Neurology. 2016 Feb 2;86(5):473-83
【文献】Flaxman et al., Lancet, 380:2163-2196 (2012)
【文献】ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 650
【文献】BJP 2015, 172, 2654
【文献】PNAS 2007, 104, 8520
【文献】J. Med. Chem. 2008, 51, 407
【文献】JPET 2008, 324, 1204 50

【文献】Neuropharmacology 2010, 59, 201

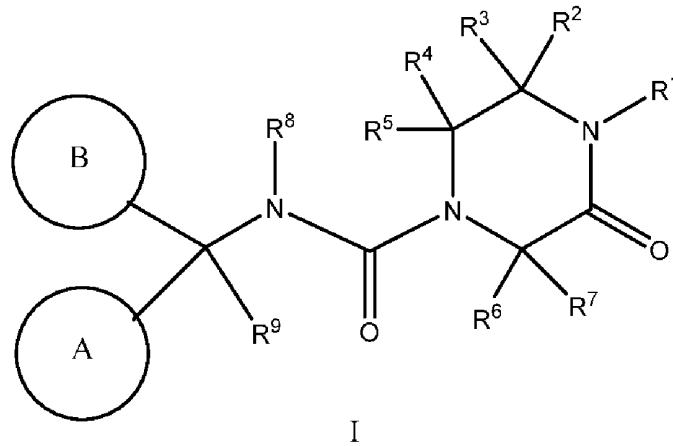
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本開示は、構造式 I :

【化 1】



で表される新規化合物並びにその薬学的に許容される塩、水和物及び溶媒和物に関する。構造式 I で表される化合物及びその実施形態は、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性の阻害剤（又は、 $Na_v 1.8$ 阻害剤）であり、そして、侵害受容、変形性関節症、末梢神経障害、遺伝性肢端紅痛症、多発性硬化症、喘息、痒み、アトピー、アレルギー性又は接触性の皮膚炎、腎不全、胆汁鬱滞、掻痒、急性痒み、慢性痒み、片頭痛、虚血後の神経変性、癲癇、疼痛、炎症性疼痛、自発痛、急性痛、骨折に起因する急性痛、筋骨格損傷、肺炎及び腎臓痛、周術期疼痛、術後疼痛、神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、慢性腰痛、幻肢痛、坐骨神経痛、 2° 又は 3° の火傷に起因する痛み、視神経炎、癌及び化学療法による痛み、慢性骨盤痛、疼痛症候群及び複合性局所疼痛症候群などの、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性が介在する疾患、障害及び状態を治療及び予防するのに有用であり得る。一実施形態では、該状態、疾患又は障害は、疼痛障害、急性疼痛障害又は慢性疼痛障害である。別の実施形態では、該状態、疾患又は障害は、急性疼痛障害である。

【0014】

さらにまた、開示されているのは、構造式 I で表される本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含んでいる医薬組成物である。

【0015】

さらに、開示されているのは、本開示の化合物及び医薬組成物を投与することによる、それを必要とする対象者における $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性の阻害に応答し得る障害、疾患及び状態の治療、管理、予防、緩和、改善、抑制又は制御のための方法である。

【0016】

さらに、開示されているのは、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性の阻害に応答し得る疾患、障害及び状態の治療において有用な薬剤を製造するための、構造式 I で表される化合物の使用である。

【0017】

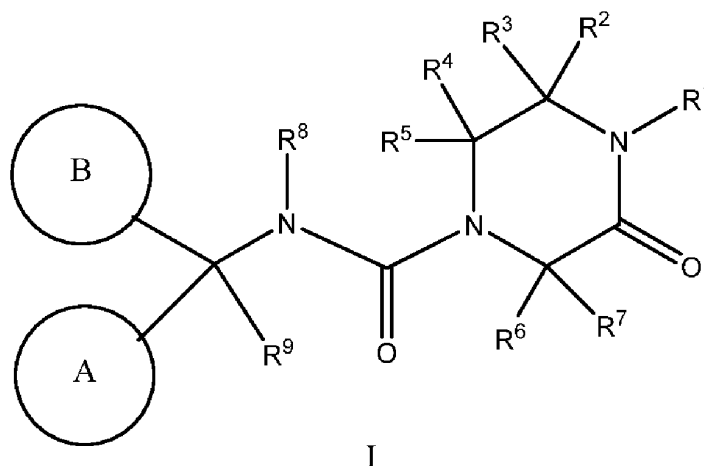
さらにまた、開示されているのは、該疾患、障害及び状態を治療するのに有用であり得る治療有効量の別の薬剤と組み合わせて本開示の化合物を投与することによる、これらの疾患、障害及び状態の治療又は予防である。さらに、記載されているのは、本発明の化合物を調製する方法である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

提供されているのは、構造式 I :

【化 2】



10

〔式中、

AとBのうち的一方は、

- (1) アリール、及び、
- (2) ヘテロアリール

からなる群から独立して選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、R^aから選択される1～5の置換基で置換されており、及び、

AとBのうちのもう一方は、

- (1) C₃-1₂シクロアルキル、
- (2) C₂-1₁シクロヘテロアルキル、
- (3) -C₁-6アルキル-C₃-1₂シクロアルキル、
- (4) -C₁-6アルキル-C₂-1₁シクロヘテロアルキル、
- (5) -C₁-6アルキル-O-C₃-1₂シクロアルキル、及び、
- (6) -C₁-6アルキル-O-C₂-1₁シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^bから選択される1～6の置換基で置換されており；

R¹は、

- (1) 水素、
- (2) -C₁-6アルキル、
- (3) -C₂-6アルケニル、
- (4) -C₂-6アルキニル、
- (5) -C₃-6シクロアルキル、
- (6) -C₂-6シクロヘテロアルキル、
- (7) -C₁-6アルキル-O-C₁-6アルキル-
- (8) -(CH₂)_tC(O)R^j、
- (9) -(CH₂)_tC(O)NR^eR^j、
- (10) -(CH₂)_nNR^eC(O)R^j、
- (11) -(CH₂)_nNR^eC(O)OR^j、
- (12) -(CH₂)_nNR^eC(O)N(R^e)₂、
- (13) -(CH₂)_nNR^eC(O)NR^eR^j、
- (14) -(CH₂)_nNR^eS(O)_mR^j、

20

30

40

50

- (15) - $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (16) - $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{NR}^e \text{R}^j$ 、及び、
 (17) - $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^e \text{R}^j$

からなる群から選択され、

ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R^2 は、

- (1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C_{1-6} アルキル、
 (4) - C_{2-6} アルケニル、
 (5) - C_{2-6} アルキニル、
 (6) - C_{3-6} シクロアルキル、
 (7) - C_{2-6} シクロヘテロアルキル、
 (8) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル - 、
 (9) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (10) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (11) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (12) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{OR}^j$ 、
 (13) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (14) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (15) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{R}^j$ 、
 (16) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (17) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{NR}^e \text{R}^j$ 、及び、
 (18) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{R}^j$

からなる群から選択され、

ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており、

ここで、 R^2 と R^3 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-\text{C}_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができ、及び、

ここで、 R^2 と R^4 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-\text{C}_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができ；

R^3 は、

- (1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C_{1-6} アルキル、
 (4) - C_{2-6} アルケニル、
 (5) - C_{2-6} アルキニル、
 (6) - C_{3-6} シクロアルキル、
 (7) - C_{2-6} シクロヘテロアルキル、
 (8) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル - 、
 (9) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (10) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (11) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (12) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{OR}^j$ 、
 (13) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (14) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (15) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{R}^j$ 、

- (16) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (17) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{NR}^e \text{R}^j$ 、及び、
 (18) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{R}^j$

からなる群から選択され、

ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R^4 は、

- (1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C_{1-6} アルキル、
 (4) - C_{2-6} アルケニル、
 (5) - C_{2-6} アルキニル、
 (6) - C_{3-6} シクロアルキル、
 (7) - C_{2-6} シクロヘテロアルキル、
 (8) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル -、
 (9) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (10) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (11) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (12) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{OR}^j$ 、
 (13) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (14) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (15) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{R}^j$ 、
 (16) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (17) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{NR}^e \text{R}^j$ 、及び、
 (18) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{R}^j$

からなる群から選択され、

ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており、及び、

ここで、 R^4 と R^5 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-\text{C}_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができ；

R^5 は、

- (1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C_{1-6} アルキル、
 (4) - C_{2-6} アルケニル、
 (5) - C_{2-6} アルキニル、
 (6) - C_{3-6} シクロアルキル、
 (7) - C_{2-6} シクロヘテロアルキル、
 (8) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル -、
 (9) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (10) - $(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (11) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{R}^j$ 、
 (12) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{OR}^j$ 、
 (13) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (14) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{C}(\text{O}) \text{NR}^e \text{R}^j$ 、
 (15) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{R}^j$ 、
 (16) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (17) - $(\text{CH}_2)_s \text{NR}^e \text{S}(\text{O})_m \text{NR}^e \text{R}^j$ 、及び、

(18) - (CH₂)_sNR^eR^j

からなる群から選択され、

ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されており、及び、

ここで、R⁵とR⁷及びそれらが結合している炭素原子は、4員、5員又は6員の飽和環を形成することができ、

R⁶は、

(1) 水素、

(2) 重水素、

(3) - C₁₋₆アルキル、

(4) - C₂₋₆アルケニル、

(5) - C₂₋₆アルキニル、

(6) - C₃₋₆シクロアルキル、

(7) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(8) - C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキル - 、

(9) - (CH₂)_sC(O)R^j、

(10) - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、

(11) - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、

(12) - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、

(13) - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、

(14) - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、

(15) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、

(16) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、

(17) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j、及び、

(18) - (CH₂)_sNR^eR^j

からなる群から選択され、

ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されており、及び、

ここで、R⁶とR⁷及びそれらが結合している炭素原子は、-C₃₋₅シクロアルキル環を形成することができ、

R⁷は、

(1) 水素、

(2) 重水素、

(3) - C₁₋₆アルキル、

(4) - C₂₋₆アルケニル、

(5) - C₂₋₆アルキニル、

(6) - C₃₋₆シクロアルキル、

(7) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(8) - C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキル - 、

(9) - (CH₂)_sC(O)R^j、

(10) - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、

(11) - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、

(12) - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、

(13) - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、

(14) - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、

(15) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、

(16) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、

(17) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j、及び、

(18) - (CH₂)_sNR^eR^j

10

20

30

40

50

(18) - (CH₂)_sNR^eR^j

からなる群から選択され、

ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されており；

R⁸は、

(1) 水素、

(2) - C₁₋₆アルキル、

(3) - C₃₋₆シクロアルキル、及び、

(4) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル

10

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されており；

R⁹は、

(1) 水素、

(2) - C₁₋₆アルキル、

(3) - C₂₋₆アルケニル、及び、

(4) - C₂₋₆アルキニル

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されており；

20

各R^aは、

(1) CN、

(2) オキソ、

(3) ハロゲン、

(4) - S(O)₂C₁₋₆アルキル、

(5) - C₁₋₆アルキル、

(6) - C₂₋₆アルケニル、

(7) - C₂₋₆アルキニル、

(8) - C₃₋₆シクロアルキル、

(9) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(10) アリール、

(11) ヘテロアリール、

(12) - C₁₋₆アルキル - アリール、

(13) - C₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、

(14) - C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、

(15) - C₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(16) - C₂₋₆アルケニル - C₃₋₆シクロアルキル、

(17) - C₂₋₆アルケニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(18) - C₂₋₆アルケニル - アリール、

(19) - C₂₋₆アルケニル - ヘテロアリール、

(20) - C₂₋₆アルキニル - C₃₋₆シクロアルキル、

(21) - C₂₋₆アルキニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(22) - C₂₋₆アルキニル - アリール、

(23) - C₂₋₆アルキニル - ヘテロアリール、

(24) - OH、

(25) - (CH₂)_p-O-C₁₋₆アルキル、

(26) - (CH₂)_p-O-C₂₋₆アルケニル、

(27) - (CH₂)_p-O-C₂₋₆アルキニル、

(28) - (CH₂)_p-O-C₃₋₆シクロアルキル、

30

40

50

- (29) - (CH₂)_p - O - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (30) - (CH₂)_p - O - アリール、
 (31) - (CH₂)_p - O - ヘテロアリール、
 (32) - OC₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (33) - OC₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (34) - OC₁₋₆アルキル - アリール、
 (35) - OC₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、
 (36) - S(O)_rR^h、
 (37) - C₁₋₆アルキル - S(O)_rR^h、
 (38) - N(R^k)₂、
 (39) - C(O)R^L、及び、
 (40) - NR^kR^L

10

からなる群から独立して選択され、

ここで、各R^aは、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及び - OC₁₋₆アルキルから選択される1~6の置換基で置換されており；

各R^bは、

- (1) CN、
 (2) オキソ、
 (3) ハロゲン、
 (4) -S(O)₂C₁₋₆アルキル、
 (5) -C₁₋₆アルキル、
 (6) -C₁₋₆アルケニル、
 (7) -C₂₋₆アルキニル、
 (8) -C₃₋₆シクロアルキル、
 (9) -C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (10) アリール、
 (11) ヘテロアリール、
 (12) -C₁₋₆アルキル - アリール、
 (13) -C₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、
 (14) -C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (15) -C₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (16) -C₂₋₆アルケニル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (17) -C₂₋₆アルケニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (18) -C₂₋₆アルケニル - アリール、
 (19) -C₂₋₆アルケニル - ヘテロアリール、
 (20) -C₂₋₆アルキニル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (21) -C₂₋₆アルキニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (22) -C₂₋₆アルキニル - アリール、
 (23) -C₂₋₆アルキニル - ヘテロアリール、
 (24) -OH、
 (25) - (CH₂)_q - O - C₁₋₆アルキル、
 (26) - (CH₂)_q - O - C₂₋₆アルケニル、
 (27) - (CH₂)_q - O - C₂₋₆アルキニル、
 (28) - (CH₂)_q - O - C₃₋₆シクロアルキル、
 (29) - (CH₂)_q - O - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (30) - (CH₂)_q - O - アリール、
 (31) - (CH₂)_q - O - ヘテロアリール、
 (32) - OC₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (33) - OC₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (34) - OC₁₋₆アルキル - アリール、

20

30

40

50

- (35) - OC_{1-6} アルキル - ヘテロアリール、
 (36) - $\text{S}(\text{O})_r \text{R}^i$ 、
 (37) - C_{1-6} アルキル - $\text{S}(\text{O})_r \text{R}^i$ 、
 (38) - $\text{N}(\text{R}^k)_2$ 、
 (39) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^L$ 、及び、
 (40) - $\text{NR}^k \text{R}^L$

からなる群から独立して選択され、

ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

R^c は、

- (1) - C_{1-6} アルキル、
 (2) OH 、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC_{1-6} アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1 ~ 3 のハロゲンで置換されており；

R^d は、

- (1) - C_{1-6} アルキル、
 (2) OH 、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC_{1-6} アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1 ~ 3 のハロゲンで置換されており；

R^e は、

- (1) 水素、及び、
 (2) C_{1-6} アルキル

から選択され；

R^f は、

- (1) - C_{1-6} アルキル、
 (2) OH 、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC_{1-6} アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1 ~ 3 のハロゲンで置換されており；

R^g は、

- (1) - C_{1-6} アルキル、
 (2) OH 、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC_{1-6} アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1 ~ 3 のハロゲンで置換されており；

R^h は、

- (1) 水素、
 (2) C_{1-6} アルキル、
 (3) C_{3-6} シクロアルキル、
 (4) アリール、及び、
 (5) ヘテロアリール

から選択され；

R^i は、

10

20

30

40

50

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆ アルキル、
 (3) C₃₋₆ シクロアルキル、
 (4) アリール、及び、
 (5) ヘテロアリール

から選択され；

R^j は、

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆ アルキル、
 (3) C₃₋₆ アルケニル、
 (4) C₃₋₆ アルキニル、
 (5) C₃₋₆ シクロアルキル、
 (6) C₂₋₅ シクロヘテロアルキル、
 (7) アリール、及び、
 (8) ヘテロアリール

から選択され；

R^k は、

- (1) 水素、及び、
 (2) C₁₋₆ アルキル

から選択され；

R^l は、

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆ アルキル、
 (3) C₃₋₆ シクロアルキル、
 (4) アリール、及び、
 (5) ヘテロアリール

から選択され；

m は、0、1 及び 2 から独立して選択され；

n は、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択され；

p は、0、1、2 及び 3 から独立して選択され；

q は、0、1、2 及び 3 から独立して選択され；

r は、0、1 及び 2 から独立して選択され；

s は、0、1、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択され；及び、

t は、0、1、2、3、4、5 及び 6 から独立して選択される]

で表される新規化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 9 】

本開示は、さらにまた、構造式 I [式中、

A と B のうちの一方は、

- (1) アリール、及び、
 (2) ヘテロアリール

からなる群から独立して選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、R^a から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており、及び、

A と B のうちのもう一方は、

- (1) C₃₋₁₂ シクロアルキル、
 (2) C₂₋₁₁ シクロヘテロアルキル、
 (3) - C₁₋₆ アルキル - C₃₋₁₂ シクロアルキル、
 (4) - C₁₋₆ アルキル - C₂₋₁₁ シクロヘテロアルキル、
 (5) - C₁₋₆ アルキル - O - C₃₋₁₂ シクロアルキル、及び、
 (6) - C₁₋₆ アルキル - O - C₂₋₁₁ シクロヘテロアルキル

10

20

30

40

50

からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1~6の置換基で置換されており；

R^1 は、

- (1) 水素、
- (2) - C_{1-6} アルキル、
- (3) - C_{2-6} アルケニル、
- (4) - C_{2-6} アルキニル、
- (5) - C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) - C_{2-6} シクロヘテロアルキル、
- (7) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル - 、
- (8) - $(CH_2)_t C(O)R^j$ 、
- (9) - $(CH_2)_t C(O)NR^e R^j$ 、
- (10) - $(CH_2)_n NR^e C(O)R^j$ 、
- (11) - $(CH_2)_n NR^e C(O)OR^j$ 、
- (12) - $(CH_2)_n NR^e C(O)N(R^e)_2$ 、
- (13) - $(CH_2)_n NR^e C(O)NR^e R^j$ 、
- (14) - $(CH_2)_n NR^e S(O)_m R^j$ 、
- (15) - $(CH_2)_n NR^e S(O)_m N(R^e)_2$ 、
- (16) - $(CH_2)_n NR^e S(O)_m NR^e R^j$ 、及び、
- (17) - $(CH_2)_n NR^e R^j$

10

20

からなる群から選択され、

ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~5の置換基で置換されており；

R^2 は、

- (1) 水素、
- (2) - C_{1-6} アルキル、
- (3) - C_{2-6} アルケニル、
- (4) - C_{2-6} アルキニル、
- (5) - C_{3-6} シクロアルキル、
- (6) - C_{2-6} シクロヘテロアルキル、
- (7) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル - 、
- (8) - $(CH_2)_s C(O)R^j$ 、
- (9) - $(CH_2)_s C(O)NR^e R^j$ 、
- (10) - $(CH_2)_s NR^e C(O)R^j$ 、
- (11) - $(CH_2)_s NR^e C(O)OR^j$ 、
- (12) - $(CH_2)_s NR^e C(O)N(R^e)_2$ 、
- (13) - $(CH_2)_s NR^e C(O)NR^e R^j$ 、
- (14) - $(CH_2)_s NR^e S(O)_m R^j$ 、
- (15) - $(CH_2)_s NR^e S(O)_m N(R^e)_2$ 、
- (16) - $(CH_2)_s NR^e S(O)_m NR^e R^j$ 、及び、
- (17) - $(CH_2)_s NR^e R^j$

30

40

からなる群から選択され、

ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、

ここで、 R^2 と R^3 及びそれらが結合している炭素原子は、- C_{3-5} シクロアルキル環を形成することができ；及び、

ここで、 R^2 と R^4 及びそれらが結合している炭素原子は、- C_{3-5} シクロアルキル環を

50

形成することができ；

R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) -C₁₋₆アルキル、
- (3) -C₂₋₆アルケニル、
- (4) -C₂₋₆アルキニル、
- (5) -C₃₋₆シクロアルキル、
- (6) -C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
- (7) -C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル-
- (8) - (CH₂)_sC(O)R^j、
- (9) - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、
- (10) - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、
- (11) - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、
- (12) - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、
- (13) - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、
- (14) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、
- (15) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、
- (16) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j、及び、
- (17) - (CH₂)_sNR^eR^j

10

からなる群から選択され、

20

ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されており；

R^4 は、

- (1) 水素、
- (2) -C₁₋₆アルキル、
- (3) -C₂₋₆アルケニル、
- (4) -C₂₋₆アルキニル、
- (5) -C₃₋₆シクロアルキル、
- (6) -C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
- (7) -C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル-
- (8) - (CH₂)_sC(O)R^j、
- (9) - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、
- (10) - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、
- (11) - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、
- (12) - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、
- (13) - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、
- (14) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、
- (15) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、
- (16) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j、及び、
- (17) - (CH₂)_sNR^eR^j

30

からなる群から選択され、

40

ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されており、及び、

ここで、R⁴とR⁵及びそれらが結合している炭素原子は、-C₃₋₅シクロアルキル環を形成することができ；

R^5 は、

- (1) 水素、
- (2) -C₁₋₆アルキル、

50

- (3) - C₂ - 6 アルケニル、
- (4) - C₂ - 6 アルキニル、
- (5) - C₃ - 6 シクロアルキル、
- (6) - C₂ - 6 シクロヘテロアルキル、
- (7) - C₁ - 6 アルキル - O - C₁ - 6 アルキル - 、
- (8) - (CH₂)_s C (O) R^j、
- (9) - (CH₂)_s C (O) N R^e R^j、
- (10) - (CH₂)_s N R^e C (O) R^j、
- (11) - (CH₂)_s N R^e C (O) O R^j、
- (12) - (CH₂)_s N R^e C (O) N (R^e)₂、
- (13) - (CH₂)_s N R^e C (O) N R^e R^j、
- (14) - (CH₂)_s N R^e S (O)_m R^j、
- (15) - (CH₂)_s N R^e S (O)_m N (R^e)₂、
- (16) - (CH₂)_s N R^e S (O)_m N R^e R^j、及び、
- (17) - (CH₂)_s N R^e R^j

からなる群から選択され、

ここで、各 CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^f から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており、及び、

ここで、R⁵ と R⁷ 及びそれらが結合している炭素原子は、4 員、5 員又は 6 員の飽和環を形成することができ；

R⁶ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁ - 6 アルキル、
- (3) - C₂ - 6 アルケニル、
- (4) - C₂ - 6 アルキニル、
- (5) - C₃ - 6 シクロアルキル、
- (6) - C₂ - 6 シクロヘテロアルキル、
- (7) - C₁ - 6 アルキル - O - C₁ - 6 アルキル - 、
- (8) - (CH₂)_s C (O) R^j、
- (9) - (CH₂)_s C (O) N R^e R^j、
- (10) - (CH₂)_s N R^e C (O) R^j、
- (11) - (CH₂)_s N R^e C (O) O R^j、
- (12) - (CH₂)_s N R^e C (O) N (R^e)₂、
- (13) - (CH₂)_s N R^e C (O) N R^e R^j、
- (14) - (CH₂)_s N R^e S (O)_m R^j、
- (15) - (CH₂)_s N R^e S (O)_m N (R^e)₂、
- (16) - (CH₂)_s N R^e S (O)_m N R^e R^j、及び、
- (17) - (CH₂)_s N R^e R^j

からなる群から選択され、

ここで、各 CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^g から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており、及び、

ここで、R⁶ と R⁷ 及びそれらが結合している炭素原子は、- C₃ - 5 シクロアルキル環を形成することができ；

R⁷ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁ - 6 アルキル、
- (3) - C₂ - 6 アルケニル、
- (4) - C₂ - 6 アルキニル、

- (5) - C₃₋₆シクロアルキル、
 (6) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (7) - C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキル - 、
 (8) - (CH₂)_sC(O)R^j、
 (9) - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、
 (10) - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、
 (11) - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、
 (12) - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、
 (13) - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、
 (14) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、
 (15) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、
 (16) - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j、及び、
 (17) - (CH₂)_sNR^eR^j

からなる群から選択され、

ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されており；

R⁸は、

- (1) 水素、
 (2) - C₁₋₆アルキル、
 (3) - C₃₋₆シクロアルキル、及び、
 (4) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されており；

R⁹は、

- (1) 水素、
 (2) - C₁₋₆アルキル、
 (3) - C₂₋₆アルケニル、及び、
 (4) - C₂₋₆アルキニル

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されており；

各R^aは、

- (1) CN、
 (2) オキソ、
 (3) ハロゲン、
 (4) - S(O)₂C₁₋₆アルキル、
 (5) - C₁₋₆アルキル、
 (6) - C₂₋₆アルケニル、
 (7) - C₂₋₆アルキニル、
 (8) - C₃₋₆シクロアルキル、
 (9) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (10) アリール、
 (11) ヘテロアリール、
 (12) - C₁₋₆アルキル - アリール、
 (13) - C₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、
 (14) - C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (15) - C₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (16) - C₂₋₆アルケニル - C₃₋₆シクロアルキル、

10

20

30

40

50

- (17) - C₂₋₆アルケニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (18) - C₂₋₆アルケニル - アリール、
 (19) - C₂₋₆アルケニル - ヘテロアリール、
 (20) - C₂₋₆アルキニル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (21) - C₂₋₆アルキニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (22) - C₂₋₆アルキニル - アリール、
 (23) - C₂₋₆アルキニル - ヘテロアリール、
 (24) - OH、
 (25) - (CH₂)_p - O - C₁₋₆アルキル、
 (26) - (CH₂)_p - O - C₂₋₆アルケニル、
 (27) - (CH₂)_p - O - C₂₋₆アルキニル、
 (28) - (CH₂)_p - O - C₃₋₆シクロアルキル、
 (29) - (CH₂)_p - O - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (30) - (CH₂)_p - O - アリール、
 (31) - (CH₂)_p - O - ヘテロアリール、
 (32) - OC₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (33) - OC₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (34) - OC₁₋₆アルキル - アリール、
 (35) - OC₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、
 (36) - S(O)_rR^h、
 (37) - C₁₋₆アルキル - S(O)_rR^h、
 (38) - N(R^k)₂、
 (39) - C(O)R^L、及び、
 (40) - NR^kR^L

からなる群から独立して選択され、

ここで、各R^aは、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及び - OC₁₋₆アルキルから選択される1~6の置換基で置換されており；

各R^bは、

- (1) CN、
 (2) オキソ、
 (3) ハロゲン、
 (4) - S(O)₂C₁₋₆アルキル、
 (5) - C₁₋₆アルキル、
 (6) - C₁₋₆アルケニル、
 (7) - C₂₋₆アルキニル、
 (8) - C₃₋₆シクロアルキル、
 (9) - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (10) アリール、
 (11) ヘテロアリール、
 (12) - C₁₋₆アルキル - アリール、
 (13) - C₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、
 (14) - C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (15) - C₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (16) - C₂₋₆アルケニル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (17) - C₂₋₆アルケニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (18) - C₂₋₆アルケニル - アリール、
 (19) - C₂₋₆アルケニル - ヘテロアリール、
 (20) - C₂₋₆アルキニル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (21) - C₂₋₆アルキニル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (22) - C₂₋₆アルキニル - アリール、

10

20

30

40

50

- (23) - C₂₋₆アルキニル - ヘテロアリール、
 (24) - OH、
 (25) - (CH₂)_q - O - C₁₋₆アルキル、
 (26) - (CH₂)_q - O - C₂₋₆アルケニル、
 (27) - (CH₂)_q - O - C₂₋₆アルキニル、
 (28) - (CH₂)_q - O - C₃₋₆シクロアルキル、
 (29) - (CH₂)_q - O - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (30) - (CH₂)_q - O - アリール、
 (31) - (CH₂)_q - O - ヘテロアリール、
 (32) - OC₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキル、
 (33) - OC₁₋₆アルキル - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、
 (34) - OC₁₋₆アルキル - アリール、
 (35) - OC₁₋₆アルキル - ヘテロアリール、
 (36) - S(O)_rRⁱ、
 (37) - C₁₋₆アルキル - S(O)_rRⁱ、
 (38) - N(R^k)₂、
 (39) - C(O)R^L、及び、
 (40) - NR^kR^L

からなる群から独立して選択され、

ここで、各R^bは、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、-C₁₋₆アルキル及び-OC₁₋₆アルキルから選択される1~6の置換基で置換されており；

R^cは、

- (1) - C₁₋₆アルキル、
 (2) OH、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC₁₋₆アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されており；

R^dは、

- (1) - C₁₋₆アルキル、
 (2) OH、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC₁₋₆アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されており；

R^eは、

- (1) 水素、及び、
 (2) C₁₋₆アルキル

から選択され；

R^fは、

- (1) - C₁₋₆アルキル、
 (2) OH、
 (3) ハロゲン、及び、
 (4) - OC₁₋₆アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されており；

R^gは、

- (1) - C₁₋₆アルキル、
 (2) OH、

10

20

30

40

50

- (3) ハロゲン、及び、
 (4) -OC₁₋₆アルキル

から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されており；

R^hは、

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆アルキル、
 (3) C₃₋₆シクロアルキル、
 (4) アリール、及び、
 (5) ヘテロアリール

から選択され；

Rⁱは、

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆アルキル、
 (3) C₃₋₆シクロアルキル、
 (4) アリール、及び、
 (5) ヘテロアリール

から選択され；

R^jは、

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆アルキル、
 (3) C₃₋₆アルケニル、
 (4) C₃₋₆アルキニル、
 (5) C₃₋₆シクロアルキル、
 (6) C₂₋₅シクロヘテロアルキル、
 (7) アリール、及び、
 (8) ヘテロアリール

から選択され；

R^kは、

- (1) 水素、及び、
 (2) C₁₋₆アルキル

から選択され；

R^lは、

- (1) 水素、
 (2) C₁₋₆アルキル、
 (3) C₃₋₆シクロアルキル、
 (4) アリール、及び、
 (5) ヘテロアリール

から選択され；

mは、0、1及び2から独立して選択され；

nは、2、3、4、5及び6から独立して選択され；

pは、0、1、2及び3から独立して選択され；

qは、0、1、2及び3から独立して選択され；

rは、0、1及び2から独立して選択され；

sは、0、1、2、3、4、5及び6から独立して選択され；及び、

tは、0、1、2、3、4、5及び6から独立して選択される]

で表される新規化合物又はその薬学的に許容される塩も提供する。

【0020】

構造式Iで表される化合物は、多くの実施形態を有しており、それらは、以下で要約される。示されているままの化合物が包含され、並びに、同様に、その化合物の個々のジア

10

20

30

40

50

ステレオ異性体、エナンチオマー及びエピマー、並びに、それらのジアステレオ異性体及び/又はエナンチオマーの混合物（これは、ラセミ混合物を包含する）も包含される。

【0021】

一実施形態では、AとBのうち的一方は、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、 $-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-12}$ シクロアルキル及び $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

10

【0022】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{2-9}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-12}$ シクロアルキル及び $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

20

【0023】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、 $-C_{3-12}$ シクロアルキル及び $-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

【0024】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、アリール及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル及び $-C_{2-9}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

30

【0025】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、フェニル、ピリジン及びチアゾールからなる群から独立して選択され、ここで、フェニル、ピリジン及びチアゾールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスクロ[3.2.1]-オクタン、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、スピロ[2.5]オクタン、ビスクロ[1.1.1]ペンタン、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.2]ペンタン、ピペリジン、テトラヒドロピラン及びクロマンからなる群から独立して選択され、ここで、AとBのうちのもう一方は、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

40

【0026】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、フェニル、ピリジン及びチアゾールからなる群から独立して選択され、ここで、フェニル、ピリジン及びチアゾールは、置換されて

50

いないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスクロ[3.2.1]-オクタン、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、スピロ[2.5]オクタン、ビスクロ[1.1.1]ペンタン、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.2]ペンタン、ピペリジン及びテトラヒドロピランからなる群から独立して選択され、ここで、AとBのうちのもう一方は、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

【0027】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、フェニル及びピリジンからなる群から独立して選択され、ここで、フェニル及びピリジンは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、シクロブタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン及びクロマンからなる群から独立して選択され、ここで、シクロブタン、シクロヘキサン及びテトラヒドロピランは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

10

【0028】

別の実施形態では、AとBのうち的一方は、フェニル及びピリジンからなる群から独立して選択され、ここで、フェニル及びピリジンは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されており、並びに、AとBのうちのもう一方は、シクロブタン、シクロヘキサン及びテトラヒドロピランからなる群から独立して選択され、ここで、シクロブタン、シクロヘキサン及びテトラヒドロピランは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

20

【0029】

一実施形態では、Aは、アリアル及びヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、アリアル及びヘテロアリアルは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されている。

【0030】

別の実施形態では、Aは、フェニル、ピリジン及びチアゾールからなる群から選択され、ここで、フェニル、ピリジン及びチアゾールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～5の置換基で置換されている。

30

【0031】

別の実施形態では、Aは、フェニル及びピリジンからなる群から選択され、ここで、フェニル及びピリジンは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されている。

【0032】

一実施形態では、Bは、 $-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-12} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-11} シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- C_{3-12} シクロアルキル及び $-C_{1-6}$ アルキル-O- C_{2-11} シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

40

【0033】

別の実施形態では、Bは、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{2-9}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-12} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-11} シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- C_{3-12} シクロアルキル及び $-C_{1-6}$ アルキル-O- C_{2-11} シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

【0034】

別の実施形態では、Bは、 $-C_{3-12}$ シクロアルキル及び $-C_{2-11}$ シクロヘテロア

50

ルキルからなる群から独立して選択され、ここで、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

【0035】

別の実施形態では、Bは、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル及び $-C_{2-9}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

【0036】

別の実施形態では、Bは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、スピロ[2.5]オクタン、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.2]ペンタン、ピペリジン、テトラヒドロピラン及びクロマンからなる群から独立して選択され、ここで、Bは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

10

【0037】

別の実施形態では、Bは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、スピロ[2.5]オクタン、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.2]ペンタン、ピペリジン及びテトラヒドロピランからなる群から独立して選択され、ここで、Bは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

20

【0038】

別の実施形態では、Bは、シクロブタン、シクロヘキサン及びテトラヒドロピランからなる群から独立して選択され、ここで、シクロブタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン及びクロマンは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

【0039】

別の実施形態では、Bは、シクロブタン、シクロヘキサン及びテトラヒドロピランからなる群から独立して選択され、ここで、シクロブタン、シクロヘキサン及びテトラヒドロピランは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される1～6の置換基で置換されている。

30

【0040】

一実施形態では、 R^1 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_tC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_tC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_nNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_nNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1～5の置換基で置換されている。

40

【0041】

別の実施形態では、 R^1 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1～5の置換基で置換されている。

【0042】

50

別の実施形態では、 R^1 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^1 は、水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0043】

別の実施形態では、 R^1 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^1 は、水素及び $-CH_3$ からなる群から選択され、ここで、 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~3の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^1 は、水素である。

10

【0044】

別の実施形態では、 R^1 は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、ここで、 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^c から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0045】

一実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、ここで、 R^2 と R^3 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができ、及び、ここで、 R^2 と R^4 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

20

30

【0046】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、ここで、 R^2 と R^3 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができ、及び、ここで、 R^2 と R^4 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

40

【0047】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)$

50

2、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^2 と R^3 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

【0048】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^2 と R^3 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

10

【0049】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^2 と R^4 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

20

【0050】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^2 と R^4 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

30

【0051】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及

40

50

びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。

【0052】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-(CH_2)_s C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_s C(O)NR^e R^j$ 、 $-(CH_2)_s NR^e C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_s NR^e C(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_s NR^e C(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_s NR^e C(O)NR^e R^j$ 、 $-(CH_2)_s NR^e S(O)_m R^j$ 、 $-(CH_2)_s NR^e S(O)_m N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_s NR^e S(O)_m NR^e R^j$ 及び $-(CH_2)_s NR^e R^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。

10

【0053】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。

【0054】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。

20

【0055】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。この実施形態の 1 つのクラスでは、 R^2 は、水素、重水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。

30

【0056】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。この実施形態の 1 つのクラスでは、 R^2 は、水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。

【0057】

別の実施形態では、 R^2 は、水素、重水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。この実施形態の 1 つのクラスでは、 R^2 は、水素、重水素及び $-CH_3$ からなる群から選択され、ここで、各 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されている。別の実施形態では、 R^2 は、水素である。別の実施形態では、 R^2 は、重水素である。

40

【0058】

別の実施形態では、 R^2 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されている。この実施形態の 1 つのクラスでは、 R^2 は、水素及び

50

-CH₃からなる群から選択され、ここで、各-CH₃は、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~3の置換基で置換されている。

【0059】

別の実施形態では、R²は、-C₁₋₆アルキルであり、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、R²は、-CH₃であり、ここで、-CH₃は、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~3の置換基で置換されている。

【0060】

一実施形態では、R³は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、-C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル-、-(CH₂)_sC(O)R^j、-(CH₂)_sC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)R^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j及び-(CH₂)_sNR^eR^jからなる群から選択され、ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されている。

10

【0061】

別の実施形態では、R³は、水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、-C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル-、-(CH₂)_sC(O)R^j、-(CH₂)_sC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)R^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j及び-(CH₂)_sNR^eR^jからなる群から選択され、ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されている。

20

【0062】

別の実施形態では、R³は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル及び-C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されている。

30

【0063】

別の実施形態では、R³は、水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル及び-C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されている。

40

【0064】

別の実施形態では、R³は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキル及び-C₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、R³は、水素、重水素、-CH₃及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、R^dから選択される1~3の置換基で置換されている。

【0065】

別の実施形態では、R³は、水素、-C₁₋₆アルキル及び-C₃₋₆シクロアルキルか

50

らなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^3 は、水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0066】

別の実施形態では、 R^3 は、水素、重水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^3 は、水素、重水素及び $-CH_3$ からなる群から選択され、ここで、 CH_3 は、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~3の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^3 は、水素である。この実施形態の別のクラスでは、 R^3 は、重水素である。

10

【0067】

別の実施形態では、 R^3 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^3 は、水素及び $-CH_3$ からなる群から選択され、ここで、 CH_3 は、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~3の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^3 は、水素である。

【0068】

別の実施形態では、 R^3 は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^3 は、 $-CH_3$ であり、ここで、 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^d から選択される1~3の置換基で置換されている。

20

【0069】

一実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_5C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5C(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_5NR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^4 と R^5 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

30

【0070】

別の実施形態では、 R^4 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_5C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5C(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_5NR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^4 と R^5 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

40

【0071】

別の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、

50

- C₁-₆アルキル-O-C₁-₆アルキル-、-(CH₂)_sC(O)R^j、-(CH₂)_sC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)R^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j及び-(CH₂)_sNR^eR^jからなる群から選択され、ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0072】

別の実施形態では、R⁴は、水素、-C₁-₆アルキル、-C₂-₆アルケニル、-C₂-₆アルキニル、-C₃-₆シクロアルキル、-C₂-₆シクロヘテロアルキル、-C₁-₆アルキル-O-C₁-₆アルキル-、-(CH₂)_sC(O)R^j、-(CH₂)_sC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)R^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、-(CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、-(CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j及び-(CH₂)_sNR^eR^jからなる群から選択され、ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0073】

別の実施形態では、R⁴は、水素、重水素、-C₁-₆アルキル、-C₂-₆アルケニル、-C₂-₆アルキニル、-C₃-₆シクロアルキル及び-C₂-₆シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0074】

別の実施形態では、R⁴は、水素、-C₁-₆アルキル、-C₂-₆アルケニル、-C₂-₆アルキニル、-C₃-₆シクロアルキル及び-C₂-₆シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0075】

別の実施形態では、R⁴は、水素、重水素、-C₁-₆アルキル及び-C₃-₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、R⁴は、水素、重水素、-CH₃及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、各-CH₃及びシクロプロピルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~3の置換基で置換されている。

【0076】

別の実施形態では、R⁴は、水素、-C₁-₆アルキル及び-C₃-₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、R⁴は、水素、-CH₃及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、各-CH₃及びシクロプロピルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~3の置換基で置換されている。

【0077】

別の実施形態では、R⁴は、水素、重水素及び-C₁-₆アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、R^fから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、R⁴は、水素である。この実施形態の別のクラスでは、R⁴は、重水素である。この実施形態の別のクラスでは、R⁴

10

20

30

40

50

は、 $-CH_3$ であり、ここで、 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0078】

別の実施形態では、 R^4 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^4 は、水素である。この実施形態の別のクラスでは、 R^4 は、 $-CH_3$ であり、ここで、 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0079】

別の実施形態では、 R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^4 は、 $-CH_3$ であり、ここで、 $-CH_3$ は、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~3の置換基で置換されている。

10

【0080】

一実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^5 と R^7 及びそれらが結合している炭素原子は、4員、5員又は6員の飽和環を形成することができる。

20

【0081】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^5 と R^7 及びそれらが結合している炭素原子は、4員、5員又は6員の飽和環を形成することができる。

30

【0082】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^5 と R^7 及びそれらが結合している炭素原子は、5員飽和環を形成することができる。

40

【0083】

50

別の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_5C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5C(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_5NR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^5 と R^7 及びそれらが結合している炭素原子は、5員飽和環を形成することができる。

10

【0084】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{13-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_5C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5C(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_5NR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。

20

【0085】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{13-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_5C(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5C(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_5NR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_5NR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。

30

【0086】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。

【0087】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。

40

【0088】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^5 は、水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、

50

ここで、各 CH_3 及びシクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0089】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^5 は、水素、 $-\text{CH}_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、各 CH_3 及びシクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0090】

別の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。別の実施形態では、 R^5 は、水素である。別の実施形態では、 R^5 は、重水素である。

【0091】

別の実施形態では、 R^5 は、水素及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。別の実施形態では、 R^5 は、水素である。

【0092】

別の実施形態では、 R^5 は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^5 は、 $-\text{CH}_3$ であり、ここで、 $-\text{CH}_3$ は、置換されていないか、又は、 R^f から選択される1~3の置換基で置換されている。

【0093】

一実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$ 及び $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{R}^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^g から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^6 と R^7 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-\text{C}_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

【0094】

別の実施形態では、 R^6 は、水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^j$ 及び $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^e\text{R}^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^g から選択される1~5の置換基で置換されており、及び、ここで、 R^6 と R^7 及びそれらが結合している炭素原子は、 $-\text{C}_{3-5}$ シクロアルキル環を形成することができる。

【0095】

別の実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、

10

20

30

40

50

- C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキル -、 - (CH₂)_sC(O)R^j、 - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、 - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、 - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、 - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、 - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、 - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、 - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、 - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j及び - (CH₂)_sNR^eR^jからなる群から選択され、ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0096】

別の実施形態では、R⁶は、水素、 - C₁₋₆アルキル、 - C₂₋₆アルケニル、 - C₂₋₆アルキニル、 - C₃₋₆シクロアルキル、 - C₂₋₆シクロヘテロアルキル、 - C₁₋₆アルキル - O - C₁₋₆アルキル -、 - (CH₂)_sC(O)R^j、 - (CH₂)_sC(O)NR^eR^j、 - (CH₂)_sNR^eC(O)R^j、 - (CH₂)_sNR^eC(O)OR^j、 - (CH₂)_sNR^eC(O)N(R^e)₂、 - (CH₂)_sNR^eC(O)NR^eR^j、 - (CH₂)_sNR^eS(O)_mR^j、 - (CH₂)_sNR^eS(O)_mN(R^e)₂、 - (CH₂)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j及び - (CH₂)_sNR^eR^jからなる群から選択され、ここで、各CH₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0097】

別の実施形態では、R⁶は、水素、重水素、 - C₁₋₆アルキル、 - C₂₋₆アルケニル、 - C₂₋₆アルキニル、 - C₃₋₆シクロアルキル及び - C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。別の実施形態では、R⁶は、水素、 - C₁₋₆アルキル、 - C₂₋₆アルケニル、 - C₂₋₆アルキニル及び - C₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0098】

別の実施形態では、R⁶は、水素、 - C₁₋₆アルキル、 - C₂₋₆アルケニル、 - C₂₋₆アルキニル、 - C₃₋₆シクロアルキル及び - C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。別の実施形態では、R⁶は、水素、 - C₁₋₆アルキル、 - C₂₋₆アルケニル、 - C₂₋₆アルキニル及び - C₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0099】

別の実施形態では、R⁶は、水素、重水素、 - C₁₋₆アルキル及び - C₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、R⁶は、水素、重水素、 - CH₃、 - CF₃、 - CH₂CH₃、 - CH₂F、 - CH₂OH及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、R⁶は、水素、重水素、 - CH₃及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、R^gから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0100】

別の実施形態では、R⁶は、水素、 - C₁₋₆アルキル及び - C₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、

又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^6 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^6 は、水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。

【0101】

別の実施形態では、 R^6 は、水素、重水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^6 は、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及び $-CH_2F$ からなる群から選択される。この実施形態の別のクラスでは、 R^6 は、水素及び $-CH_3$ からなる群から選択される。別の実施形態では、 R^6 は、水素である。

10

【0102】

別の実施形態では、 R^6 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^6 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 及び $-CH_2F$ からなる群から選択される。この実施形態の別のクラスでは、 R^6 は、水素及び $-CH_3$ からなる群から選択される。別の実施形態では、 R^6 は、水素である。

20

【0103】

別の実施形態では、 R^6 は、 $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^6 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 及び $-CH_2F$ からなる群から選択される。この実施形態の別のクラスでは、 R^6 は、 $-CH_3$ である。

【0104】

一実施形態では、 R^7 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。

30

【0105】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- O - C_{1-6} アルキル-、 $-(CH_2)_sC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)OR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)N(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eC(O)NR^eR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mR^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mN(R^e)_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^eS(O)_mNR^eR^j$ 及び $-(CH_2)_sNR^eR^j$ からなる群から選択され、ここで、各 CH_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1~5の置換基で置換されている。

40

【0106】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル

50

及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。

【0107】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。

【0108】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。

10

【0109】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。

【0110】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^7 は、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^7 は、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^7 は、水素、重水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。別の実施形態では、 R^7 は、水素である。別の実施形態では、 R^7 は、重水素である。

20

30

【0111】

別の実施形態では、 R^7 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^7 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^7 は、水素、 $-CH_3$ 及びシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^8 から選択される1～5の置換基で置換されている。別の実施形態では、 R^7 は、水素である。

40

【0112】

ここで、一実施形態では、 R^8 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1～5の置換基で置換されている。

【0113】

別の実施形態では、 R^8 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1～5の置換基で

50

置換されている。別の実施形態では、 R^8 は、水素である。

【0114】

別の実施形態では、 R^8 は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0115】

一実施形態では、 R^9 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されている。

【0116】

別の実施形態では、 R^9 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^9 は、水素及び CH_3 からなる群から選択される。別の実施形態では、 R^9 は、水素である。

【0117】

別の実施形態では、 R^9 は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^9 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 CH_3 である。

【0118】

一実施形態では、各 R^a は、CN、オキソ、ハロゲン、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_p$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_p-O$ -アリール、 $-(CH_2)_p-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-S(O)_rR^h$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $S(O)_rR^h$ 、 $-N(R^k)_2$ 、 $-C(O)R^l$ 及び $-NR^kR^l$ からなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

【0119】

別の実施形態では、各 R^a は、CN、オキソ、ハロゲン、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_p$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_p-O$ -アリール及び $-(CH_2)_p-O$ -ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

【0120】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、各 R^a は、CN、オキソ、ハロゲン、-S(O)₂C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₂₋₆アルケニル、-O-C₂₋₆アルキニル、-O-C₃₋₆シクロアルキル、-O-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、-O-アリール及び-O-ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及び-OC₁₋₆アルキルから選択される 1~6 の置換基で置換されている。

【0121】

別の実施形態では、各 R^a は、CN、オキソ、ハロゲン、-S(O)₂C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル及び-O-C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及び-OC₁₋₆アルキルから選択される 1~6 の置換基で置換されている。

10

【0122】

別の実施形態では、各 R^a は、CN、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル及び-O-C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及びOC₁₋₆アルキルから選択される 1~6 の置換基で置換されている。

20

【0123】

別の実施形態では、各 R^a は、CN、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₂₋₆シクロヘテロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル及び-O-C₂₋₆シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及びOC₁₋₆アルキルから選択される 1~6 の置換基で置換されている。

【0124】

別の実施形態では、各 R^a は、CN、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及びOC₁₋₆アルキルから選択される 1~6 の置換基で置換されている。

30

【0125】

別の実施形態では、各 R^a は、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及び-OC₁₋₆アルキルから選択される 1~6 の置換基で置換されている。この実施形態の 1 つのクラスでは、各 R^a は、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、Cl、F、CF₃、OH、CH₃ 及び-OCH₃ から選択される 1~6 の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、各 R^a は、Br、F、Cl、-CF₃、-CH₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-OCF₃、-OCHF₂ 及び-OCH₂CF₃ からなる群から独立して選択される。この実施形態の別のクラスでは、各 R^a は、F、Cl、-CF₃、-CH₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-OCF₃、-OCHF₂ 及び-OCH₂CF₃ からなる群から独立して選択される。この実施形態の別のクラスでは、各 R^a は、F、Cl、-CF₃、-CH₃、-CHF₂ 及び-OCF₃ からなる群から独立して選択される。

40

【0126】

別の実施形態では、各 R^a は、ハロゲン及び-C₁₋₆アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH

50

、 C_{1-6} アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、各 R^a は、ハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、 Cl 、 F 、 CF_3 、 OH 、 CH_3 及び $-OCH_3$ から選択される1~6の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、各 R^a は、 Br 、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CF_2CH_3$ からなる群から独立して選択される。この実施形態の別のクラスでは、各 R^a は、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CF_2CH_3$ からなる群から独立して選択される。この実施形態の別のクラスでは、各 R^a は、 F 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 及び $-CHF_2$ からなる群から独立して選択される。

10

【0127】

別の実施形態では、各 R^a は、ハロゲンである。この実施形態の1つのクラスでは、 R^a は、 F 又は Cl である。別の実施形態では、 R^a は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、 F 、 Cl 、 CF_3 、 OH 、 CH_3 及び $-OCH_3$ から選択される1~6の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^a は、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である。

【0128】

一実施形態では、各 R^b は、 CN 、オキソ、ハロゲン、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_q-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_q-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_q-O$ -アリール、 $-(CH_2)_q-O$ -ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-S(O)_rR^i$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $S(O)_rR^i$ 、 $-N(R^k)_2$ 、 $-C(O)R^l$ 及び $-NR^kR^l$ からなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $O-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

20

30

【0129】

別の実施形態では、各 R^b は、 CN 、オキソ、ハロゲン、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_q-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_q-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_q-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_q-O$ -アリール、 $-(CH_2)_q-O$ -ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

40

【0130】

別の実施形態では、各 R^b は、 CN 、オキソ、ハロゲン、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル

50

、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} シクロヘテロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

【0131】

別の実施形態では、各 R^b は、 CN 、オキソ、ハロゲン、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

10

【0132】

別の実施形態では、各 R^b は、 CN 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

20

【0133】

別の実施形態では、各 R^b は、 CN 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び $-O-C_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

30

【0134】

別の実施形態では、各 R^b は、 CN 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、アルキル、アルケニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。

【0135】

別の実施形態では、各 R^b は、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-O-C_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される1~6の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、各 R^b は、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-O-C_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各アルキル、アルケニル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 F 、 Cl 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ から選択される1~6の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、各 R^b は、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $=CH_2$ 、シクロプロピル、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ からなる群から独立して選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、 F 、 Cl 、 CF_3 、 OCF_3 、 C

40

50

N、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{CH}_3$ 及び $\text{O}-\text{CH}_3$ から選択される1～5の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、各 R^b は、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 、シクロプロピル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ からなる群から独立して選択され、ここで、シクロプロピルは、置換されていないか、又は、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{CH}_3$ 及び $\text{O}-\text{CH}_3$ から選択される1～5の置換基で置換されている。

【0136】

別の実施形態では、各 R^b は、ハロゲン及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル及び $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択される1～6の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、各 R^b は、ハロゲン及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{OCH}_3$ から選択される1～6の置換基で置換されている。この実施形態の別のクラスでは、各 R^b は、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 及び $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ からなる群から独立して選択される。この実施形態の別のクラスでは、各 R^b は、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ からなる群から独立して選択される。

【0137】

別の実施形態では、各 R^b は、ハロゲンである。この実施形態の1つのクラスでは、 R^b は、F又はClである。この実施形態の別のクラスでは、 R^b は、Fである。この実施形態の別のクラスでは、 R^b は、Clである。

【0138】

別の実施形態では、各 R^b は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{OCH}_3$ から選択される1～6の置換基で置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^b は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 及び $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ から選択される。この実施形態の別のクラスでは、 R^b は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ から選択される。この実施形態の別のクラスでは、 R^b は、 $-\text{CF}_3$ である。

【0139】

一実施形態では、 R^c は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、OH、ハロゲン及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。

【0140】

別の実施形態では、 R^c は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、OH及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^c は、 C_{1-6} アルキル及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^c は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。この実施形態の別のクラスでは、 R^c は、ハロゲンである。

【0141】

一実施形態では、 R^d は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、OH、ハロゲン及び $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^d は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、OH及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^d は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1～3のハロゲンで置換されている。こ

10

20

30

40

50

の実施形態の1つのクラスでは、 R^d は、 $-C_{1-6}$ アルキル又はFである。別の実施形態では、 R^d は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^d は、ハロゲンであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^d は、Fである。

【0142】

一実施形態では、 R^e は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。別の実施形態では、 R^e は、水素である。別の実施形態では、 R^e は、 C_{1-6} アルキルである。

【0143】

一実施形態では、 R^f は、 $-C_{1-6}$ アルキル、OH、ハロゲン及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^f は、 $-C_{1-6}$ アルキル、OH及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^f は、 $-C_{1-6}$ アルキル及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^f は、 $-C_{1-6}$ アルキル又はFである。別の実施形態では、 R^f は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^f は、ハロゲンであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^f は、Fである。

【0144】

一実施形態では、 R^g は、 $-C_{1-6}$ アルキル、OH、ハロゲン及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^g は、 $-C_{1-6}$ アルキル、OH及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^g は、 $-C_{1-6}$ アルキル及びハロゲンから選択され、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。この実施形態の1つのクラスでは、 R^g は、 $-C_{1-6}$ アルキル又はFである。別の実施形態では、 R^g は、 $-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、1~3のハロゲンで置換されている。別の実施形態では、 R^g は、ハロゲンである。この実施形態の1つのクラスでは、 R^g は、Fである。

【0145】

一実施形態では、 R^h は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R^h は、水素、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R^h は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。別の実施形態では、 R^h は、水素である。別の実施形態では、 R^h は、 C_{1-6} アルキルである。

【0146】

一実施形態では、 R^i は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R^i は、水素、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R^i は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。別の実施形態では、 R^i は、水素である。別の実施形態では、 R^i は、 C_{1-6} アルキルである。

【0147】

一実施形態では、 R^j は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-5} シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R^j は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル及び C_{2-5} シクロヘテロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R^j は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル及び C_{2-5} シクロヘテロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R^j は、

水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。別の実施形態では、 R^j は、水素である。別の実施形態では、 R^j は、 C_{1-6} アルキルである。

【0148】

一実施形態では、 R^k は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。別の実施形態では、 R^k は、水素である。別の実施形態では、 R^k は、 C_{1-6} アルキルである。

【0149】

一実施形態では、 R^l は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R^l は、水素、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R^l は、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。この実施形態の1つのクラスでは、 R^l は、水素である。この実施形態の別のクラスでは、 R^l は、 C_{1-6} アルキルである。

10

【0150】

一実施形態では、 m は、0、1又は2である。別の実施形態では、 m は、0又は1である。別の実施形態では、 m は、0又は2である。別の実施形態では、 m は、0である。別の実施形態では、 m は、1である。別の実施形態では、 m は、2である。

【0151】

一実施形態では、 n は、2、3、4、5又は6である。別の実施形態では、 n は、2、3、4又は5である。別の実施形態では、 n は、2、3又は4である。別の実施形態では、 n は、2又は3である。別の実施形態では、 n は、2又は4である。別の実施形態では、 n は、2、3、4又は5である。別の実施形態では、 n は、3である。別の実施形態では、 n は、4である。別の実施形態では、 n は、5である。別の実施形態では、 n は、6である。

20

【0152】

一実施形態では、 p は、0、1、2又は3である。別の実施形態では、 p は、0、1又は2である。別の実施形態では、 p は、0、1又は3である。別の実施形態では、 p は、1、2又は3である。別の実施形態では、 p は、1又は2である。別の実施形態では、 p は、1又は3である。別の実施形態では、 p は、0又は1である。別の実施形態では、 p は、0又は2である。別の実施形態では、 p は、0又は3である。別の実施形態では、 p は、0である。別の実施形態では、 p は、1である。別の実施形態では、 p は、2である。別の実施形態では、 p は、3である。

30

【0153】

一実施形態では、 q は、0、1、2又は3である。別の実施形態では、 q は、0、1又は2である。別の実施形態では、 q は、0、1又は3である。別の実施形態では、 q は、1、2又は3である。別の実施形態では、 q は、1又は2である。別の実施形態では、 q は、1又は3である。別の実施形態では、 q は、0又は1である。別の実施形態では、 q は、0又は2である。別の実施形態では、 q は、0又は3である。別の実施形態では、 q は、0である。別の実施形態では、 q は、1である。別の実施形態では、 q は、2である。別の実施形態では、 q は、3である。

【0154】

一実施形態では、 r は、0、1又は2である。別の実施形態では、 r は、0又は1である。別の実施形態では、 r は、0又は2である。別の実施形態では、 r は、0である。別の実施形態では、 r は、1である。別の実施形態では、 r は、2である。

40

【0155】

一実施形態では、 s は、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態では、 s は、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態では、 s は、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態では、 s は、1、2、3、4又は5である。別の実施形態では、 s は、0、1、2、3又は4である。別の実施形態では、 s は、1、2、3又は4である。別の実施形態では、 s は、0、1、2又は3である。別の実施形態では、 s は、1、2又は3である。別の実施形態では、 s は、0、1又は2である。別の実施形態では、 s は、1又は2である。別の実施形態では、 s は、0である。別の実施形態では、 s は、1

50

である。別の実施形態では、sは、2である。別の実施形態では、sは、3である。別の実施形態では、sは、4である。別の実施形態では、sは、5である。別の実施形態では、sは、6である。

【0156】

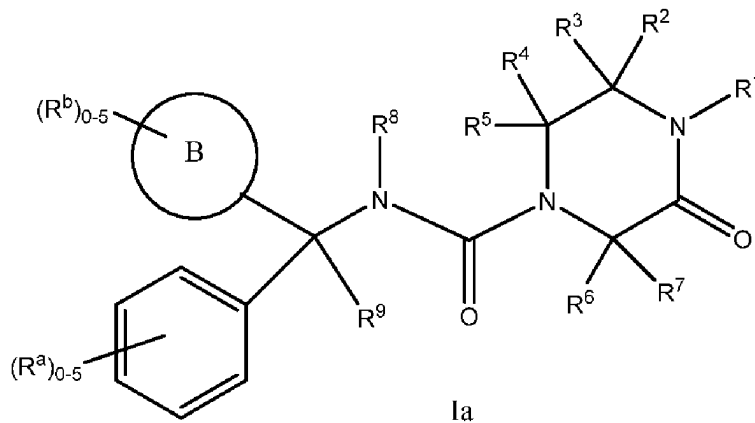
一実施形態では、tは、0、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態では、tは、0、1、2、3、4又は5である。別の実施形態では、tは、1、2、3、4、5又は6である。別の実施形態では、tは、1、2、3、4又は5である。別の実施形態では、tは、0、1、2、3又は4である。別の実施形態では、tは、1、2、3又は4である。別の実施形態では、tは、0、1、2又は3である。別の実施形態では、tは、1、2又は3である。別の実施形態では、tは、0、1又は2である。別の実施形態では、tは、1又は2である。別の実施形態では、tは、0である。別の実施形態では、tは、1である。別の実施形態では、tは、2である。別の実施形態では、tは、3である。別の実施形態では、tは、4である。別の実施形態では、tは、5である。別の実施形態では、tは、6である。

10

【0157】

別の実施形態では、構造式I a :

【化3】



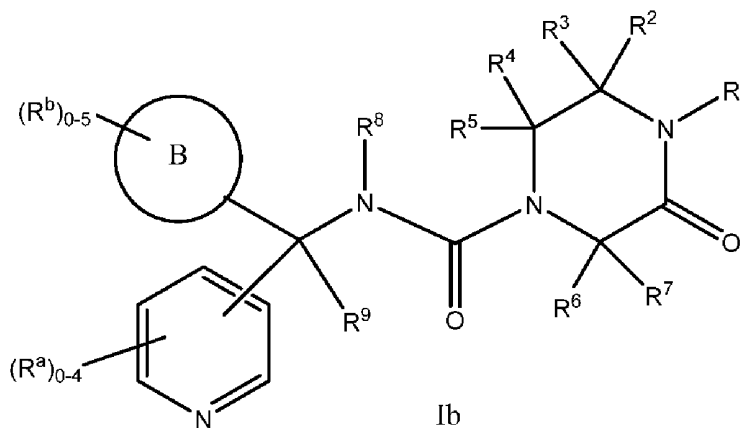
20

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0158】

別の実施形態では、構造式I b :

【化4】



40

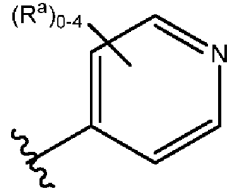
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0159】

この実施形態の1つのクラスでは、該ピリジルは、

50

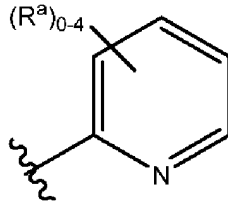
【化 5】



である。

【0160】

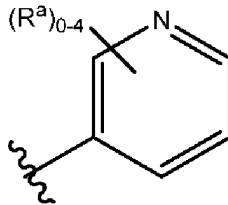
この実施形態の別のクラスでは、該ピリジルは、
【化 6】



である。

【0161】

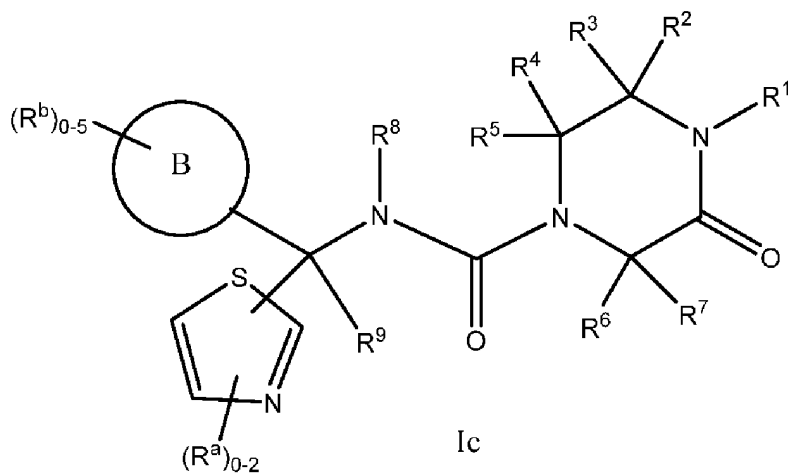
この実施形態の別のクラスでは、該ピリジルは、
【化 7】



である。

【0162】

別の実施形態では、構造式 I c :
【化 8】



10

20

30

40

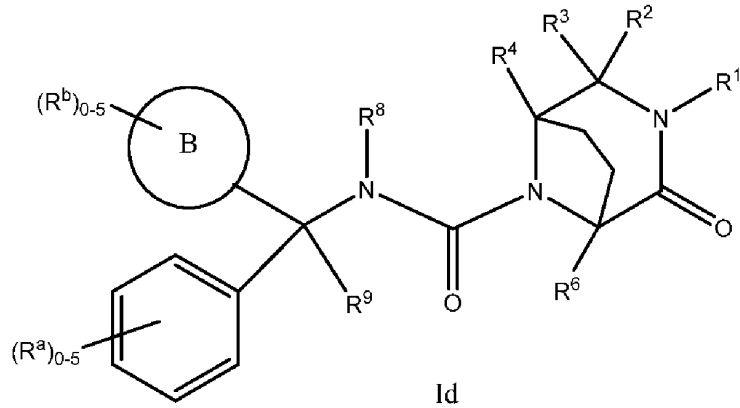
50

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0163】

別の実施形態では、構造式 I d :

【化9】



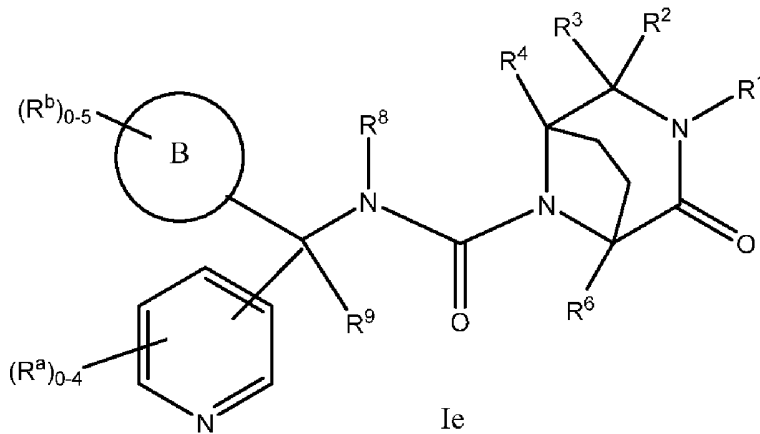
10

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0164】

別の実施形態では、構造式 I e :

【化10】



20

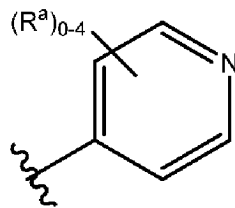
30

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0165】

この実施形態の1つのクラスでは、該ピリジルは、

【化11】



40

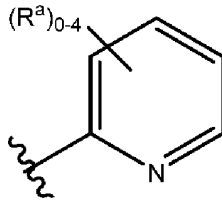
である。

【0166】

この実施形態の別のクラスでは、該ピリジルは、

50

【化 1 2】



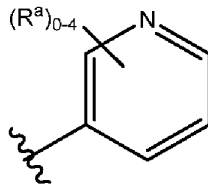
である。

10

【 0 1 6 7】

この実施形態の別のクラスでは、該ピリジルは、

【化 1 3】



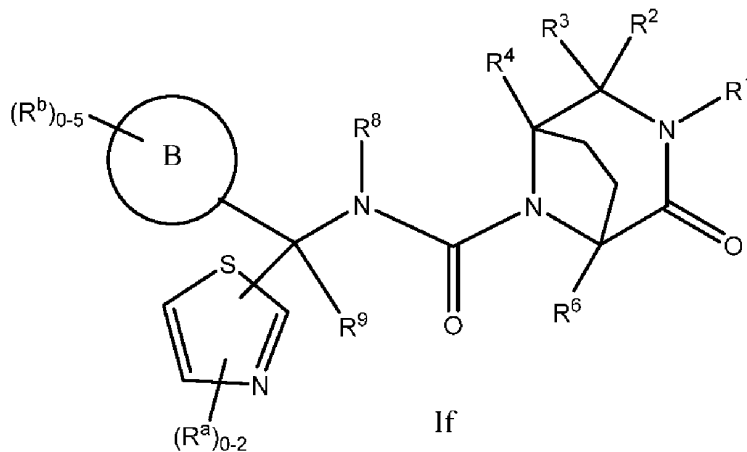
20

である。

【 0 1 6 8】

別の実施形態では、構造式 I f :

【化 1 4】



30

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 6 9】

40

構造式 I で表される化合物は、構造式 I a、構造式 I b、構造式 I c、構造式 I d、構造式 I e 及び構造式 I f で表される化合物並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物及び溶媒和物を包含する。

【 0 1 7 0】

別の実施形態は、構造式 I〔式中、

A は、

(1) アリール、及び、

(2) ヘテロアリール

からなる群から選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、置換されていないか、又は、R^aから選択され

50

る 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

B は、

- (1) - C₃ - 1₂ シクロアルキル、
- (2) - C₂ - 1₁ シクロヘテロアルキル、
- (3) - C₁ - 6 アルキル - C₃ - 1₂ シクロアルキル、
- (4) - C₁ - 6 アルキル - C₂ - 1₁ シクロヘテロアルキル、
- (5) - C₁ - 6 アルキル - O - C₃ - 1₂ シクロアルキル、及び、
- (6) - C₁ - 6 アルキル - O - C₂ - 1₁ シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、

10

又は、R^bから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；及び、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k、R^l、m、n、p、q、r、s 及び t は、上記で定義されているとおりである]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 1 7 1 】

別の実施形態は、構造式 I〔式中、

A は、

- (1) フェニル、
- (2) ピリジン、及び、
- (3) チアゾール

20

からなる群から選択され、

ここで、フェニル、ピリジン及びチアゾールは、置換されていないか、又は、R^aから選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

B は、

- (1) シクロプロパン、
- (2) シクロブタン、
- (3) シクロペンタン、
- (4) シクロヘキサン、
- (5) ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、
- (6) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン、
- (7) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、
- (8) スピロ [2 . 5] オクタン、
- (9) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン、
- (10) スピロ [3 . 3] ヘプタン、
- (11) スピロ [2 . 3] ヘキサン、スピロ [2 . 2] ペンタン
- (12) ピペリジン、
- (13) テトラヒドロピラン、及び、
- (14) クロマン

30

からなる群から独立して選択され、

40

ここで、B は、置換されていないか、又は、R^bから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

R¹ は、

- (1) 水素、及び、
- (2) - C₁ - 6 アルキル

からなる群から選択され、及び、

ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、R^cから選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R² は、

- (1) 水素、

50

(2) 重水素、
 (3) - C₁₋₆ アルキル、及び、
 (4) - C₃₋₆ シクロアルキル
 からなる群から選択され、
 ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R³ は、

(1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C₁₋₆ アルキル、及び、
 (4) - C₃₋₆ シクロアルキル
 からなる群から選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁴ は、

(1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C₁₋₆ アルキル、及び、
 (4) - C₃₋₆ シクロアルキル
 からなる群から選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^f から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁵ は、

(1) 水素、
 (2) 重水素、
 (3) - C₁₋₆ アルキル、及び、
 (4) - C₃₋₆ シクロアルキル
 からなる群から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^f から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁶ は、

(1) 水素、
 (2) - C₁₋₆ アルキル、及び、
 (3) - C₃₋₆ シクロアルキル
 からなる群から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^g から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁷ は、

(1) 水素、
 (2) - C₁₋₆ アルキル、及び、
 (3) - C₃₋₆ シクロアルキル
 からなる群から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^g から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁸ は、

(1) 水素、及び、
 (2) - C₁₋₆ アルキル
 からなる群から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

R⁹は、

(1) 水素、及び、

(2) -C₁₋₆アルキル

からなる群から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される1~5の置換基で置換されており；

R^aは、

(1) CN、

(2) オキソ、

(3) ハロゲン、

(4) -S(O)₂C₁₋₆アルキル、

(5) -C₁₋₆アルキル、

(6) -C₂₋₆アルケニル、

(7) -C₃₋₆シクロアルキル、

(8) -C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(9) アリール、

(10) ヘテロアリール、

(11) -OH、

(12) -O-C₁₋₆アルキル、

(13) -O-C₃₋₆シクロアルキル、及び、

(14) -O-C₂₋₆シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各R^aは、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルから選択される1~6の置換基で置換されており；及び、

各R^bは、

(1) CN、

(2) オキソ、

(3) ハロゲン、

(4) -S(O)₂C₁₋₆アルキル、

(5) -C₁₋₆アルキル、

(6) -C₁₋₆アルケニル、

(7) -C₂₋₆アルキニル、

(8) -C₃₋₆シクロアルキル、

(9) -C₂₋₆シクロヘテロアルキル、

(10) アリール、

(11) ヘテロアリール、

(12) -OH、

(13) -O-C₁₋₆アルキル、

(14) -O-C₃₋₆シクロアルキル、及び、

(15) -O-C₂₋₆シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各R^bは、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、-C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルから選択される1~6の置換基で置換されており；及び、

R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k、R^l、m、n、p、q、r、

s及びtは、上記で定義されているとおりである]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0172】

別の実施形態は、構造式I〔式中、

Aは、

10

20

30

40

50

(1) フェニル、

(2) ピリジン、及び、

(3) チアゾール

からなる群から選択され、

ここで、フェニル、ピリジン及びチアゾールは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

B は、

(1) シクロプロパン、

(2) シクロブタン、

(3) シクロペンタン、

(4) シクロヘキサン、

(5) ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、

(6) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン、

(7) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、

(8) スピロ [2 . 5] オクタン、

(9) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン、

(10) スピロ [3 . 3] ヘブタン、

(11) スピロ [2 . 3] ヘキサン、

(12) スピロ [2 . 2] ペンタン

(13) ピペリジン、及び、

(14) テトラヒドロピラン

からなる群から独立して選択され、

ここで、B は、置換されていないか、又は、 R^b から選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

R^1 は、

(1) 水素、及び、

(2) - C_{1-6} アルキル

からなる群から選択され、及び、

ここで、各アルキルは、置換されていないか、又は、 R^c から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R^2 は、

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、及び、

(3) - C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R^3 は、

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、及び、

(3) - C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^d から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R^4 は、

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、及び、

(3) - C_{3-6} シクロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^f から選択さ

10

20

30

40

50

れる 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁵ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、及び、
- (3) - C₃₋₆ シクロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^f から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁶ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、及び、
- (3) - C₃₋₆ シクロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^g から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁷ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、及び、
- (3) - C₃₋₆ シクロアルキル

からなる群から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、置換されていないか、又は、R^g から選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁸ は、

- (1) 水素、及び、
- (2) - C₁₋₆ アルキル

からなる群から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R⁹ は、

- (1) 水素、及び、
- (2) - C₁₋₆ アルキル

からなる群から選択され、

ここで、アルキルは、置換されていないか、又は、ハロゲンから選択される 1 ~ 5 の置換基で置換されており；

R^a は、

- (1) CN、
- (2) オキソ、
- (3) ハロゲン、
- (4) - S(O)₂ C₁₋₆ アルキル、
- (5) - C₁₋₆ アルキル、
- (6) - C₂₋₆ アルケニル、
- (7) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (8) - C₂₋₆ シクロヘテロアルキル、
- (9) アリール、
- (10) ヘテロアリール、
- (11) - OH、
- (12) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (13) - O - C₃₋₆ シクロアルキル、及び、
- (14) - O - C₂₋₆ シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

10

20

30

40

50

ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

各 R^b は、

- (1) CN 、
- (2) オキソ、
- (3) ハロゲン、
- (4) $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
- (5) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (6) $-C_{1-6}$ アルケニル、
- (7) $-C_{2-6}$ アルキニル、
- (8) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (9) $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
- (10) アリール、
- (11) ヘテロアリール、
- (12) $-OH$ 、
- (13) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- (14) $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び、
- (15) $-O-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；及び、

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 s 及び t は、上記で定義されているとおりである]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0173】

別の実施形態は、構造式 I〔式中、

A は、

- (1) フェニル、及び、
- (2) ピリジン

からなる群から選択され、

ここで、フェニル及びピリジンは、置換されていないか、又は、 R^a から選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されており；

B は、

- (1) $-C_{3-12}$ シクロアルキル、及び、
- (2) $-C_{2-11}$ シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、 R^b から選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

R^1 は、水素であり；

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、重水素又は水素であり；

R^6 及び R^7 は、 CH_3 又は水素であり；

R^8 及び R^9 は、水素であり；

各 R^a は、

- (1) ハロゲン、
- (2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び、
- (3) $-O-C_{1-6}$ アルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、 C_{1-6} アルキル及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

各 R^b は、

- (1) ハロゲン、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、
- (3) - C₁₋₆ アルケニル、
- (4) - C₃₋₆ シクロアルキル、及び、
- (5) - O - C₁₋₆ アルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、- C₁₋₆ アルキル及び - OC₁₋₆ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；及び、

R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k、R^l、m、n、p、q、r、s 及び t は、上記で定義されているとおりである]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0174】

別の実施形態は、構造式 I〔式中、

A は、

- (1) フェニル、及び、
- (2) ピリジン

からなる群から選択され、

ここで、フェニル及びピリジンは、置換されていないか、又は、R^a から選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されており；

B は、

- (1) - C₃₋₁₂ シクロアルキル、及び、
- (2) - C₂₋₁₁ シクロヘテロアルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、シクロアルキル及びシクロヘテロアルキルは、置換されていないか、又は、R^b から選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及び R⁹ は、水素であり；

各 R^a は、

- (1) ハロゲン、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、及び、
- (3) - O - C₁₋₆ アルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各 R^a は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OH、C₁₋₆ アルキル及び - OC₁₋₆ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；

各 R^b は、

- (1) ハロゲン、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、
- (3) - C₁₋₆ アルケニル、
- (4) - C₃₋₆ シクロアルキル、及び、
- (5) - O - C₁₋₆ アルキル

からなる群から独立して選択され、

ここで、各 R^b は、置換されていないか、又は、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、CH₂CF₃、CF₂CH₃、- C₁₋₆ アルキル及び - OC₁₋₆ アルキルから選択される 1 ~ 6 の置換基で置換されており；及び、

R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k、R^l、m、n、p、q、r、s 及び t は、上記で定義されているとおりである]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0175】

Na_v 1 . 8 チャンネル活性の阻害剤として有用な該化合物の例証的であるが非限定的

10

20

30

40

50

である例は、以下の化合物である：

- (1) N - ((R) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (2) N - ((S) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (3) N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (8, 8 - ジフルオロビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (4) N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (8, 8 - ジフルオロビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド； 10
- (5) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (8, 8 - ジフルオロビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (6) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (8, 8 - ジフルオロビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (7) N - ((R) - (4 - クロロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (8) N - ((R) - (4 - クロロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド； 20
- (9) N - ((S) - (4 - クロロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (10) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (11) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (12) (R) - 2 - メチル - 3 - オキソ - N - ((R) - (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド； 30
- (13) (R) - 2 - メチル - 3 - オキソ - N - ((S) - (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (14) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ((1R, 3s, 5S) - 6, 6 - ジフルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (15) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ((1R, 3s, 5S) - 6, 6 - ジフルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド； 40
- (16) (2R) - N - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (17) (2R) - N - ((S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；
- (18) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド； 50

(19) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(20) N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(21) N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(22) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ((1R, 3s, 5S) - 6, 6 - ジフルオロピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

10

(23) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ((1R, 3s, 5S) - 6, 6 - ジフルオロピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(24) N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (4 - (トリフルオロメチル)ピシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(25) N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (4 - (トリフルオロメチル)ピシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

20

(26) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(27) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(28) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

30

(29) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(30) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(31) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(32) (2R) - N - ((R) - (4 - クロロフェニル) (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

40

(33) (2R) - N - ((S) - (4 - クロロフェニル) (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(34) N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(35) N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カ

50

ルボキサミド；

(36) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (R) - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(37) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (S) - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(38) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (R) - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(39) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (S) - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(40) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(41) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(42) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(43) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(44) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(45) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(46) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(47) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(48) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - シクロプロピルシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(49) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - シクロプロピルシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(50) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - シクロプロピルシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(51) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - シクロプロピルシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド；

(52) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (ト

10

20

30

40

50

ランス - 1, 1 - ジフルオロスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(5 3) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 1 , 1 - ジフルオロスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(5 4) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 1 , 1 - ジフルオロスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(5 5) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 1 , 1 - ジフルオロスピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

10

(5 6) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (6 , 6 - ジフルオロスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(5 7) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (6 , 6 - ジフルオロスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(5 8) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

20

(5 9) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 0) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - メチレンシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 1) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - メチレンシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 2) N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

30

(6 3) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - シクロプロピル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 4) (S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - シクロプロピル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 5) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (スピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

40

(6 6) (2 R) - N - ((S) (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (スピロ [2 . 3] ヘキサン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 7) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(6 8) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

50

(69) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(70) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(71) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3, 3 - ジメチルシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(72) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3, 3 - ジメチルシクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

10

(73) N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3, 3 - ジメチルシクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(74) N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3, 3 - ジメチルシクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(75) (2R) - N - ((R) - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(76) (2R) - N - ((S) - (3, 3 - ジメチルシクロブチル) (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

20

(77) N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(78) N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(79) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

30

(80) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(81) (2R) - N - ((R) - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(82) (2R) - N - ((S) - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

40

(83) (2R) - N - ((R) - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) (シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(84) (2R) - N - ((S) - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) (シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(85) (2R) - N - ((R) - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル) (シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(86) (2R) - N - ((R) - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル

50

-) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (87) (2 R) - N - ((S) - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル) (シス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (88) (2 R) - N - ((S) - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (89) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 10
- (90) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (91) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (92) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 20
- (93) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (94) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (95) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (96) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 30
- (97) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - メトキシシクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (98) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - メトキシシクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (99) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - メトキシシクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 40
- (100) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - メトキシシクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (101) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((R) - スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (102) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((S) - スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 50

(103) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (R) - スピロ [2. 2] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(104) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (S) - スピロ [2. 2] ペンタン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(105) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(106) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

10

(107) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (R) - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(108) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (S) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(109) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

20

(110) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(111) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(112) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

30

(113) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(114) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (シス - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(115) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(116) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

40

(117) N - ((R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(118) N - ((S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド;

(119) (2R) - N - ((R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - メチル) - 2 - メチル - 3 -

50

オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 0) (2 R) - N - ((S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 1) (2 R) - N - ((R 又は S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 2) (2 R) - N - ((R 又は S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

10

(1 2 3) (2 R) - N - ((S 又は R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 4) (2 R) - N - ((S 又は R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 5) (2 R) - N - ((R 又は S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 6) (2 R) - N - ((R 又は S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

20

(1 2 7) (2 R) - N - ((S 又は R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 8) (2 R) - N - ((S 又は R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - エチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 2 9) (2 R) - N - ((R) - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロ - ブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

30

(1 3 0) (2 R) - N - ((S) - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロ - ブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 3 1) ((2 R) - N - ((R) - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロ - ブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 3 2) (2 R) - N - ((S) - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロ - ブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

40

(1 3 3) (2 R) - N - ((R) - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロ - ブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 3 4) (2 R) - N - ((S) - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロ - ブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 3 5) N - ((R) - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(1 3 6) N - ((S) - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) (

50

トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル) - メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(137) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(138) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(139) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

10

(140) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(141) (2R) - 2 - メチル - 3 - オキソ - N - ((トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) ((R) - 2 - (トリフルオロ - メチル)チアゾール - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(142) (2R) - 2 - メチル - 3 - オキソ - N - ((トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) ((S) - 2 - (トリフルオロ - メチル)チアゾール - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

20

(143) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ((3R, 6R) - 6 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(144) (2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ((3S, 6S) - 6 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(145) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ((3R, 6R) - 6 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(146) (2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ((3S, 6S) - 6 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

30

(147) (2R) - N - (R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(148) (2R) - N - (R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(149) (2R) - N - (S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

40

(150) (2R) - N - (S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(151) (2R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロペンチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(152) (2R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロペンチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

50

(153) (2R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 及び、

(154) (2R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

又はその薬学的に許容される塩。

【0176】

Na_v1.8チャンネル活性の阻害剤として有用な該化合物の例証的であるが非限定的である例は、以下の化合物である :

(1) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 - 1 - カルボキサミド ;

(2) (S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 - 1 - カルボキサミド ;

(3) (2R) - N - ((1 (R 又は S)) - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - トランス - (6 - (トリフルオロメチル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(4) (2R) - N - ((1 (R 又は S)) - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - トランス - (6 - (トリフルオロメチル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(5) (S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 2 - (フルオロメチル) - 3 - オキソピペラジン - 2 - d - 1 - カルボキサミド ;

(6) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((R) - クロマン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; s

(7) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((R) - クロマン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(8) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((S) - クロマン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(9) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((S) - クロマン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(10) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(11) (S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 及び、

(12) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) - メチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

又はその薬学的に許容される塩。

【0177】

Na_v1.8チャンネル活性の阻害剤として有用な該化合物の例証的であるが非限定的である例は、以下の化合物である :

10

20

30

40

50

- (1) N - ((R) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (2) N - ((S) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (3) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (4) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (5) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (6) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (7) N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (8) (2 R) - N - ((R 又は S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (9) (2 R) - N - ((R 又は S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (10) (2 R) - N - ((S 又は R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (11) (2 R) - N - ((S 又は R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (12) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 R , 6 R) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (13) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 S , 6 S) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (14) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 R , 6 R) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 及び、
- (15) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 S , 6 S) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- 又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 7 8 】

Na_v 1.8 チャンネル活性の阻害剤として有用な該化合物の例証的であるが非限定的である例は、以下の化合物である :

- (1) N - ((R) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- (2) N - ((S) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル)シクロヘキシル)メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (3) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トラン
 ス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペ
 ラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (4) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トラン
 ス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペ
 ラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (5) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス -
 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジ
 ン - 1 - カルボキサミド ; 10
 (6) (R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス -
 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラ
 ジン - 1 - カルボキサミド ;
 (7) N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 -
 (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキ
 サミド ;
 (8) (2 R) - N - ((R 又は S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)
 ピリジン - 2 - イル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル) -
 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (9) (2 R) - N - ((R 又は S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) 20
 ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル
) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (10) (2 R) - N - ((S 又は R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)
) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチ
 ル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (11) (2 R) - N - ((S 又は R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)
) ピリジン - 2 - イル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) メチル)
 - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (12) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((30
 3 R , 6 R) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メ
 チル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (13) (2 R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3
 S , 6 S) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メ
 チル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
 (14) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3
 R , 6 R) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メ
 チル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 及び、
 (15) (2 R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3
 S , 6 S) - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メ
 チル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド ; 40
 (16) (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1
 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オ
 キソピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 - 1 - カルボキサミド ; 及び、
 (17) (S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1
 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オ
 キソピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 - 1 - カルボキサミド ;
 又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 7 9 】

上記で記載した特定の立体化学が好ましいが、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、
 エピマー及びこれらの混合物を包含する別の立体異性体も、N a v 1 . 8 が介在する疾患

10

20

30

40

50

の治療において有用性を有し得る。

【0180】

上記化合物を製造するための合成方法は、以下に示されている実施例において開示されている。合成の詳細が実施例において提供されていない場合、該化合物は、本明細書中に提供されている合成情報を適用することにより、医薬品化学又は合成有機化学の当業者によって容易に製造される。立体化学中心が定義されていない場合、当該構造は、その中心での立体異性体の混合物を表している。そのような化合物の場合、エナンチオマー、ジアステレオ異性体及びそれらの混合物を包含する個々の立体異性体もまた、構造式 I で表される化合物である。

【0181】

定義

「Ac」は、アセチルであり、これは、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ である。

【0182】

「アルキル」は、炭素鎖について別途定義されていない限り、直鎖若しくは分枝鎖又はそれらの組合せであることができる飽和炭素鎖を意味する。アルコキシ及びアルカノイルなどの接頭語「アルク(al k)」を有する他の基も、炭素鎖について別途定義されていない限り、直鎖若しくは分枝鎖又はそれらの組合せであることができる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどがある。

【0183】

「アルケニル」は、別途定義されていない限り、少なくとも1の炭素-炭素二重結合を含んでいて、直鎖若しくは分枝鎖又はそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロベニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロベニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。特定の実施形態では、アルケニルは、 $-\text{C}_1$ アルケニル又は $=\text{CH}_2$ である。

【0184】

「アルキニル」は、別途定義されていない限り、少なくとも1の炭素-炭素三重結合を含んでいて、直鎖若しくは分枝鎖又はそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどがある。

【0185】

「シクロアルキル」は、指定されている数の炭素原子を有する、飽和の単環式、二環式、スピロ環式又は架橋式の炭素環を意味する。シクロアルキル環は、フェニル環に縮合していてもよい。 C_{3-12} シクロアルキルは、3~12個の炭素原子を有する飽和の単環式、二環式、スピロ環式又は架橋式の炭素環を意味する。 C_{3-12} シクロアルキルは、フェニル環に縮合していてもよい。 C_{3-10} シクロアルキルは、3~10個の炭素原子を有する飽和の単環式、二環式、スピロ環式又は架橋式の炭素環を意味する。 C_{3-10} シクロアルキルは、フェニル環に縮合していてもよい。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがある。一実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピルである。別の実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン及びシクロヘキサンから選択される。別の実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[3.1.0]-ヘキサン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、スピロ[2.5]オクタン、ビスクロ[1.1.1]ペンタン、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[2.3]ヘキサン及びスピロ[2.2]ペンタンから選択される。別の実施形態では、シクロアルキルは、シクロブタン及びシクロヘキサンから選択される。別の実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロパンである。

【0186】

「シクロヘテロアルキル」は、指定されている数の炭素原子を有し、N、NH、S(S

10

20

30

40

50

O及びSO₂を包含する)及びOから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含んでいる、飽和又は部分的不飽和の非芳香族の単環式、二環式、スピロ環式又は架橋式の環又は環系を意味する。シクロヘテロアルキル環は、フェニル環に縮合していてもよい。シクロヘテロアルキル環は、環炭素において及び/又は環窒素若しくは環硫黄において、置換されていてもよい。C₂₋₁₁シクロヘテロアルキルは、2~11個の炭素原子を有し、N、NH、S(SO及びSO₂を包含する)及びOから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含んでいる、飽和又は部分的不飽和の非芳香族の単環式、二環式、スピロ環式又は架橋式の環又は環系を意味する。シクロヘテロアルキル環は、環炭素において及び/又は環窒素若しくは環硫黄において、置換されていてもよい。C₂₋₉シクロヘテロアルキルは、フェニル環に縮合していてもよい。C₂₋₉シクロヘテロアルキルは、2~9個の炭素原子を有し、N、NH、S(SO及びSO₂を包含する)及びOから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含んでいる、飽和又は部分的不飽和の非芳香族の単環式、二環式、スピロ環式又は架橋式の環又は環系を意味する。シクロヘテロアルキル環は、環炭素において及び/又は環窒素若しくは環硫黄において、置換されていてもよい。C₂₋₉シクロヘテロアルキルは、フェニル環に縮合していてもよい。シクロヘテロアルキルの例としては、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、オキサタン及びテトラヒドロピランなどがある。一実施形態では、シクロヘテロアルキルは、アゼチジン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン及びテトラヒドロフランから選択される。別の実施形態では、シクロヘテロアルキルは、ピペリジン及びテトラヒドロピランから選択される。別の実施形態では、シクロヘテロアルキルは、テトラヒドロピランである。別の実施形態では、シクロヘテロアルキルは、クロマンである。

【0187】

「アリール」は、6~14個の炭素原子を含んでいる単環式、二環式又は三環式の炭素環式芳香族環又は芳香族環系を意味し、ここで、該環のうちの少なくとも1は芳香族である。アリールの例としては、フェニル及びナフチルなどがある。一実施形態では、アリールは、フェニルである。別の実施形態では、アリールは、フェニル及びナフタレンから選択される。

【0188】

「ヘテロアリール」は、5~14個の環原子を含んでいて、N、NH、S(SO及びSO₂を包含する)及びOから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含んでいる、単環式、二環式又は三環式の環又は環系を意味し、ここで、ヘテロ原子を含んでいる環のうちの少なくとも1は芳香族である。ヘテロアリールの例としては、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、キナゾリニル、ジベンゾフラニルなどがある。一実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジン及びチアゾールから選択される。別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジンである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、チアゾールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インドール、インダゾール、イミダゾピリジン、チオフェン及びチアゾロピリジンから選択される。別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジンである。

【0189】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。一実施形態では、ハロゲンは、フッ素、塩素(chlorine)又は臭素である。別の実施形態では、ハロゲンは、フッ素又は塩素である。別の実施形態では、ハロゲンは、フッ素又は臭素である。別の実施形態では、ハロゲンは、フッ素である。別の実施形態では、ハロゲンは、塩素である

10

20

30

40

50

。別の実施形態では、ハロゲンは、臭素である。

【0190】

「Me」は、メチルを表す。

【0191】

「オキソ」は、=Oを表す。

【0192】

「飽和」は、単結合のみを含んでいることを意味する。

【0193】

「不飽和」は、少なくとも1の二重結合又は三重結合を含んでいることを意味する。一実施形態では、「不飽和」は、少なくとも1の二重結合を含んでいることを意味する。別の実施形態では、「不飽和」は、1の二重結合を含んでいることを意味する。別の実施形態では、「不飽和」は、少なくとも1の三重結合を含んでいることを意味する。別の実施形態では、「不飽和」は、1の三重結合を含んでいることを意味する。

10

【0194】

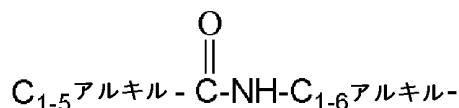
可変部分（例えば、 R^1 、 R^a など）がいずれかの構成要素又は構造式Iの中に2回以上存在する場合、各存在におけるその定義は、他の全ての存在におけるその定義から独立している。さらにまた、置換基及び/又は可変部分の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基可変部分における結合を横切る波線は、結合点を表している。

【0195】

本開示を通して使用されている標準的な命名法の下で、指定された側鎖の末端部分が最初に記載され、続いて、隣接する官能基が結合点に向かって記載される。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、以下のものと同等である。

20

【化15】



30

化合物の選択に際して、当業者は、様々な置換基（即ち、 R^1 、 R^2 など）は化学構造の結合性及び安定性に関してよく知られている原理に従って選択されるべきであることを認識する。

【0196】

用語「置換された」は、指定された置換基による複数回の置換を包含すると見なされるべきである。複数の置換基部分が開示又は請求されている場合、その置換されている化合物は、開示又は請求されている置換基部分の1つ以上によって、単回又は複数回、独立して置換されることができる。独立して置換されるということは、当該（2つ以上の）置換基が同一であり得るか又は異なり得ることを意味する。

【0197】

表現「薬学的に許容される」は、本明細書では、健全な医学的判断を使用し且つ適用可能な全ての政府規制に従う場合、安全であり、そして、ヒト及び動物への投与に適している、化合物、材料、組成物、塩及び/又は投与形態を示すために使用される。

40

【0198】

構造式Iで表される化合物は、1以上の不斉中心を含み得る。従って、構造式Iで表される化合物は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在し得る。本開示は、構造式Iで表される化合物のそのような全ての異性体形態を包含することが意図されている。

【0199】

光学異性体及びジアステレオ異性体の独立した合成又はそれらのクロマトグラフィー分

50

離は、本明細書中に開示されている方法論を適切に変更することにより、当技術分野で知られているように達成することができる。それらの絶対立体化学は、結晶質生成物又は結晶質中間体（これらは、必要に応じて、絶対配置が知られている不斉中心を含んでいる試薬又は絶対帰属を行うのに十分に重い原子を含んでいる試薬で誘導体化される）のX線結晶学によって決定することができる。

【0200】

必要に応じて、該化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーが単離されるように、分離させることができる。当該分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオ異性体混合物を形成させ、続いて、分別結晶化又はクロマトグラフィーなどの標準的な方法によって個々のジアステレオ異性体を分離させるなど、当技術分野でよく知られている方法によって実施することができる。該カップリング反応は、多くの場合、エナンチオマー的に純粋な酸又は塩基を使用した塩の形成である。次いで、該ジアステレオマー誘導体を、添加されたキラル残基の開裂によって純粋なエナンチオマーに変換させることができる。上記化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法によって直接分離させることも可能であり、この方法は当技術分野でよく知られている。

10

【0201】

あるいは、化合物の任意のエナンチオマーは、立体配置が知られている光学的に純粋な出発物質又は試薬を当技術分野でよく知られている方法で使用する立体選択的合成によって得ることができる。

20

【0202】

本明細書中に記載されている化合物の一部は、オレフィン二重結合を含んでおり、そして、別途特定されていない限り、E及びZの両方の幾何異性体を包含することが意図されている。

【0203】

互変異性体は、当該化合物の1個原子から当該化合物の別の原子への急速なプロトンシフトを受ける化合物として定義される。本明細書中に記載されている化合物の一部は、水素の異なる結合点を有する互変異性体として存在し得る。そのような例は、ケト-エノール互変異性体として知られる、ケトンとそのエノール形態であり得る。個々の互変異性体及びそれらの混合物は、構造式Iで表される化合物に包含される。

30

【0204】

一般構造式Iで表される化合物において、該原子は、それらの天然の同位体存在度を示し得るか、又は、該原子のうちの1以上は、同じ原子番号を有するが、原子質量又は質量数は天然において主に見られる原子質量又は質量数とは異なっている特定の同位体において人工的に濃縮され得る。本開示は、構造式Iで表される化合物の全ての適切な同位体変種を包含することが意図されている。例えば、水素(H)の異なる同位体形態には、プロチウム(^1H)、重水素(^2H)及びトリチウム(^3H)が包含される。プロチウムは、自然界で見られる主要な水素同位体である。重水素を濃縮すると、インビボでの半減期の延長や必要な投与量の低減などの特定の治療上の利点が得られる可能性があるか、又は、生物学的サンプルの特性評価のための標準として有用な化合物が提供される場合がある。トリチウムは放射性であり、従って、代謝的研究又は動態学的研究におけるトレーサーとして有用な放射性標識化合物を提供することができる。構造式Iの範囲内の同位体濃縮された化合物は、当業者にはよく知られている慣習的な技術によって、又は、適切な同位体濃縮された試薬及び/若しくは中間体を使用して本明細書のスキーム及び実施例に記載されている調製方法と同様の調製方法によって、過度の実験をすることなく、調製することができる。

40

【0205】

さらに、化合物の結晶形態の一部は、多形として存在することができ、そして、それ自体、本開示に包含されることが意図されている。さらに、構造式Iで表される化合物の一部は、水又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することができる。そのような溶媒和物

50

は、本開示の範囲内に包含される。

【0206】

化合物をエナンチオマー的に純粋な製剤として投与することが一般に好ましい。ラセミ混合物は、慣習的な多くの方法のいずれかによって、それらの個々のエナンチオマーに分離させることができる。これらの方法としては、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤による誘導体化とそれに続くクロマトグラフィー又は結晶化による分離、及び、ジアステレオマー塩の分別結晶化などがある。

【0207】

塩

本明細書中で使用されている場合、化合物への言及は、薬学的に許容される塩も包含すること、及び、遊離化合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩の前駆物質として又は別の合成操作において使用される場合における薬学的に許容されない塩も包含することが意図されていることは、理解される。

【0208】

該化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、無機又は有機の塩基及び無機又は有機の酸を包含する薬学的に許容される無毒性の塩基又は酸から調製される塩を示している。用語「薬学的に許容される塩」に包含される塩基性化合物の塩は、一般に当該遊離塩基を適切な有機酸又は無機酸と反応させることによって調製される本開示の化合物の無毒性塩を示している。塩基性化合物の代表的な塩としては、限定するものではないが、以下のものなどを挙げるができる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、亜酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド、トリフルオロ酢酸塩、及び、吉草酸塩。さらに、構造式Iで表される化合物が酸性部分を有している場合、その適切な薬学的に許容される塩としては、限定するものではないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの無機塩基から誘導された塩などがある。特に好ましいのは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩である。薬学的に許容される有機無毒性塩基から誘導される塩としては、以下のものの塩などがある：第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミン、環状アミン、及び、塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N、N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなど。

【0209】

さらにまた、該化合物の中にカルボン酸(-COOH)基又はアルコール基が存在している場合、メチル、エチル若しくはピバロイルオキシメチルなどのカルボン酸誘導体の薬学的に許容されるエステル、又は、O-アセチル、O-ピバロイル、O-ベンゾイル及びO-アミノアシルなどのアルコールのアシル誘導体も、使用することができる。徐放性製

10

20

30

40

50

剤又はプロドラッグ製剤として使用するために溶解性又は加水分解特性を改変するための当技術分野で知られているエステル及びアシル基が包含される。

【0210】

用語「プロドラッグ」は、例えば血液中での加水分解によって、インビボで親化合物に急速に変換される化合物（例えば、構造式Iで表されるプロドラッグから構造式Iで表される化合物又はその塩への変換）を意味する； 十分な議論は、「T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series」及び「Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987」（これらは、両方とも、参照により本明細書中に組み込まれる）に記載されている。本開示は、構造式Iで表される新規化合物のプロドラッグを包含する。

10

【0211】

さらに、該化合物の溶媒和物及び特に水和物も、本開示に包含される。

【0212】

有用性

該化合物は、 $Na_v1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性の選択的阻害剤であるか、又は、 $Na_v1.8$ ナトリウムイオンチャンネル遮断薬として選択的活性を有する。一実施形態では、該化合物は、Qube（登録商標）アクセシシステムにおける各チャンネルに関する機能的効力（ IC_{50} 値）に基づいて、 $Na_v1.5$ ナトリウムチャンネルよりも $Na_v1.8$ ナトリウムチャンネルに対して少なくとも10倍の選択性を示し、一部の実施形態では、 $Na_v1.5$ ナトリウムチャンネルよりも $Na_v1.8$ ナトリウムチャンネルに対して少なくとも100倍の選択性を示す。該化合物は、 $Na_v1.8$ チャンネル活性の強力な阻害剤である。該化合物及びその薬学的に許容される塩は、 $Na_v1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性及び/又は $Na_v1.8$ 受容体の阻害が介在する、疾患、障害及び状態の治療において有効であり得る。

20

【0213】

$Na_v1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性及び/又は $Na_v1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態としては、限定するものではないが、侵害受容、変形性関節症、末梢神経障害、遺伝性肢端紅痛症、多発性硬化症、喘息、掻痒、急性痒み、慢性痒み、片頭痛、虚血後の神経変性、癲癇、炎症性疼痛、自発痛、急性痛、周術期疼痛、術後疼痛、神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、慢性腰痛、幻肢痛、癌及び化学療法による痛み、慢性骨盤痛、疼痛症候群、並びに、複合性局所疼痛症候群などがある。

30

【0214】

これらの状態又は疾患のうちの1以上は、治療を必要とする患者に治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、治療、管理、予防、軽減、緩和、改善又は制御することができる。さらにまた、該化合物は、これらの状態、疾患又は障害（侵害受容、変形性関節症、末梢神経障害、遺伝性肢端紅痛症、多発性硬化症、喘息、掻痒、急性痒み、慢性痒み、片頭痛、虚血後の神経変性、癲癇、炎症性疼痛、自発痛、急性痛、周術期疼痛、術後疼痛、神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、慢性腰痛、幻肢痛、癌及び化学療法による痛み、慢性骨盤痛、疼痛症候群、並びに、複合性局所疼痛症候群）のうちの1以上を治療、予防、管理、緩和、改善又は制御するのに有用であり得る薬剤を製造するために使用することができる。

40

【0215】

該化合物の好ましい使用は、治療を必要とする患者に治療有効量を投与することによる、以下の疾患のうちの1以上を治療するためであり得る。該化合物は、これらの疾患：

- (1) 疼痛状態、
- (2) 掻痒状態、及び、

50

(3) 咳状態

のうちの1以上を治療するための薬剤を製造するために使用することができる。

【0216】

一実施形態では、該疼痛状態は、急性疼痛障害又は慢性疼痛障害である。別の実施形態では、該疼痛状態は、急性疼痛障害である。

【0217】

該化合物は、侵害受容の治療において有効であり得る。侵害受容又は痛みは、生存にとって不可欠であり、そして、多くの場合、保護的機能を果たす。しかしながら、その痛みを和らげるための外科的処置及び現在の治療に関連する痛みは、手術後の回復を遅らせ、入院期間を長くする可能性がある。外科患者の80%が、組織の損傷と末梢神経の損傷及びそれに続く炎症に起因する術後の痛みを経験している。多くの場合、創傷が治癒すると神経損傷が持続する神経障害性疼痛をもたらすため、外科患者の約10~50%は手術後に慢性的な痛みを発症する。

10

【0218】

構造式Iで表される化合物は、変形性関節症の治療において有効であり得る。変形性関節症は、関節内の炎症、破壊及び軟骨の最終的な喪失によって引き起こされるタイプの関節炎である。変形性関節症に関連する痛みの標準治療は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えば、セレコキシブ及びジクロフェナクである(「Zeng et al., 2018」中で概説されている)。NSAID療法に反応しない患者は、典型的には、低用量のアヘン剤(例えば、ヒドロコドン)で治療される。上記治療法に対して抵抗性を示す患者は、通常、関節全置換術を選択する。

20

【0219】

構造式Iで表される化合物は、末梢神経障害の治療において有効であり得る。末梢神経障害は、慢性的な高血糖及び糖尿病によって引き起こされる神経損傷である。それは、しびれ、感覚の喪失、及び、場合により、遠位肢(例えば、足、脚、又は、手)の痛みを引き起こす。それは、糖尿病の最も一般的な合併症である。有痛性糖尿病性神経障害の治療に関する標準治療は、ガバペンチノイド、例えば、ガバペンチン及びプレガバリンである。一部の患者はアミトリプチリンなどの三環系抗鬱薬によく反応するが、他の患者は、デュロキセチンなどのSRI/NRI薬を使用して有意に緩和される(Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6(3): 432-44)。多くのオプションが利用可能であるが、その最大の可能性を制限する副作用(例えば、目眩、吐き気)が一般的である。

30

【0220】

構造式Iで表される化合物は、遺伝性肢端紅痛症の治療において有効であり得る。遺伝性肢端紅痛症(IEM)は、Nav1.8を包含するいくつかの電位依存性ナトリウムチャンネルの変異に関連している慢性疼痛症候群である(Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11(9): e0161789)。患者は、手や足などの遠位領域に古典的な「手袋とストッキング」の発赤パターンを示し、これらは、典型的には、暖かい温度と運動でもたらされる。一部の患者は、冷水に浸すことにより、発赤に関連する灼熱痛から解放される。電位依存性ナトリウムチャンネルに影響を与える薬物療法(例えば、リドカイン及びメキシレチン)は有望であるが、IEMを治療するための現在の標準治療は存在しない。

40

【0221】

構造式Iで表される化合物は、神経障害性疼痛の治療において有効であり得る。神経障害性疼痛は、体性感覚神経系に影響を与える損傷又は疾患によって引き起こされる痛みである。ヒト患者及び神経障害性疼痛の動物モデルにおいて、一次求心性感覚ニューロンへの損傷が、通常は無害である刺激に反応して誘発される活動に加えて、神経腫瘍の形成及び自発的な活動を引き起こし得るということが実証されている(Colluca et al., Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 16; 3: 17002; Coward et al., Pain. 2000 Mar; 85(1-2):

50

41 - 50; Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11; 467 (2 - 3): 249 - 52; Carter et al., Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001 May; 12 (2): 447 - 59)。一部の神経損傷は、Nav1.8の発現を増大させるが、これが、病理学的疼痛の根本的な機序であると考えられている(Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec; 64 (6): 644 - 53; Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May; 172 (10): 2654 - 70)。末梢神経系の損傷は、多くの場合、最初の損傷が治癒した後も長く続く神経障害性疼痛をもたらす。神経障害性疼痛の例としては、限定するものではないが、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、慢性腰痛、腰椎神経根障害、幻肢痛、癌及び化学療法による痛み、慢性骨盤痛、複合性局所疼痛症候群及び関連する神経痛、並びに、Nav1.8における機能獲得型変異により生じる疼痛状態などがある(Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28; 33 (35): 14087 - 97; Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11 (9): e0161789; Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20; 35 (20): 7674 - 81; and Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15; 6 (3): 432 - 44)。
【0222】

通常は無活性である感覚ニューロンの異所性活性は、神経障害性疼痛の発生及び維持の一因となると考えられており、これは、一般に、損傷した神経におけるナトリウムチャンネル活性の増大に関連していると考えられる(Wood et al., Curr Opin Pharmacol. 2001 Feb; 1 (1): 17 - 21; Baker et al., TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22 (1): 27 - 31)。神経障害性疼痛に関する標準治療は、特定の状態に応じて大きく異なるが、一次治療は、典型的には、プレガバリン、ガバペンチン、三環系抗鬱薬(例えば、アミトリプチリン)及びSRI/NRI薬(例えば、デュロキセチン)である。これらの治療法に抵抗性を示す患者は、通常、低用量のアヘン剤(例えば、ヒドロコドン)を処方される。

【0223】

構造式Iで表される化合物は、多発性硬化症の治療において有効であり得る。

【0224】

最近の証拠は、多発性硬化症におけるNav1.8の潜在的な役割を示している。小脳におけるNav1.8の発現は、多発性硬化症の動物モデル(EAEモデル)から採取された組織内で、及び、多発性硬化症(MS)に罹患した患者の死後の脳内で、確認されている(Shields et al., Ann Neurol. 2012 Feb; 71 (2): 186 - 94; Black et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct 10; 97 (21): 11598 - 602)。さらにまた、2種類のSCN10A多型は、MSとの有意な関連性を示した(Roostaei et al., Neurology. 2016 Feb 2; 86 (5): 410 - 7)。Nav1.8を小脳内で過剰発現させた場合、マウスは運動失調に関連する運動障害を発症し、これは、選択的小分子Nav1.8拮抗薬を経口送達することによって改善される(Shields et al., PLoS One. 2015 Mar 6; 10 (3))。これらの研究は、Nav1.8拮抗薬が多発性硬化症に関連する症状を治療するための有用な治療法であり得ることを示唆している。

【0225】

構造式Iで表される化合物は、喘息の治療において有効であり得る。喘息は、気道の炎症によって引き起こされ、ここで、ヒトの気道は、過敏になり、狭くなり、腫れ、それによって、呼吸が困難になる。これらの症状は、典型的には、アレルギー反応によって引き起こされる(Nair P et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May - Jun; 5 (3): 649 - 659)。喘息の前

臨床モデルでは、Nav1.8含有ニューロンを除去することによって、又は、神経繊維を小分子によって抑制することによって、気道の炎症及び免疫細胞の浸潤が軽減される (Talbot et al., *Neuron*, 2015 Jul 15; 87(2): 341-54)。選択的Nav1.8拮抗薬は、免疫細胞浸潤によって引き起こされる気道過敏症を予防するための有用な治療法であり得る。

【0226】

構造式Iで表される化合物は、掻痒症の治療において有効であり得る。一般に痒みとしても知られる掻痒症は、世界人口の約4%に影響を及ぼし、引っ掻くことへの欲求又は反射を誘発する不快な感覚であり、及び、痛みと密接に関連していると見なされる (Luo et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015 Sep; 72(17): 3201-23)。痒みの起源に対する理論は、侵害受容器(痛みを感知するニューロン)の微妙な低周波の活性化を示唆している;しかしながら、一部の求心性神経は、痒みを誘発するヒスタミンに優先的に反応することが記載されている (Schmelz et al., *J Neurosci*, 1997 Oct 15; 17(20): 8003-8)。同時に、ヒスタミン応答性ニューロンが痛みを引き起こすカプサイシンにも応答することが見いだされた (McMahon et al., *Trends in Neuroscience* 1992, 15: 497-501)。一過性受容器電位(TRP)ファミリーのメンバー及び神経成長因子(NGF)は、両方とも、痒みと痛みにおいて役割を果たすことが知られており、そして、臨床的には、両方の疾患は、ガバペンチン及び抗鬱薬などの治療薬で治療される。従って、痛みと痒みの根底にある機序は高度に織り交ぜられて複雑であり、汎選択的経路又は痒み選択的経路の区別はあいまいなままであるということが、引き続き受け入れられている (Ikoma et al., *Nat Rev Neurosci*, 2006 Jul; 7(7): 535-47)。掻痒症におけるNav1.8の役割は、構成的に活性化形態のセリン/スレオニンキナーゼBRAFを遺伝子組換え的に発現するマウスを使用して研究され、ここで、セリン/スレオニンキナーゼBRAFは、Nav1.8を発現するニューロンで発現された。これにより、掻痒受容器の興奮性が高まり、誘発された自発的な引っ掻き行動が高まった (Zhao et al., 2013)。皮膚では、炎症中に、ケラチノサイト、リンパ球、肥満細胞及び好酸球からプルリトゲンが放出される。これらの分子は、Nav1.8を発現する自由神経終末に直接作用して、痒みを誘発する (Riol-Blanco et al., *Nature*, 2014 Jun 5; 510(7503): 157-61)。慢性及び急性の痒みは、多くの異なる傷害、疾患及び障害から生じる可能性があり、そして、皮膚若しくは掻痒受容性(pruriceptive)、神経性、神経障害性又は心因性として分類され得る;痒みは、全身性疾患、皮膚疾患、及び、真皮への物理的又は化学的損傷の両方から、生じ得る。病理学的には、乾燥肌、湿疹、乾癬、水痘带状疱疹、蕁麻疹、疥癬、腎不全、肝硬変、リンパ腫、鉄欠乏、糖尿病、閉経、赤血球増加症、尿毒症及び甲状腺機能亢進症などの状態は、腫瘍、多発性硬化症、末梢神経障害、神経圧迫及び強迫性障害に関連する妄想などの神経系の疾患と同様に、痒みを引き起こし得る。オピオイド及びグロコキンなどの医薬も、痒みを引き起こし得る (Ikoma et al., *Nat Rev Neurosci*, 2006 Jul; 7(7): 535-47)。火傷後の痒みも、治癒過程を妨げ、それによって、永続的な恐怖をもたらし、生活の質に悪影響を与えるため、非常に深刻な臨床的問題である (Van Loey et al., *Br J Dermatol*, 2008 Jan; 158(1): 95-100)。

【0227】

該化合物の薬学的に許容される塩、並びに、該化合物及び薬学的に許容される担体を含んでいる医薬組成物も、同様に本開示の範囲内に包含される。

【0228】

該化合物又はその薬学的に許容される塩は、疼痛状態、掻痒状態及び咳状態の治療において有用であり得る。

【0229】

10

20

30

40

50

構造式 I で表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、ヒト患者又は別の哺乳動物患者における疼痛状態、掻痒状態及び咳状態を治療するための薬剤の製造において使用することができる。

【0230】

疼痛状態を治療する方法は、治療を必要とする患者に治療有効量の構造式 I で表される化合物又はその薬学的に許容される塩又は該化合物を含んでいる医薬組成物を投与することを含む。掻痒状態を治療する方法は、治療を必要とする患者に治療有効量の構造式 I で表される化合物又はその薬学的に許容される塩又は該化合物を含んでいる医薬組成物を投与することを含む。咳状態を治療する方法は、治療を必要とする患者に治療有効量の構造式 I で表される化合物又はその薬学的に許容される塩又は該化合物を含んでいる医薬組成物を投与することを含む。構造式 I で表される化合物の他の医療用の使用は、本明細書中に記載されている。

10

【0231】

本明細書中で使用されている用語「疼痛状態」は、限定するものではないが、以下のものを包含する：急性痛、周術期疼痛、術前疼痛、術後疼痛、神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、慢性腰痛、幻肢痛、慢性骨盤痛、外陰部痛、複合性局所疼痛症候群及び関連する神経痛、癌及び化学療法に関連する痛み、HIVに関連する痛み及びHIV治療によって誘発される神経障害、神経損傷、神経根引き抜き損傷、有痛性外傷性単神経障害、有痛性多発神経障害、肢端紅痛症(erythromyalgia)、発作性激痛症、小径線維ニューロパチー、口腔内灼熱症候群、中枢性疼痛症候群(神経系のあらゆるレベルの実質的に任意の病変によって引き起こされる可能性がある)、術後疼痛症候群(例えば、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、断端痛)、骨痛及び関節痛(変形性関節症)、反復運動痛、歯痛、筋筋膜痛(筋肉損傷、線維筋痛)、周術期疼痛(一般手術、婦人科)、慢性痛、月経困難症、アングナに関連する痛み、さまざまな原因の炎症性疼痛(例えば、変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱滑膜炎及び痛風)、肩腱炎又は滑液包炎、痛風性関節炎、及び、リウマチ性多発筋痛症(aolymyalgia rheumatica)、一次痛覚過敏、二次痛覚過敏、一次異痛症、二次異痛症、又は、中枢性感作によって引き起こされる別の痛み、複合性局所疼痛症候群、慢性関節痛及び関連する神経痛、急性痛、片頭痛(migraine)、片頭痛(migraine headache)、頭痛(headache pain)、群発頭痛、非血管性頭痛、外傷性神経損傷、神経圧迫又は神経絞扼、及び、神経腫痛。

20

30

【0232】

本明細書中で使用されている用語「掻痒状態」又は「掻痒性障害」は、限定するものではないが、慢性痒みなどの、引っ掻くことへの欲求を誘発する不快な感覚を伴う状態を包含する。

【0233】

本明細書中で使用されている用語「咳状態」又は「咳障害」は、限定するものではないが、慢性咳、神経障害性咳又は神経学的状態に起因する咳を包含する。

【0234】

$Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性又は $Na_v 1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態の治療は、該疾患、障害又は状態を有する対象者への構造式 I で表される化合物の投与を意味する。治療の結果の1つは、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性又は $Na_v 1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態を軽減することであり得る。治療の別の結果は、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性又は $Na_v 1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態を緩和することであり得る。治療の別の結果は、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性又は $Na_v 1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態を改善することであり得る。治療の別の結果は、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性又は $Na_v 1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態を抑制することであり得る。治療の別の結果は、 $Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性又は $Na_v 1.8$ 受容体が介在する疾患、障害又は状態を管理することであり得る。

40

50

【0235】

治療の別の結果は、Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態を予防することであり得る。

【0236】

Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態の予防は、該疾患、障害又は状態のリスクがある対象者への構造式Iで表される化合物の投与を意味する。予防の1つの結果は、該疾患、障害又は状態のリスクがある対象者において、Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態を軽減することであり得る。予防の別の結果は、該疾患、障害又は状態のリスクがある対象者において、Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態を抑制することであり得る。予防の別の結果は、該疾患、障害又は状態のリスクがある対象者において、Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態を改善することであり得る。予防の別の結果は、該疾患、障害又は状態のリスクがある対象者において、Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態を緩和することであり得る。予防の別の結果は、該疾患、障害又は状態のリスクがある対象者において、Na_v1.8ナトリウムイオンチャンネル活性又はNa_v1.8受容体が介在する疾患、障害又は状態を管理することであり得る。

10

【0237】

治療の1つの結果は、構造式Iで表される化合物を投与する直前における対象者の痛みと比較して、その対象者が経験する痛みの量を低減させることであり得る。治療の別の結果は、構造式Iで表される化合物を投与する直前における対象者の痛みと比較して、その対象者が経験する痛みの量を軽減することであり得る。治療の別の結果は、構造式Iで表される化合物を投与する直前における対象者の痛みと比較して、その対象者が経験する痛みの量を改善することであり得る。治療の別の結果は、構造式Iで表される化合物を投与する直前における対象者の痛みと比較して、その対象者が経験する痛みの量を抑制することであり得る。治療の別の結果は、構造式Iで表される化合物を投与する直前における対象者の痛みと比較して、その対象者が経験する痛みの量を管理することであり得る。治療の別の結果は、構造式Iで表される化合物を投与する直前における対象者の痛みと比較して、その対象者が経験する痛みの量を改善することであり得る。

20

30

【0238】

治療の別の結果は、構造式Iで表される化合物の投与後に対象者が経験するさらなる痛みを予防することであり得る。

【0239】

疼痛の予防は、疼痛のリスクがある対象者の疼痛を軽減するために、構造式Iで表される化合物を投与することを意味する。予防は、限定するものではないが、手術又は別の予期される有痛性事象の前に対象者に投与することを包含する。予防の1つの結果は、痛みのリスクがある対象者における痛みを軽減することであり得る。予防の別の結果は、痛みのリスクがある対象者における痛みを抑制することであり得る。予防の別の結果は、痛みのリスクがある対象者における痛みを改善することであり得る。予防の別の結果は、痛みのリスクがある対象者における痛みを緩和することであり得る。予防の別の結果は、痛みのリスクがある対象者における痛みを管理することであり得る。

40

【0240】

化合物の「投与」及び/又は化合物を「投与する」という用語は、治療を必要とする個体又は哺乳動物に構造式Iで表される化合物又はそのプロドラッグを提供することを意味すると理解されるべきである。

【0241】

本治療方法を実施するための構造式Iで表される化合物の投与は、そのような治療又は予防を必要とする哺乳動物に有効量の構造式Iで表される化合物を投与することによって実施する。本明細書中に提供されている方法による予防的投与の必要性は、よく知られて

50

いるリスク因子を使用することによって決定される。個々の化合物の有効量は、最終的な分析において、その症例を担当する医師又は獣医によって決定されるが、しかしながら、その有効量は、各種要因、例えば、治療対象の正確な疾患、その疾患の重症度及び当該患者が罹患している別の疾患又は状態、選択された投与経路、当該患者が同時に必要とし得る別の薬物及び治療、並びに、医師の判断における他の要因などに依存する。

【0242】

これらの疾患又は障害における本化合物の有用性は、文献中で報告されている動物疾患モデルにおいて実証され得る。

【0243】

投与及び投与量範囲

哺乳動物（特に、ヒト）に有効投与量の構造式 I で表される化合物を提供するために、任意の適切な投与経路を使用することができる。例えば、経口、静脈内、注入、皮下、経皮、筋肉内、皮内、経粘膜、粘膜内、直腸、局所、非経口、眼、肺、鼻などを使用することができる。投与形態としては、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどがある。好ましくは、構造式 I で表される化合物は経口投与される。

【0244】

$Na_v 1.8$ ナトリウムイオンチャンネル活性の阻害を必要とする障害、疾患及び/又は状態の治療又は予防において、適切な投与量レベルは、一般に、1日当たり患者の体重 1 kg 当たり約 0.0001 ~ 500 mg であり、これは単回投与又は複数回投与で投与することができる。一実施形態では、適切な投与量レベルは、1日当たり患者の体重 1 kg 当たり約 0.001 ~ 500 mg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.001 ~ 約 250 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.01 ~ 約 250 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.1 ~ 約 100 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.05 ~ 100 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.1 ~ 50 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.05 ~ 0.5 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 0.5 ~ 5 mg / kg であり得る。別の実施形態では、適切な投薬量レベルは、1日当たり約 5 ~ 50 mg / kg であり得る。経口投与の場合、該組成物は、治療対象の患者への投与量を症状によって調節するために、好ましくは、0.01 ~ 1000 mg の有効成分、特に、0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、2.5、5.0、7.5、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び、1000.0 mg の有効成分を含んでいる錠剤の形態で供給される。該化合物は、1日当たり 1 ~ 8 回（好ましくは、1日当たり 1 ~ 4 回、さらに好ましくは、1日当たり 1 回又は 2 回）のレジメンで投与することができる。この投与レジメンは、最適な治療応答を提供するように調節することができる。

【0245】

しかしながら、任意の特定の患者に関する特定の投与量レベル及び投与頻度は、変更することが可能であり、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与方法及び投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度並びに治療を受けている受容者を包含する様々な要因に依存することは理解される。

【0246】

構造式 I で表される化合物は、(a) 該化合物又はその薬学的に許容される塩、及び、(b) 薬学的に許容される担体、を含んでいる医薬組成物において使用することができる。構造式 I で表される化合物は、1種類以上の別の活性医薬成分を含んでいる医薬組成物

10

20

30

40

50

において使用することができる。本開示の化合物は、さらに、構造式 I で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が唯一の有効成分である医薬組成物においても使用することができる。

【0247】

医薬組成物における用語「組成物」は、有効成分（1種類以上）と単体を構成する不活性成分（1種類以上）を含んでいる製品を包含することが意図されており、さらに、任意の2種類以上の成分の組み合わせ、錯化若しくは凝集から、又は、1種類以上の成分の解離から、又は、1種類以上の成分の別のタイプの反応若しくは相互作用から、直接的又は間接的に生じる任意の製品を包含することが意図されている。従って、本明細書中に開示されている医薬組成物は、構造式 I で表される化合物と薬学的に許容される担体を混合させることによって製造された任意の組成物を包含する。

10

【0248】

構造式 I で表される化合物は、構造式 I で表される化合物が有用である疾患又は状態の治療又は改善において同様に有用であり得る別の薬物と組み合わせて使用することができる。そのような別の薬物は、それに関して一般的に使用される経路及び量で、構造式 I で表される化合物と同時に又は逐次的に、投与することができる。疼痛状態、搔痒状態及び咳状態を有する患者の治療においては、2種類以上の薬物が一般的に投与される。式 I で表される化合物は、一般に、これらの状態に対する1種類以上の別の薬物を既に摂取している患者に対して投与することができる。多くの場合、該化合物は、1種類以上の抗疼痛化合物で既に治療されている患者に対して、その患者の痛みが治療に適切に応答していない場合に、投与される。

20

【0249】

併用療法は、さらに、構造式 I で表される化合物と1種類以上の別の薬物が重複する異なるスケジュールで投与される療法も包含する。1種類以上の別の有効成分と組み合わせて使用する場合、構造式 I で表される化合物及び該別の有効成分をそれぞれが単独で使用される場合よりも低い用量で使用することができることも企図されている。従って、本明細書中に開示されている医薬組成物は、構造式 I で表される化合物に加えて1種類以上の別の有効成分を含んでいる医薬組成物を包含する。

【0250】

構造式 I で表される化合物と組み合わせて投与することができ、そして、別々に又は同じ医薬組成物で投与することができる別の有効成分の例としては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：

30

- (i) オピオイド作用薬；
 - (ii) オピオイド拮抗薬；
 - (iii) カルシウムチャンネル拮抗薬；
 - (iv) NMDA 受容体作用薬；
 - (v) NMDA 受容体拮抗薬；
 - (vi) COX-2 選択的阻害薬；
 - (vii) NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）；
 - (viii) 鎮痛薬；
 - (ix) ナトリウムチャンネル阻害薬；
 - (x) 抗NGF抗体；
 - (xi) Nav1.7 阻害薬；
 - (xii) HCN 阻害薬；
 - (xiii) TRPV1 拮抗薬；
 - (xiv) Nav1.7 生物学的薬剤；及び、
 - (xv) Nav1.8 生物学的薬剤；及び、
- それらの薬学的に許容される塩。

40

【0251】

別の実施形態では、該医薬組成物は、以下のものを含んでいる：

50

(1) 請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；
 (2) 以下のものからなる群から選択される 1 種類以上の化合物又はその薬学的に許容される塩：

- (i) オピオイド作用薬；
- (i i) オピオイド拮抗薬；
- (i i i) カルシウムチャンネル拮抗薬；
- (i v) N M D A 受容体作用薬；
- (v) N M D A 受容体拮抗薬；
- (v i) C O X - 2 選択的阻害薬；
- (v i i) N S A I D (非ステロイド性抗炎症薬) ；
- (v i i i) 鎮痛薬；
- (i x) ナトリウムチャンネル阻害薬；
- (x) 抗 N G F 抗体；
- (x i) N a v 1 . 7 阻害薬；
- (x i i) H C N 阻害薬；
- (x i i i) T R P V 1 拮抗薬；
- (x i v) N a v 1 . 7 生物学的薬剤；及び、
- (x v) N a v 1 . 8 生物学的薬剤；及び、

それらの薬学的に許容される塩；及び、

(3) 薬学的に許容される担体。

【 0 2 5 2 】

N a v 1 . 7 生物学的薬剤は、N a v 1 . 7 チャンネルの機能を阻害するタンパク質（これは、限定するものではないが、抗体、ナノボディ及びペプチドを包含する）を意味する。N a v 1 . 8 生物学的薬剤は、N a v 1 . 8 チャンネルの機能を阻害するタンパク質（これは、限定するものではないが、抗体、ナノボディ及びペプチドを包含する）を意味する。

【 0 2 5 3 】

構造式 I で表される化合物と組み合わせて使用される特定の化合物としては、以下のものなどがある：ナトリウムチャンネル阻害薬（これは、限定するものではないが、リドカインパッチなどのリドカインを包含する）；三環系抗鬱薬（これは、限定するものではないが、アミトリプチリンを包含する）；及び、S R I / N R I 薬（これは、限定するものではないが、デュロキセチンを包含する）。

【 0 2 5 4 】

適切なオピオイド作用薬としては、限定するものではないが、コデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、ププレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、ペンタゾシン及びトラマドールなどがある。

【 0 2 5 5 】

適切なオピオイド拮抗薬としては、限定するものではないが、ナルトレキソン及びナロキソンなどがある。

【 0 2 5 6 】

適切なカルシウムチャンネル拮抗薬としては、限定するものではないが、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、ガバペンチン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、プレガバリン、ベラパミル及びジコニチドなどがある。

【 0 2 5 7 】

適切な N M D A 受容体拮抗薬としては、限定するものではないが、ケタミン、メサドン、メマンチン、アマンタジン及びデキストロメトルファンなどがある。

【 0 2 5 8 】

適切な C O X - 2 阻害薬としては、限定するものではないが、セレコキシブ、エトリコキシブ及びパレコキシブなどがある。

10

20

30

40

50

【0259】

適切なNSAID又は非ステロイド性抗炎症薬としては、限定するものではないが、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフィン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダック及びトルメチンなどがある。

【0260】

適切な鎮痛薬としては、限定するものではないが、アセトアミノフェン及びデュロキセチンなどがある。

【0261】

上記組み合わせには、構造式Iで表される化合物と、1種類の別の活性化合物との組合せのみではなく、2種類以上の別の活性化合物との組合せも包含される。非限定的な例としては、以下のものから選択される2種類以上の活性化合物との化合物の組み合わせなどを挙げることができる：オピオイド作用薬；オピオイド拮抗薬；カルシウムチャンネル拮抗薬；NMDA受容体作用薬；NMDA受容体拮抗薬；COX-2選択的阻害薬；NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）；及び、鎮痛薬。

【0262】

構造式Iで表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、さらに、脊髄刺激療法及び皮膚刺激療法と組み合わせて使用することもできる。

【0263】

さらに、Nav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性が介在する疾患、障害又は状態を治療又は予防する方法も提供され、ここで、該方法は、そのような治療を必要とする患者又はNav1.8ナトリウムが介在する疾患を発症するリスクのある患者に治療有効量のNav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性阻害薬及び特定量の1種類以上の有効成分を投与し、それによって、それらが一緒になって効果的な緩和をもたらすことを含む。

【0264】

さらなる態様において、Nav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性阻害薬と1種類以上の有効成分を少なくとも1種類の薬学的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでいる医薬組成物が提供される。

【0265】

従って、Nav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性が介在する疾患、障害又は状態を治療又は予防するための薬剤を製造するためのNav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性阻害薬と1種類以上の有効成分の使用が提供される。従って、本開示のさらなる態様又は代替的な態様において、Nav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性が介在する疾患、障害又は状態の治療又は予防において同時に、別個に又は逐次的に使用するための組み合わせられた調製物としてNav1.8ナトリウムイオンチャンネル活性阻害薬と1種類以上の有効成分を含んでいる製品が提供される。そのような組み合わせられた調製物は、例えば、ツインパックの形態にあり得る。

【0266】

疼痛状態、掻痒状態及び咳状態を治療又は予防するために、構造式Iで表される化合物を、その疾患、障害又は状態を治療するのに有効な別の医薬品と併せて使用することができるということは理解される。

【0267】

さらに、疼痛状態、掻痒状態及び咳状態を治療又は予防する方法も提供され、ここで、該方法は、そのような治療を必要とする患者に特定量の構造式Iで表される化合物及び特定量のその疾患、障害又は状態を治療するのに有効な別の医薬品を投与し、それによって、それらが一緒になって効果的な緩和をもたらすことを含む。

【0268】

さらに、疼痛状態、掻痒状態及び咳状態を治療又は予防する方法も提供され、ここで、該方法は、そのような治療を必要とする患者に、特定量の構造式Iで表される化合物及び

10

20

30

40

50

特定量のその特定の状態、障害又は疾患の治療において有用な別の薬剤を投与し、それによって、それらが一緒になって効果的な緩和をもたらすことを含む。

【0269】

用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医師又は別の臨床医によって求められている細胞、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的な応答（これは、治療対象の障害の症状の緩和を包含する）を誘発する構造式Iで表される化合物の量を意味する。本明細書中で提供されている新規治療方法は、当業者には知られている障害のためのものである。用語「哺乳動物」は、ヒト及びコンパニオンアニマル（例えば、イヌ及びネコ）を包含する。

【0270】

構造式Iで表される化合物と第2の有効成分の重量比は、変えることができ、そして、各成分の有効用量に依存する。一般的には、それぞれの有効な用量が使用される。従って、例えば、構造式Iで表される化合物がCOX-2阻害薬と組み合わせられる場合、構造式Iで表される化合物とCOX-2阻害薬の重量比は、一般に、約1000:1~約1:1000の範囲内であり、好ましくは、約200:1~約1:200の範囲内である。構造式Iで表される化合物と別の有効成分との組み合わせも、一般に、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各有効成分の有効な用量を使用すべきである。

【0271】

合成方法

以下の反応スキーム及び実施例は、本明細書中に記載されている構造式Iで表される化合物の合成に使用し得る方法について例証している。これらの反応スキーム及び実施例は、例証するために提供されており、いかなる方法でも本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。全ての置換基は、別途示されていない限り、上記で定義されておりである。有機合成の文献中で知られている合成変換に基づくいくつかの戦略を、構造式Iで表される化合物の調製に使用することができる。

【0272】

機器

逆相クロマトグラフィーは、以下のものから選択されるカラムを備えたGilson GX-281で実施した： Phenomenex Synergi C18 (150mm \times 30mm \times 4ミクロン)、YMC-Actus Pro C18 (150mm \times 30mm \times 5ミクロン)、Xtimate C18 (150mm \times 25mm \times 5ミクロン)、Boston Green ODS (150mm \times 30mm \times 5ミクロン)、XSELECT C18 (150mm \times 30mm \times 5ミクロン)、及び、Waters XSELECT C18 (150mm \times 30mm \times 5ミクロン)。条件には、高pH (0.1% v/v 10mM NH₄CO₃又は0.05% NH₄OHを含んでいる0-100%アセトニトリル/水溶離液) 又は低pH (0.1% v/v TFAを含んでいる0-95%アセトニトリル/水溶離液) のいずれかが含まれており、そして、一部の実施例では、注記されている。

【0273】

SFCキラル分割は、Sepiate Prep SFC 100、Multigram II (MG II)、THAR80 prep SFC、又は、Waters SFC (80、200、又は、350) で実施した。

【0274】

LC/MS測定は、以下の条件のうちの1つを使用して、UV及びMS検出器とWaters SQD質量分析計を備えたWaters Classing Aquity システム、Shimadzu 2010若しくは2020質量分析計を備えたShimadzu 20UV254及び220nm、又は、DAD/ELSD及びG6110 MSDを備えたAgilent 1200 HPLCで実施した： (1) Ascentis Express C18 (3 \times 50mm) 2.7 μ mカラム、A：水中の0.05% TFA、及び、B：アセトニトリル中の0.05% TFAを含んでいる移動相を使用〔勾配 1.8 mL/分の流量で、6分間かけて90:10 (A:B) 5:95 (A:B)〕、UV検出 210nm； (2) Aquity BEH C18 (1.0 \times 50mm) 1.7 μ m

10

20

30

40

50

カラム、 A : 水中の 0.05% TFA、及び、 B : アセトニトリル中の 0.05% TFA を含んでいる移動相を使用〔勾配 0.3 mL / 分の流量で、 2 分間かけて 90 : 10 (A : B) 5 : 95 (A : B)〕、 UV 検出 215 nm ; (3) Agilent YMC J' Sphere H - 80 (3?50 mm) 5 μm カラム、 A : 水中の 0.1% TFA、及び、 B : アセトニトリルを含んでいる移動相を使用〔勾配 1.4 mL / 分の流量で、 3.6 分間かけて 95 : 5 (A : B) 0 : 100 (A : B)、及び、 0.4 分間 0 : 100 (A : B)〕、 UV 検出 254 nm 及び 220 nm、並びに、 Agilent 1100 四重極質量分析計 ; (4) Agilent TC - C18 (2.1?50 mm) 5 μm カラム、 A : 水中の 0.0375% TFA、及び、 B : アセトニトリル中の 0.01875% TFA を含んでいる移動相を使用〔勾配 0.8 mL / 分の流量で、 0.4 分間 90 : 10 (A : B) から、 3 分間かけて 90 : 10 0 : 100 (A : B)、及び、 0.6 分間 10 : 90 (A : B)〕、 UV 検出 254 nm 及び 220 nm、並びに、 Agilent 6110 四重極質量分析計。

10

【0275】

プロトン NMR 又は ^1H NMR は、別途特定されていない限り、標準的な分析技術に従って、 Varian 400 ATB PFG 5mm、 Nalorac DBG 400 - 5 若しくは Nalorac IDG 400 - 5 プローブを備えた Varian Unity - Inova 400 MHz NMR 分光計、 Auto X ID PFG Probe 5mm を備えた Varian - 400 MHz MR 分光計、 PFG 4Nuc Probe 5mm を備えた Varian 400 MHz VNMR S 分光計、又は、 PABBO Probe 5mm を備えた Bruker Avance III 500 MHz 分光計を使用して取得した。スペクトル分析の結果が報告される。化学シフト () 値は、デルタ () 単位、百万分率 1 (ppm) で報告される。 ^1H NMR スペクトルに関する化学シフトは、残留非重水素化溶媒 (CDCl_3 (7.26 ppm で参照される)、 DMSO-d-6 (2.50 ppm で参照される)、及び、 CD_3OD (3.31 ppm で参照される)) のシグナルに対して相対的に与えられる。多重項は、以下の略語で報告される : s = 一重線、 d = 二重線、 t = 三重線、 q = 四重線、 dd = 二重線の二重線、 m = 多重線又は非等価共鳴の重複。結合定数 (J) は、ヘルツ (Hz) で報告される。

20

【0276】

略語

AcOH は、酢酸である ; Boc は、tert - ブトキシカルボニルである ; Calc'd は、計算値である ; CDI は、1, 1' - カルボニルジイミダゾールである ; DAST は、三フッ化ジエチルアミノ硫黄である ; DCE は、ジクロロエタンである ; DCM は、ジクロロメタンである ; DEA は、ジエタノールアミンである ; DIBAL - H は、水素化ジイソブチルアルミニウムである ; DIPEA 又は DIEA は、N, N - ジイソプロピルエチルアミンである ; DMA は、ジメチルアセトアミドである ; DMF は、ジメチルホルムアミドである ; DMSO は、ジメチルスルホキシドである ; dppf は、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンである ; EDC は、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドである ; EDCI は、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドである ; Et₂O は、ジエチルエーテルである ; EtOAc は、酢酸エチルである ; EtOH は、エタノールである ; Et₃N は、トリエチルアミンである ; g は、グラムである ; h 又は hr (s) は、時間 (s) である ; HATU は、1 - [ビス (ジメチルアミノ) - メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロ - ホスフェートである ; Hex は、ヘキサンである ; HOAt は、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールである ; HPLC は、高性能液体クロマトグラフィーである ; IPA は、イソプロピルアルコールである ; iPrMgCl 又は i - PrMgCl は、イソプロピルマグネシウムクロリドである ; iPrMgCl - LiCl は、イソプロピルマグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体である ; L は、リットルである ; LAH は、水素化アルミニウムリチウムである ; LC / MS は、液体クロマトグラフィー - 質

30

40

50

量分析である； L R M Sは、低分解能質量分析である； Mは、モルである； M eは、メチルである； M e O Hは、メタノールである； M e C Nは、アセトニトリルである； M e M g B rは、メチルマグネシウムブロミドである； m gは、ミリグラムである； m Lは、ミリリットルである； m m o lは、ミリモルである； M s - C lは、メタンスルホニルクロリドである； Nは、規定である； N a H M D Sは、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである； N H ₄ O A cは、酢酸アンモニウムである； N M Oは、4 - メチルモルホリン N - オキシドである； N M Pは、N - メチルピロリドンである； m P aは、ミリパスカルである； m o l %は、モル%である； P C Cは、ピリジニウムクロロ - クロメートである； P d / Cは、炭素担持パラジウムである； P d (d p p f) C l ₂は、[1 , 1 - ビス(ジフェニル - ホスフィノ) - フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)である； P d (P P h ₃) ₄は、テトラキス(トリフェニル - ホスフィン) - パラジウム(0)である； P d (t B u ₃ P) ₂は、ビス(トリ - t e r t - ブチルホスフィン) - パラジウム(0)である； P e t . e t h e r又はP Eは、石油エーテルである； P Gは、保護基である； P P h ₃は、トリフェニル - ホスフィンである； p p mは、1リットル当たりのミリグラムである； P r e p .又はp r e pは、分取である； p s iは、ポンド/平方インチである； r t又はR Tは、室温である； S F Cは、超臨界流体クロマトグラフィーである； T B A Fは、テトラブチルアンモニウムフルオリドである； t B u X P h o s P d G 3は、[(2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)]パラジウム(I I)メタン - スルホネートである； T E Aは、トリエチルアミンである； T F Aは、トリフルオロ酢酸である； T H Fは、テトラヒドロフランである； T i (O E t) ₄は、チタン(I V)エトキシドである； T i (O i P r) ₄は、チタン(I V)イソプロポキシドである； T L Cは、薄層クロマトグラフィーである； U Vは、紫外線である；及び、v / vは、体積/体積である。

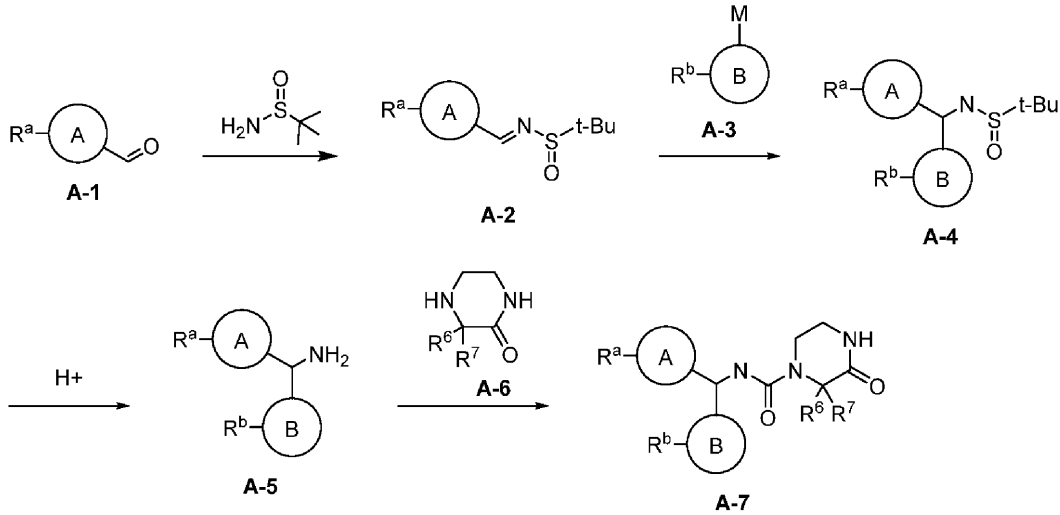
【 0 2 7 7 】

スキーム A に示されているように、構造式 I で表される化合物は、T i (O E t) ₄又はT i (O i P r) ₄などの脱水剤を利用して、適切に官能基化されたアルデヒド A - 1 と t e r t - ブタンスルフィンアミドを縮合させて中間体 A - 2 を得ることによって、調製することが可能である。次いで、中間体 A - 2 を様々な有機金属求核試薬 A - 3 と反応させて、中間体 A - 4 を得ることが可能であり、これを、酸性条件下で脱保護して、式 A - 5 で表されるアミンを得ることができる。次いで、アミン A - 5 を、尿素カップリング条件(カップリング試薬としてトリホスゲン又はC D Iを使用)のもとでピペラジン A - 6 と結合させて、式 A - 7 で表される化合物を得ることができる。一部の実施形態では、保護基(例えば、B o c)は、合成の過程を通じて除去する必要があり得る。タイプ A - 1 のアルデヒド及びタイプ A - 3 の有機金属は、市販されているか、又は、適切な出発物質及び試薬から合成することができる。

【 0 2 7 8 】

スキーム A

【化 1 6】



10

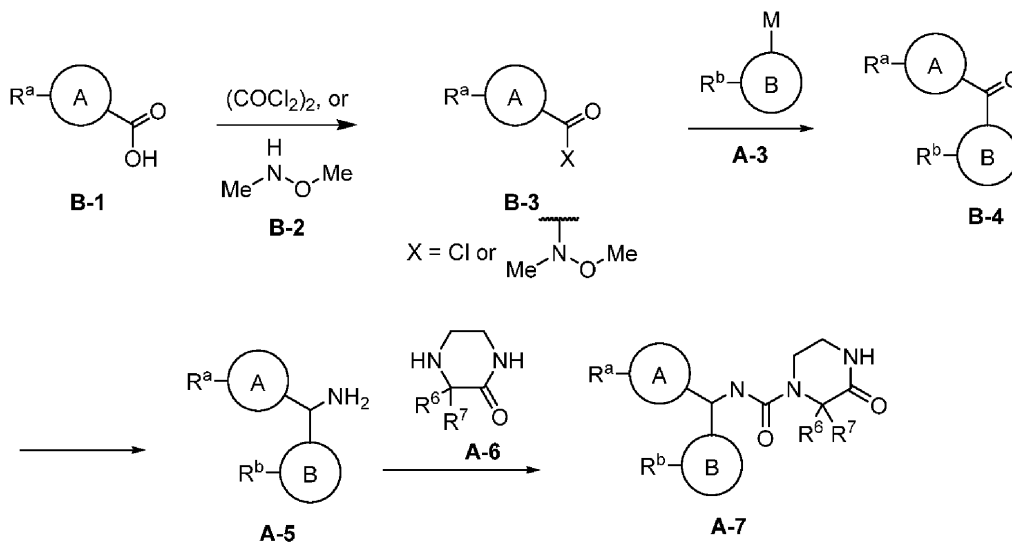
スキーム B に示されているように、構造式 I で表される化合物は、適切に官能基化されたカルボン酸 B - 1 を $(\text{COCl})_2$ で活性化するか又はアミン B - 2 とアミドカップリングさせて中間体 B - 3 を得ることによって、調製することができる。この中間体は、さまざまな有機金属求核試薬 A - 3 と反応させて中間体 B - 4 を得るのに適している。次いで、中間体 B - 4 は、アミン源及び還元剤の存在下で還元的アミノ化反応に付して、中間体 A - 5 を生成させることができる。場合により、tert-ブタン sulfonamide がアミン源として使用され、還元的アミノ化後に脱保護（酸性環境下で）が必要になる場合がある。次いで、アミン A - 5 を、尿素カップリング条件（カップリング試薬としてトリホスゲン又は CDI を使用）のもとでピペラジン A - 6 と結合させて、式 A - 7 で表される化合物を得ることができる。一部の実施形態では、Boc などの保護基は、合成の過程を通じて除去する必要があり得る。タイプ B - 1 のカルボン酸及びタイプ A - 3 の有機金属は、市販されているか、又は、適切な出発物質及び試薬から合成することができる。

20

【 0 2 7 9】

スキーム B

【化 1 7】



40

【実施例】

【 0 2 8 0】

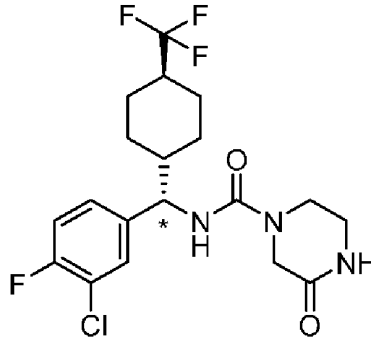
50

実施例

実施例 1 A 及び実施例 1 B

N - ((R) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド、及び、
N - ((S) - 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化 1 8】



10

段階 1 : (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (- 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メタノン

20

トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボン酸 (571 mg、2.91 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させた溶液に、0 で、DCM 中の塩化オキサリル (2 M、3.64 mL、7.28 mmol) 及び 1 滴の DMF を添加した。その混合物を室温まで昇温させ、4 時間攪拌し、次いで、40 に加熱し、30 分間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮して、残渣が得られた。その残渣を THF に溶解させた (4 mL、溶液 A)。別のフラスコの中で、シアン化銅 (I) (652 mg、7.28 mmol) を THF (4 mL) に懸濁させ、0 まで冷却し、続いて、THF 中の 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルマグネシウムプロミド (0.5 M、11.64 mL、5.82 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、溶液 A を添加し、その混合物を 0 で 4 時間攪拌した。その反応物を 30 mL の飽和水性 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

30

【 0 2 8 1】

LCMS m/z (M+H): 計算値 308.7, 実測値 309.2.

段階 2 : (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メタンアミン

マイクロ波管に、(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メタノン (1281 mg、4.15 mmol)、酢酸アンモニウム (2559 mg、33.2 mmol) 及びエタノール (15 mL) を装入した。その混合物を電子レンジで 130 で 20 分間加熱し、室温まで冷却し、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (287 mg、4.56 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジで 125 で 20 分間加熱し、次いで、室温まで冷却した。その反応物を、10% 水性 K_2CO_3 (30 mL) を添加することでクエンチし、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

40

【 0 2 8 2】

LCMS m/z (M+H): 計算値 413.9, 実測値 414.4.

段階 3 : 実施例 1 A 及び実施例 1 B

(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (トランス - 4 - (トリフルオロ - メチル) シ

50

クロヘキシル)メタンアミン(333 mg、1.075 mmol)をDCM(3 mL)に溶解させた溶液に、0 で、Et₃N(0.749 mL、5.38 mmol)及びトリホスゲン(319 mg、1.075 mmol)を添加した。その混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、ピペラジン-2-オン(215 mg、2.150 mmol)を添加した。0 で1時間攪拌した後、その反応物を室温まで昇温させ、室温で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-4% MeOH/DCMで溶離)で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物をSFC(OD-H カラム、25% EtOH + 0.25% DIPEA 共溶媒)でさらに分離させて、実施例1A(2番目に溶出した画分)及び実施例1B(最初に溶出した画分)が得られた。

10

【0283】

実施例1A: LRMS m/z (M+H): 計算値 435.8, 実測値 436.4. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, DMSO-d₆): 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 ? 7.27 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.96 ? 3.77 (m, 2H), 3.54 ? 3.41 (m, 2H), 3.14 (td, J = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.28 ? 0.87 (m, 5H).

実施例1B: LRMS m/z (M+H): 計算値 435.8, 実測値 436.4. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, DMSO-d₆): 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.38 ? 7.26 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 ? 4.31 (m, 1H), 4.00 ? 3.80 (m, 2H), 3.57 ? 3.42 (m, 2H), 2.51 (p, J = 1.8 Hz, 2H), 2.25 ? 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.93 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.83 ? 1.74 (m, 1H), 1.71 ? 1.57 (m, 1H), 1.27 ? 0.94 (m, 5H).

20

表1: 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例1A及び実施例1Bに関する合成手順に準じて調製した。

30

40

50

【表 1】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
2A		N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(8,8-ジフルオロ-ヒシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-3-オキソピペラジーン-1-カルボキسامイト	429.8	430.4	SFC: OD-H 共溶媒: 25%(IPA+0.2%DIPEA) ピーク 1
2B		N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(8,8-ジフルオロ-ヒシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-3-オキソピペラジーン-1-カルボキسامイト	429.8	430.4	SFC: OD-H 共溶媒: 25%(IPA+0.2%DIPEA) ピーク 2
3A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(8,8-ジフルオロ-ヒシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジーン-1-カルボキسامイト	443.9	444.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 20%MeOH ピーク 1
3B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(8,8-ジフルオロ-ヒシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジーン-1-カルボキسامイト	443.9	444.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 20%MeOH ピーク 2
4A		N-((R 又は S)-(4-クロロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)メチル)-3-オキソピペラジーン-1-カルボキسامイト	417.8	418.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH / CH ₃ CN 1:1) ピーク 2
4B		N-((S 又は R)-(4-クロロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)メチル)-3-オキソピペラジーン-1-カルボキسامイト	417.8	418.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH / CH ₃ CN 1:1) ピーク 1
5A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オ	449.8	450.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH / CH ₃ CN 1:1) ピーク 1

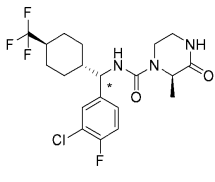
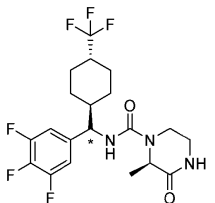
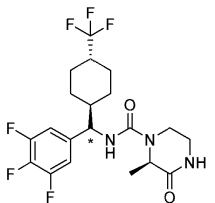
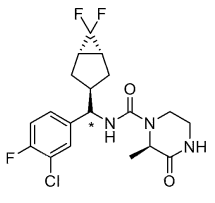
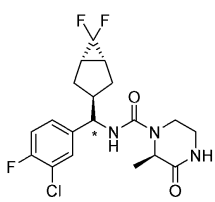
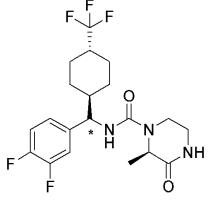
10

20

30

40

50

		キソ-ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°			
5B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°	449.8	450.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH / CH ₃ CN 1:1) ピーク 2
6A		(R)-2-メチル-3-オキソ-N-(((R 又は S)-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル)ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°	451.4	452.3	SFC: OJ-H 共溶媒: 25%EtOH ピーク 1
6B		(R)-2-メチル-3-オキソ-N-(((S 又は R)-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル)ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°	451.4	452.3	SFC: OJ-H 共溶媒: 25%EtOH ピーク 2
7A		(2R)-N-(((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)((1R,3s,5S)-6,6-ジ°フルオロ-ヒ°シクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°	415.8	416.3	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(EtOH+0.2%DIPEA) ピーク 1
7B		(2R)-N-(((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)((1R,3s,5S)-6,6-ジ°フルオロ-ヒ°シクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°	415.8	416.3	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(EtOH+0.2%DIPEA) ピーク 1
8A		(2R)-N-(((R 又は S)-(3,4-ジ°フルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジソ-1-カルホ°キサミト°	433.4	434.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH ピーク 1

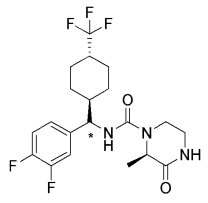
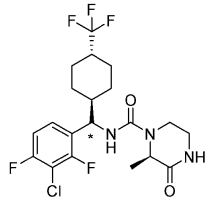
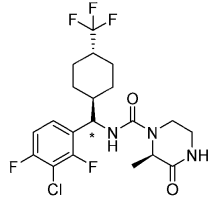
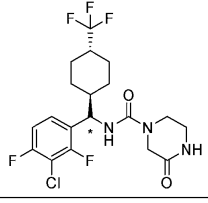
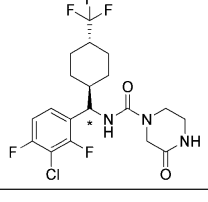
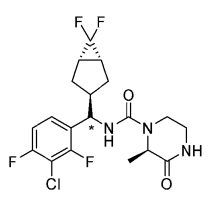
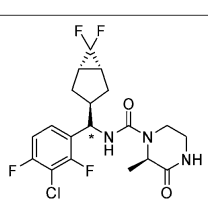
10

20

30

40

50

8B		(2R)-N-((S 又は R)-(3,4-ジフルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-L-プロリン-1-カルボキسامト	433.4	434.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH ピーク 2
9A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-L-プロリン-1-カルボキسامト	467.9	468.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 15%EtOH ピーク 1
9B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-L-プロリン-1-カルボキسامト	467.9	468.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 15%EtOH ピーク 2
10A		N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-3-オキソ-L-プロリン-1-カルボキسامト	453.8	454.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 15%EtOH ピーク 1
10B		N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-di-フルオロフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)メチル)-3-オキソ-L-プロリン-1-カルボキسامト	453.8	454.4	SFC: OJ-H 共溶媒: 15%EtOH ピーク 2
11A		(R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロ-ヒシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-L-プロリン-1-カルボキسامト	433.8	434.3	SFC: OJ-H 共溶媒: 25%EtOH ピーク 1
11B		(R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロ-ヒシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)メチル)-2-メチル-3-	433.8	434.3	SFC: OJ-H 共溶媒: 25%EtOH ピーク 2

10

20

30

40

50

		オキソピペラジン-1-カルボキサミド			
12A		N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメチル)ヒシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	461.9	462.4	SFC: AD-H 共溶媒: 25%MeOH+ 0.2%DIPEA ピーク 1
12B		N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメチル)ヒシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	461.9	462.4	SFC: AD-H 共溶媒: 25%MeOH+ 0.2%DIPEA ピーク 2
13A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	435.1	436.2	SFC: AS-H 共溶媒: 45%EtOH+0. 1%NH ₃ H ₂ O ピーク 1
13B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	435.1	436.2	SFC: AS-H 共溶媒: 45%EtOH+0. 1%NH ₃ H ₂ O ピーク 2
14A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	417.1	418.2	SFC: AS-H 共溶媒: 45%EtOH+0. 1%NH ₃ H ₂ O ピーク 1
14B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	417.1	418.2	SFC: AS-H 共溶媒: 45%EtOH+0. 1%NH ₃ H ₂ O ピーク 2

10

20

30

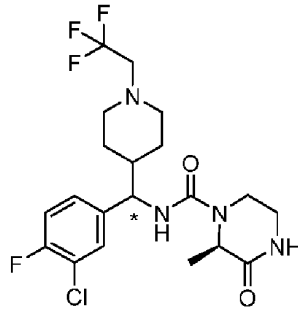
40

実施例 15 A 及び実施例 15 B

(2R)-N-((R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N-((S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

50

【化19】



10

段階1： 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

4-シアノピペリジン(517 mg、4.69 mmol)を無水 CH_2Cl_2 (8 mL)に溶解させた溶液に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタン-スルホネート(0.744 mL、5.16 mmol)及び Et_3N (0.850 mL、6.10 mmol)を添加した。その混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、ジエチルエーテルと飽和水性 NaHCO_3 の間で分配させた。その分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【0284】

LRMS m/z (M+H): 計算値 192.2, 実測値 193.1.

20

段階2： (3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン

マイクロ波管に、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(380 mg、1.977 mmol)、THF中の0.5 M 3-クロロ-4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド(5.93 mL、2.97 mmol)及びTHF(3 mL)を装入した。その混合物を電子レンジで100 で15分間加熱し、室温まで冷却し、続いて、MeOH(2 mL)及び NaBH_4 (224 mg、5.93 mmol)を添加した。その反応物を室温で3時間攪拌し、次いで、飽和水性 NH_4Cl (30 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2 x 30 mL)で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-5% MeOH / DCMで溶離)で精製して、標題化合物が得られた。

30

【0285】

LRMS m/z (M+H): 計算値 324.7, 実測値 325.2.

段階3： 実施例15A及び実施例15B

(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン(150 mg、0.462 mmol)を CH_2Cl_2 (3 mL)に溶解させた溶液に、0 で、 Et_3N (0.322 mL、2.309 mmol)及びトリホスゲン(137 mg、0.462 mmol)を添加した。その混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン(105 mg、0.924 mmol)を添加した。0 で1時間攪拌した後、その反応物を1時間室温まで昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-4% MeOH / DCMで溶離)で精製して、混合物が得られた。その混合物をSFC(OD-H カラム、25% EtOH 共溶媒)でさらに分離させて、実施例15A(最初に溶出した画分)及び実施例15B(2番目に溶出した画分)が得られた。

40

【0286】

実施例15A: LRMS m/z (M+H): 計算値 464.9, 実測値 465.4. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.31 (s, 1H), 7.15 ? 7.10 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.74 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.16 ? 3.08 (m, 1H), 3.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.97 (q, J = 9.6 Hz, 3H), 2.30 (td, J = 11.2,

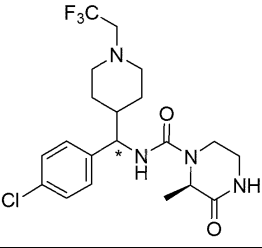
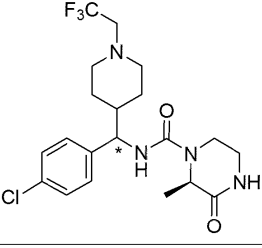
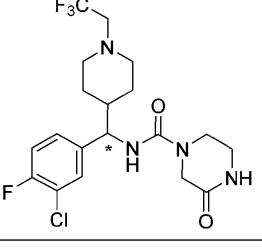
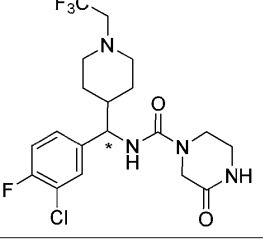
50

3.3 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 25.0 Hz, 4H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

実施例 15 B : LRMS m/z (M+H): 計算値 464.9, 実測値 465.4. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.16 ? 7.09 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.61 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (td, J = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19 ? 3.11 (m, 1H), 2.99 (tt, J = 23.4, 12.5 Hz, 4H), 2.41 ? 2.26 (m, 2H), 1.82 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 21.0 Hz, 4H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

表 2 : 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例 15 A 及び実施例 15 B に関する合成手順に準じて調製した。

【表 2】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
16A		(2R)-N-((R 又は S)-(4-クロロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	446.9	447.4	SFC: AS-H 共溶媒: 25%(IPA+ 0.2%DIPE A) ピーク 1
16B		(2R)-N-((S 又は R)-(4-クロロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	446.9	447.4	SFC: AS-H 共溶媒: 25%(IPA+ 0.2%DIPE A) ピーク 2
17A		N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	450.9	451.4	SFC: OD-H 共溶媒: 25%(IPA+ 0.2%DIPE A) ピーク 1
17B		N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	450.9	451.4	SFC: OD-H 共溶媒: 25%(IPA+ 0.2%DIPE A) ピーク 2

実施例 18 A、実施例 18 B、実施例 18 C 及び実施例 18 D

(2R)-N-((R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(R)-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-((R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(S)-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-((S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(1-(R)-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N-((S)-(3-クロロ-4-フルオロフ

10

20

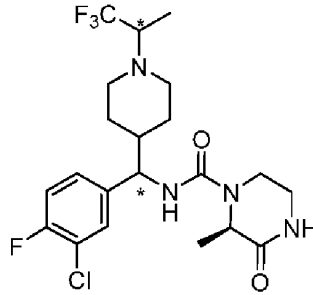
30

40

50

エニル) (1 - (S) - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化20】



10

段階1: tert - ブチル 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (542 mg, 1.990 mmol) を THF (8 mL) に溶解させた溶液に、0 で、THF 中の 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミド (0.5 M, 7.96 mL, 3.98 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、2 時間室温まで昇温させた。次いで、その反応物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。その分離された有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0287】

LRMS m/z (M+H): 計算値 341.8, 実測値 342.4.

段階2: (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノン塩酸塩

tert - ブチル 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (680 mg, 1.989 mmol) を CH₂Cl₂ (3 mL) と MeOH (1 mL) に溶解させた溶液に 1, 4 - ジオキサン中の HCl (4 M, 3 mL, 12.00 mmol) を添加した。その混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

30

【0288】

LRMS m/z (M+H): 計算値 241.7, 実測値 242.2.

段階3: (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノン

(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノン塩酸塩を DMF (5 mL) に溶解させた溶液に、1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネート (636 mg, 2.58 mmol) 及び Et₃N (1.108 mL, 7.95 mmol) を添加した。その混合物を 20 時間 50 °C まで加熱し、次いで、室温まで冷却し、H₂O でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。その分離された有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 40 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離) で精製して、標題化合物が得られた。

40

【0289】

LRMS m/z (M+H): 計算値 337.7, 実測値 338.3.

段階4: (S) - N - ((Z) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

マイクロ波管に、(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノン (188 mg, 0.557

50

mmol)、(S)-()-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(135 mg、1.113 mmol)及びチタン(IV)イソプロポキシド(1 mL、3.38 mmol)を装入した。その混合物を電子レンジで120 で30分間加熱した。次いで、飽和水性NaHCO₃(10 mL)及び30 mLの酢酸エチル(30 mL)。その混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)パッドで濾過した。その分離された有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-20%酢酸エチル/ヘキサンで溶離)で精製して、標題化合物が得られた。

【0290】

LRMS m/z (M+H): 計算値 440.9, 実測値 441.4.

10

段階5: (S)-N-((3-クロロ-4-フルオロフェニル) (1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(異性体A及び異性体B)

(S)-N-((Z)- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) (1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(174 mg、0.395 mmol)をTHF(1 mL)とMeOH(500 µL)に溶解させた溶液にNaBH₄(59.7 mg、1.578 mmol)を室温で添加した。その混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、酢酸エチルと飽和水性NaHCO₃の間で分配させた。その有機層を分離し、次いで、ブラインで洗浄した。その分離された有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取TLC(ヘキサン中40%酢酸エチルで溶離)で精製して、標題化合物が得られた。

20

【0291】

異性体A(最初に溶出した画分): LRMS m/z (M+H): 計算値 442.9, 実測値 443.4; 及び、

異性体B(2番目に溶出した画分): LRMS m/z (M+H): 計算値 442.9, 実測値 443.4.

段階6: (3-クロロ-4-フルオロフェニル) (1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩

(S)-N-((3-クロロ-4-フルオロフェニル) (1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(異性体A、48 mg、0.108 mmol)をCH₂Cl₂(500 µL)とMeOH(500 µL)に溶解させた溶液に1,4-ジオキサン中のHCl(4 M、1 mL、4.00 mmol)を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をヘキサン(2×10 mL)で洗浄し、濾過して溶媒を除去し、減圧下で脱水して、標題化合物が得られた。

30

【0292】

LRMS m/z (M+H): 計算値 338.8, 実測値 339.3.

段階7: 実施例18A及び実施例18B

(3-クロロ-4-フルオロフェニル) (1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン HCl(41.5 mg、0.111 mmol)をCH₂Cl₂(2 mL)に溶解させた溶液に、0 で、Et₃N(0.092 mL、0.664 mmol)及びトリホスゲン(32.8 mg、0.111 mmol)を添加した。その混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン(18.94 mg、0.166 mmol)を添加した。0 で1時間攪拌した後、その反応物を1時間室温まで昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-4%MeOH/DCMで溶離)で精製して、混合物が得られた。その混合物をSFC(OJ-H カラム、20%(EtOH+0.2%DIPEA)共溶媒)で分離させて、実施例18A(最初に溶出した画分)及び実施例18B(2番目に溶出した画分)が得られた。

40

【0293】

50

実施例 18A : LRMS m/z (M+H): 計算値 478.9, 実測値 479.4. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.31 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.57 ? 3.46 (m, 1H), 3.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.23 ? 3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.23 (s, 3H).

実施例 18B : LRMS m/z (M+H): 計算値 478.9, 実測値 479.4. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.24 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.23 ? 3.08 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.79 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (s, 2H), 1.24 (s, 3H).

10

段階 8 : 実施例 18C 及び実施例 18D

実施例 18C 及び実施例 18D は、段階 5 からの異性体 B を使用し、実施例 18A 及び実施例 18B に関する合成手順に準じて調製した。実施例 18C (最初に溶出した画分) 及び実施例 18D (2 番目に溶出した画分) は、SFC (OD-H カラム、15% (EtOH + 0.2% DIPEA) 共溶媒) で分離させた。

【0294】

実施例 18C : LRMS m/z (M+H): 計算値 478.9, 実測値 479.4. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.40 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.19 ? 7.13 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 11.6, 4.2 Hz, 1H), 3.33 ? 3.25 (m, 1H), 3.21 ? 3.09 (m, 2H), 2.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.40 ? 1.30 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

20

実施例 D : LRMS m/z (M+H): 計算値 478.9, 実測値 479.4. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.19 ? 7.13 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.34 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.22 ? 3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.39 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.73 ? 1.57 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

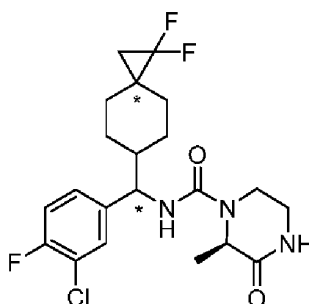
30

実施例 19A、実施例 19B、実施例 19C 及び実施例 19D

(2R)-N-(R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(トランス-1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-(S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(トランス-1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N-(S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(シス-1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化 2 1】



10

段階 1 : (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メタノン

1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボン酸 (318 mg, 1.672 mmol) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解させた溶液に、0 で、DCM 中の $(\text{COCl})_2$ (2 M, 1.672 mL, 3.34 mmol) 及び 1 滴の DMF を添加した。その混合物を室温まで昇温させ、4 時間攪拌し、続いて、30 分間 40 に加熱した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を THF (4 mL) に再度溶解させて、溶液 A を調製した。別の反応フラスコの中で、シアン化銅 (I) (374 mg, 4.18 mmol) を THF (4 mL) に懸濁させ、0 まで冷却し、続いて、THF 中の (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (0.5 M, 6.69 mL, 3.34 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、溶液 A に添加し、0 で 2 時間攪拌し、次いで、2 時間室温まで昇温させた。その反応混合物を酢酸エチルと飽和水性 NH_4Cl の間で分配させ、Celite (登録商標) パッドで濾過した。その分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0295】

LRMS m/z (M+H): 計算値 302.7, 実測値 302.9.

段階 2 : (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メタンアミン塩酸塩

30

マイクロ波管に、(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メタノン (506 mg, 1.672 mmol)、酢酸アンモニウム (1031 mg, 13.37 mmol) 及びエタノール (10 mL) を装入した。その混合物を電子レンジで 125 で 15 分間加熱し、室温まで冷却し、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (126 mg, 2.006 mmol) を添加した。その反応物を電子レンジで 125 で 15 分間加熱し、次いで、室温まで冷却し、30 mL の 10% 水性 K_2CO_3 でクエンチし、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル中の HCl (2 M, 2 mL) で処理し、生じた固体を濾去して、標題化合物が得られた。

40

【0296】

LRMS m/z (M+H): 計算値 303.7, 実測値 304.0.

段階 3 : 実施例 19 A、実施例 19 B、実施例 19 C 及び実施例 19 D

(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (1, 1 - ジフルオロスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メタンアミン塩酸塩 (160 mg, 0.527 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) に懸濁させた懸濁液に、0 で、トリホスゲン (156 mg, 0.527 mmol) 及び Et_3N (0.367 mL, 2.63 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、(R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (90 mg, 0.790 mmol) を添加した。その反応物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、1 時間室温ま

50

で昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0 - 4 % MeOH / DCMで溶離）で精製して、混合物が得られた。その混合物をSFC（AD-H カラム、20%（EtOH + 0.2% DIPEA）共溶媒）で分離させて、実施例19A（最初に溶出した画分）、実施例19B（2番目に溶出した画分）、実施例19C（3番目に溶出した画分）及び実施例19D（4番目に溶出した画分）が得られた。
【0297】

実施例19A：LRMS m/z (M+H): 計算値 443.9, 実測値 444.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 ? 7.11 (m, 2H), 6.19 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.22 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.51 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.37 ? 3.29 (m, 1H), 3.14 (ddd, J = 14.4, 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.02 ? 1.93 (m, 1H), 1.72 ? 1.60 (m, 4H), 1.48 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 3H), 1.29 ? 1.18 (m, 3H), 1.07 (dt, J = 20.4, 7.7 Hz, 3H).

10

実施例19B：LRMS m/z (M+H): 計算値 443.9, 実測値 444.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.16 ? 7.11 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.66 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.56 ? 3.47 (m, 1H), 3.36 ? 3.29 (m, 1H), 3.15 (ddd, J = 14.5, 11.2, 3.7 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.73 ? 1.59 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 ? 1.21 (m, 4H), 0.99 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 2H).

実施例19C：LRMS m/z (M+H): 計算値 443.9, 実測値 444.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.18 ? 7.05 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.5, 11.3, 3.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.77 ? 1.58 (m, 4H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.30 ? 1.08 (m, 3H), 1.06 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

20

実施例19D：LRMS m/z (M+H): 計算値 443.9, 実測値 444.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.38 (s, 1H), 7.19 ? 7.09 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.80 ? 1.58 (m, 4H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 ? 1.20 (m, 4H), 0.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

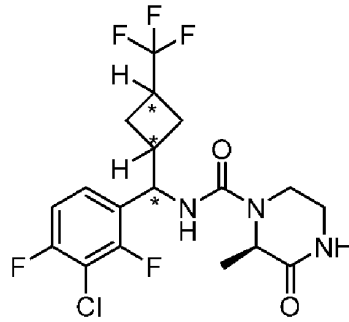
30

実施例20A、実施例20B、実施例20C及び実施例20D

(R)-N-(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(20A)、(R)-N-(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(20B)、(R)-N-(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(20C)、及び、(R)-N-(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(20D)。

40

【化 2 2】



10

段階 1 : (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノン

3 - (トリフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボン酸 (1.00 g、5.95 mmol) を CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解させた溶液に、0 で、DCM 中の $(\text{COCl})_2$ (2 M、3.57 mL、7.14 mmol) 及び 1 滴の DMF を添加した。その混合物を室温まで昇温させ、室温で 4 時間撹拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を THF (6 mL) に再度溶解させて、溶液 A を調製した。別のフラスコの中で、2 - クロロ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゼン (2.449 g、8.92 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、-20 まで冷却し、続いて、THF 中のイソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体 (1.3 M、6.86 mL、8.92 mmol) を添加した。その混合物を -20 で 2 時間撹拌し、次いで、0 まで昇温させ、続いて、シアン化銅 (I) (1.066 g、11.90 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次いで、溶液 A を添加した。その反応物を 0 で 2 時間維持し、1 時間室温まで昇温させ、次いで、酢酸エチルと飽和水性 NH_4Cl の間で分配させ、Celite (登録商標) パッドで濾過した。その分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0298】

LRMS m/z (M+H): 計算値 298.6 , 実測値 299.1.

30

段階 2 : (R, E) - N - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

マイクロ波管に、(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノン (1.7 g、5.69 mmol)、(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (1.035 g、8.54 mmol) 及びテトラエトキシチタン (10.46 mL、11.39 mmol) を装入した。その反応混合物を電子レンジで 105 で 1 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、 H_2O (30 mL) と 50 mL の酢酸エチル (50 mL) の中に注ぎ入れた。その混合物を 10 分間撹拌し、次いで、Celite (登録商標) パッドで濾過した。その分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

40

【0299】

LRMS m/z (M+H): 計算値 401.8, 実測値 402.3.

段階 3 : (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 A)、(R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 B - 1)、(R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 B - 2)、及び、(R

50

) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロ - メチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 C)

(R , E) - N - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 . 2 g , 5 . 4 8 m m o l) を T H F (1 0 m L) と M e O H (2 m L) に溶解させた溶液に、0 で、 NaBH_4 (0 . 2 0 7 g , 5 . 4 8 m m o l) を添加した。その混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、1時間室温まで昇温させ、酢酸エチルと飽和水性 NaHCO_3 の間で分配させた。その分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離) で精製して、混合物が得られた。その混合物をSFC (A D - H カラム、1 0 % M e O H 共溶媒) で分離させて、異性体 A (最初に溶出した画分)、異性体 B (2 番目に溶出した画分) 及び異性体 C (3 番目に溶出した画分) が得られた。異性体 B を SFC (I F - H カラム、3 0 % E t O H + 0 . 2 5 % D I P E A 共溶媒) でさらに分離させて、異性体 B - 1 (最初に溶出した画分) 及び異性体 B - 2 (2 番目に溶出した画分) が得られた。

10

【 0 3 0 0 】

段階 4 : (S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩

(R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) - メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 A , 1 2 5 m g , 0 . 3 1 0 m m o l) を CH_2Cl_2 (1 m L) に溶解させた溶液を0 まで冷却し、続いて、1 , 4 - ジオキサン中の HCl (4 M , 1 m L , 4 m m o l) を添加した。その混合物を0 で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル (2 x 5 m L) で洗浄し、濾過して、標題化合物が得られた。

20

【 0 3 0 1 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 299.7, 実測値 300.2.

段階 5 : 実施例 2 0 A

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩 (5 9 m g , 0 . 1 9 7 m m o l) を CH_2Cl_2 (4 m L) に懸濁させた懸濁液に、0 で、トリホスゲン (5 8 . 4 m g , 0 . 1 9 7 m m o l) 及び Et_3N (0 . 0 8 2 m L , 0 . 5 9 1 m m o l) を添加した。その混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、(R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (2 9 . 2 m g , 0 . 2 5 6 m m o l) を添加した。その反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、1時間室温まで昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 4 % M e O H / D C M で溶離) で精製して、実施例 2 0 A が得られた。

30

【 0 3 0 2 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 439.8, 実測値 440.3. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.22 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 28.5 Hz, 1H), 5.37 ? 5.21 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 4.56 ? 4.43 (m, 1H), 4.18 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.54 ? 3.43 (m, 1H), 3.32 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.20 ? 3.08 (m, 1H), 3.00 ? 2.82 (m, 2H), 2.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.28 ? 2.17 (m, 1H), 2.09 (q, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 1.97 ? 1.88 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

40

段階 6 : 実施例 2 0 B、実施例 2 0 C 及び実施例 2 0 D

実施例 2 0 B、実施例 2 0 C 及び実施例 2 0 D は、段階 3 において得られた異なる異性体を出発物質として使用して、実施例 2 0 A に関する合成手順に準じて調製した。

【 0 3 0 3 】

50

実施例 20B (異性体 C から得られた) : LRMS m/z (M+H): 計算値 439.8, 実測値 440.3. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.22 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.03 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.21 ? 3.11 (m, 1H), 3.00 ? 2.84 (m, 2H), 2.37 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 2.28 ? 2.18 (m, 1H), 2.11 (q, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 1.99 ? 1.88 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

実施例 20C (異性体 B - 1 から得られた) : LRMS m/z (M+H): 計算値 439.8, 実測値 440.3. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.21 (td, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 7.02 ? 6.92 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 ? 4.87 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.51 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.32 (dq, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 14.2, 11.1, 3.6 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 2.72 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (dtd, J = 11.9, 8.3, 3.7 Hz, 1H), 2.16 ? 2.06 (m, 1H), 2.06 ? 1.98 (m, 1H), 1.93 ? 1.85 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

10

実施例 20D (異性体 B - 2 から得られた) : LRMS m/z (M+H): 計算値 439.8, 実測値 440.3. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.25 ? 7.19 (m, 1H), 7.00 ? 6.93 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (td, J = 11.6, 4.2 Hz, 1H), 3.34 ? 3.27 (m, 1H), 3.16 (ddd, J = 14.3, 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 2.74 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.31 (dtd, J = 11.9, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.16 ? 2.09 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 12.0, 8.1, 3.8 Hz, 1H), 1.97 ? 1.88 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

20

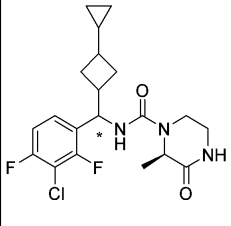
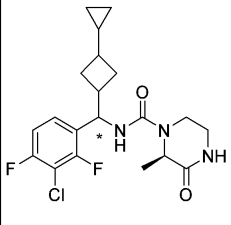
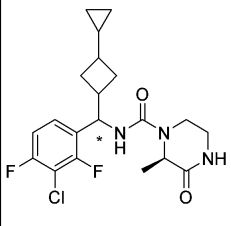
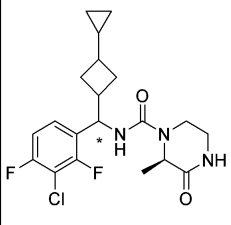
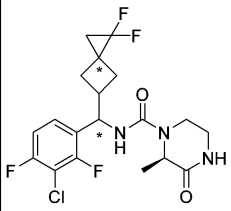
表 3 : 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例 20A、実施例 20B、実施例 20C 及び実施例 20D に関する合成手順に準じて調製した。

30

40

50

【表 3】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
21A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス又はシス-3-シクロプロピルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	411.9	412.4	段階3において、SFC: AD-H 共溶媒: 25%EtOH、 次いで、10%(IPA+0.2%DIPEA) ピーク 1
21B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス又はトランス-3-シクロプロピルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	411.9	412.4	段階3において、SFC: AD-H 共溶媒: 25%EtOH、 次いで、10%(IPA+0.2%DIPEA) ピーク 2
21C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス又はシス-3-シクロプロピルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	411.9	412.4	段階3において、SFC: AD-H 共溶媒: 25%EtOH、 次いで、10%(IPA+0.2%DIPEA) ピーク 3
21D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス又はトランス-3-シクロプロピルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	411.9	412.4	段階3において、SFC: AD-H 共溶媒: 25%EtOH、 次いで、10%(IPA+0.2%DIPEA) ピーク 4
22A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス又はシス-1,1-ジフルオロ-2,3-ヘキサニル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	433.8	434.4	段階3において、SFC: AD-H 共溶媒: 10%MeOH ピーク 1

10

20

30

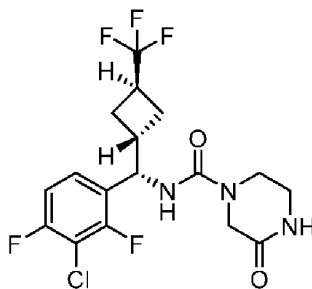
40

50

22B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス又はトランス-1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	433.8	434.4	段階 3 において、SFC: AD-H 共溶媒: 10%MeOH ピーク 2
22C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス又はシス-1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	433.8	434.4	段階 3 において、SFC: AD-H 共溶媒: 10%MeOH ピーク 3
22D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス又はトランス-1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	433.8	434.4	段階 3 において、SFC: AD-H 共溶媒: 10%MeOH ピーク 4
23		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(6,6-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	447.8	448.4	段階 3 において、SFC: AD-H 共溶媒: 20%MeOH ピーク 1
24A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	407.8	408.3	段階 5 において、SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH ピーク 1
24B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	407.8	408.3	段階 5 において、SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH ピーク 2
25A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-メチレンシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	383.8	384.3	段階 3 において、SFC: AD-H 共溶媒: 35%MeOH ピーク 1

25B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-メチレン-sシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボキサミド	383.8	384.3	段階 3 において、SFC: AD-H 共溶媒: 35%MeOH ピーク 2
-----	--	--	-------	-------	--

N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド
【化 2 3】



10

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩 (70 mg、0.208 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解させた溶液に、0 で、 Et_3N (0.116 mL、0.833 mmol) 及びトリホスゲン (61.8 mg、0.208 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、ピペラジン - 2 - オン (27.1 mg、0.271 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、1 時間室温まで昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 4 % MeOH/DCM で溶離) で精製して、実施例 26 が得られた。

20

【 0 3 0 4 】

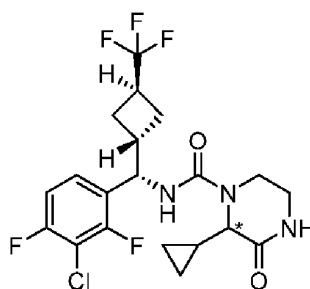
LRMS m/z (M+H): 計算値 425.8, 実測値 426.4. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.22 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 23.9$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 10.8, 7.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.04 ? 2.84 (m, 2H), 2.37 (q, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.28 ? 2.18 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.00 ? 1.83 (m, 2H).

実施例 27 A 及び実施例 27 B

(R または S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - シクロプロピル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド、及び、(S または R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - シクロプロピル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド

30

【化 2 4】



40

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩 (95.8 mg、0.285 mmol) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解させた溶液に、0 で、 Et_3N (0.199 mL、1.425 mmol) 及びトリホスゲン (85 mg、0.285 mmol) を添加した。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、3 - シクロプロピルピペラジン - 2 - オン (51.9 mg、0.371 mmol) を添加した。0 で 1 時間攪拌した後、その反応物を 1 時間室温ま

50

で昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0 - 4 % MeOH / DCMで溶離）で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物をSFC（OD - H カラム、30 % MeOH 共溶媒）でさらに分離させて、実施例 27 A（最初に溶出した画分）及び実施例 27 B（2 番目に溶出した画分）が得られた。

【0305】

実施例 27 A : LRMS m/z (M+H): 計算値 465.8, 実測値 466.4. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.21 (td, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.03 ? 4.96 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.51 ? 3.43 (m, 1H), 3.42 ? 3.30 (m, 2H), 2.94 (dq, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.86 (dt, J = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.28 ? 2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.94 ? 1.84 (m, 1H), 1.27 ? 1.21 (m, 1H), 0.66 (dt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 0.57 (ddt, J = 12.9, 8.5, 4.9 Hz, 2H), 0.47 (q, J = 7.4, 5.3 Hz, 1H).

10

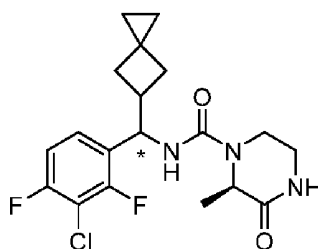
実施例 27 B : LRMS m/z (M+H): 計算値 465.8, 実測値 466.4. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.20 (td, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 7.01 ? 6.92 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 4.18 ? 4.08 (m, 2H), 3.47 ? 3.39 (m, 1H), 3.38 ? 3.31 (m, 2H), 2.95 (ddt, J = 14.7, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 2.86 (dt, J = 16.7, 8.7 Hz, 1H), 2.36 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 2.29 ? 2.20 (m, 1H), 2.11 (dq, J = 13.4, 7.0, 6.2 Hz, 1H), 1.99 ? 1.88 (m, 1H), 1.32 ? 1.27 (m, 1H), 0.74 ? 0.67 (m, 1H), 0.61 (ddt, J = 21.8, 8.3, 4.3 Hz, 2H), 0.51 (dq, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H).

20

実施例 28 A 及び実施例 28 B

(2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (スピロ[2.3]ヘキサン - 5 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド、及び、(2R) - N - ((S) (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (スピロ[2.3]ヘキサン - 5 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化25】



30

実施例 28 A : (2R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (スピロ[2.3]ヘキサン - 5 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド

40

ヘキサン中のジエチル亜鉛（1 M、2.215 mL、2.215 mmol）を CH₂Cl₂（5 mL）に溶解させた 0 の溶液に CH₂Cl₂（500 μL）の中の TFA（0.171 mL、2.215 mmol）を滴下して加えた。その混合物を 1 時間攪拌し、次いで、ジヨードメタン（0.179 mL、2.215 mmol）を添加した。次いで、40 分間経過した後、CH₂Cl₂（1 mL）の中の (2R) - N - ((R 又は S) (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (3 - メチレン - シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド（実施例 25 A、170 mg、0.443 mmol）を添加した。その反応物を 2 時間攪拌し、次いで、飽和水性 NH₄Cl でクエンチした。その分離された有機層を脱水し（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮

50

した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0 - 3% MeOH / CH₂Cl₂で溶離）で精製して、実施例28Aが得られた。

【0306】

LRMS m/z (M+H): 計算値 397.9, 実測値 398.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.21 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00 (dq, J = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.56 ? 3.45 (m, 1H), 3.35 ? 3.27 (m, 1H), 3.14 (ddd, J = 14.2, 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.86 (h, J = 7.1 Hz, 1H), 2.28 ? 2.15 (m, 1H), 2.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.01 ? 1.94 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.53 ? 0.35 (m, 4H).

実施例28B: (2R) - N - ((S) 又は (R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (スピロ[2.3]ヘキサン - 5 - イル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド

実施例28Bは、実施例25Bを出発物質として使用し、実施例28Aに関する合成手順に準じて調製した。

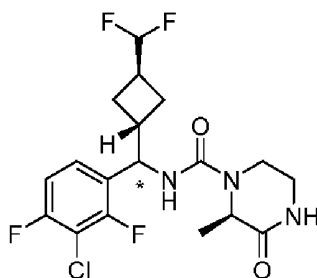
【0307】

LRMS m/z (M+H): 計算値 397.9, 実測値 398.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.25 ? 7.19 (m, 1H), 6.95 (q, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.07 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.31 ? 3.26 (m, 1H), 3.19 ? 3.12 (m, 1H), 2.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.24 ? 2.17 (m, 1H), 2.13 ? 2.07 (m, 1H), 2.02 ? 1.94 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.44 (t, J = 9.5 Hz, 4H).

実施例29A及び実施例29B

(2R) - N - ((R) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド、及び、(2R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル)シクロブチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化26】



段階1: (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル)シクロブチル)メタノン

3 - (ジフルオロメチル)シクロブタン - 1 - カルボン酸 (1.00 g, 6.66 mmol) を CH₂Cl₂ (15 mL) に溶解させた溶液に、0 °C で、CH₂Cl₂ 中の (COCl)₂ (2 M, 3.66 mL, 7.33 mmol) 及び 1 滴の DMF を添加した。その混合物を 4 時間室温まで昇温させ、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を THF (6 mL) に溶解させて、溶液 A を調製した。別のフラスコの中で、2 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゼン (2.74 g, 9.99 mmol) を THF (20 mL) に溶解させた溶液を -20 °C まで冷却し、続いて、THF 中の イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体 (1.3 M, 7.69 mL, 9.99 mmol) を添加した。得られた混合物を -20 °C で 2 時間攪拌し、次いで、0 °C まで昇温させ、続いて、シ

アン化銅 (I) (1 . 1 9 3 g 、 1 3 . 3 2 m m o l) を添加した。その混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、続いて、溶液 A を添加した。その反応物を 2 時間 0 で維持し、次いで、1 時間室温まで昇温させ、飽和水性 N H ₄ C l (4 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出した。その有機層を合して N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離) で精製して、トランス / シス混合物が得られた。その混合物を S F C (A D - H カラム、1 0 % M e O H 共溶媒) で分離させて、標題化合物 (トランス異性体、S F C から 2 番目に溶出した画分) が得られた。

【 0 3 0 8 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 280.6, 実測値 281.3.

10

段階 2 : (R) - N - ((E) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

マイクロ波管に、(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メタノン (1 8 0 m g 、 0 . 6 4 1 m m o l) 、 (R) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (1 1 7 m g 、 0 . 9 6 2 m m o l) 、テトラエトキシチタン (0 . 4 0 3 m L 、 1 . 9 2 4 m m o l) 及びトルエン (1 . 5 m L) を装入した。その混合物を電子レンジで 1 0 5 で 1 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、続いて、H ₂ O (2 0 m L) 及び酢酸エチル (2 0 m L) を添加した。その混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで、C e l i t e (登録商標) パッドで濾過した。その分離された有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【 0 3 0 9 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 383.8, 実測値 384.3.

段階 3 : (R) - N - ((E) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

(R) - N - ((E) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 4 6 m g 、 0 . 6 4 1 m m o l) を T H F (4 m L) と水 (2 0 0 μ L) に溶解させた溶液に、- 7 8 で、N a B H ₄ (7 2 . 7 m g 、 1 . 9 2 3 m m o l) を添加した。その混合物を - 7 8 で 3 時間攪拌し、次いで、室温までゆっくりと昇温させ、酢酸エチルと飽和水性 N a H C O ₃ の間で分配させた。その分離された有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

30

【 0 3 1 0 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 385.8, 実測値 386.4.

段階 4 : (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩

(R) - N - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 6 7 m g 、 0 . 4 3 3 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (1 m L) に溶解させた溶液に、0 で、1 , 4 - ジオキサン中の H C l (4 M 、 1 m L 、 4 . 0 0 m m o l) を添加した。その混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル (2 × 8 m L) で洗浄し、濾過して、標題化合物が得られた。

40

【 0 3 1 1 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 281.7, 実測値 282.3.

段階 5 : 実施例 2 9 A 及び実施例 2 9 B

(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩 (1 3 0 m g 、 0 . 4 6 2 m m o l) を D C M (5 m L) に溶解させた溶液に、0 で、E t ₃ N (0 . 2 5 7 m L 、 1 . 8 4 6 m m o l) 及びトリホスゲン (1 3 7 m g 、 0 . 4 6 2 m m o l) を添加した。その混合物を 0 で 1

50

時間攪拌し、次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン(52.7mg、0.462mmol)を添加した。その反応物を0で1時間攪拌し、次いで、1時間かけて室温まで昇温させ、その反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-4%MeOH/DCMで溶離)で精製して、異性体の混合物が得られた。その混合物をSFC(AD-Hカラム、20%EtOH共溶媒)でさらに分離させて、実施例29A(最初に溶出した画分)及び実施例29B(2番目に溶出した画分)が得られた。

【0312】

実施例29A: LRMS m/z (M+H): 計算値 421.8, 実測値 422.5. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, DMSO-d₆): 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.86 (td, J = 57.1, 3.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.20 ? 4.15 (m, 1H), 3.51 (td, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 3.36 ? 3.29 (m, 1H), 3.16 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 40.6 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.19 ? 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 ? 1.78 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

10

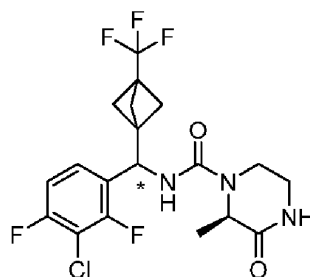
実施例29B: LRMS m/z (M+H): 計算値 421.8, 実測値 422.5. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, DMSO-d₆): 7.21 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.86 (td, J = 57.1, 3.7 Hz, 1H), 5.05 ? 4.99 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.54 ? 3.41 (m, 1H), 3.30 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.87 ? 2.63 (m, 2H), 2.28 (dt, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 17.8, 10.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 ? 1.81 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

20

実施例30A及び実施例30B

(2R)-N-(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N((S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

【化27】



30

段階1: N-メトキシ-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

40

DCM(12mL)の中の3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(300mg、1.666mmol)の混合物に、N₂下、CDI(540mg、3.33mmol)を25で添加した。その混合物を、N₂下、25で1時間攪拌し、次いで、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(244mg、2.498mmol)及びトリエチルアミン(0.696mL、5.00mmol)を添加した。その反応混合物を、N₂下、25で12時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 12g SepaFlash(登録商標) Silica Flash Column; 溶離液10-50%酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、標題化合物が得られた。

【0313】

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.48-2.07 (m, 6H).

段階2: (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノン

THF (2 mL) の中の1-プロモ-3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼン (856 mg, 3.76 mmol) の混合物に、 N_2 下、イソプロピルマグネシウムクロリド (2.90 mL, 3.76 mmol, 1.3 M トルエン溶液) を0 で2時間かけて添加した。次いで、N-メトキシ-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド (280 mg, 1.255 mmol) を0 で添加し、その反応物を、 N_2 下、20 で16時間撹拌した。次いで、その反応混合物を水 (20 mL) と EtOAc (20 mL) に溶解させた。その有機層を分離し、その水層を EtOAc (3 x 20 mL) で逆抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を Prep-TLC (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 9/1) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0314】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.62-7.67 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 2.41 (s, 6H).

段階3: (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタンアミン

EtOH (2 mL) の中の(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノン (120 mg, 0.386 mmol) と酢酸アンモニウム (447 mg, 5.79 mmol) の混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (36.4 mg, 0.579 mmol) を25 で添加した。その反応物を、マイクロ波下、130 で10分間撹拌した。次いで、その反応混合物を濃縮して大部分の EtOH を除去し、 $\text{pH} > 10$ になるまで 2N NaOH で処理し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。その有機層を合して無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0315】

LRMS m/z (M-16): 計算値 311.1, 実測値 294.9.

段階4: 実施例30A及び実施例30B

DCM (2 mL) の中のCDI (62.4 mg, 0.385 mmol) と(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタンアミン (100 mg 粗製) の混合物を20 で1時間撹拌した。次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン (47.6 mg, 0.417 mmol) を添加した。得られた混合物を20 で16時間撹拌した。次いで、その混合物を逆相 HPLC (75:25 45:55; 水 (0.1% TFA): MeCN (0.1% TFA)) で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物を SFC (AD-H カラム、5% - 40% EtOH + 0.05% DEA 共溶媒) でさらに分離させて、実施例30A (最初に溶出した画分) 及び実施例30B (2番目に溶出した画分) が得られた。

30

【0316】

実施例30A: LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.0. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$): 7.27-7.42 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 5.34-5.36 (m, 1H), 4.65 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.94-4.14 (m, 1H), 3.20-3.42 (m, 3H), 1.89 (s, 6H), 1.41 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

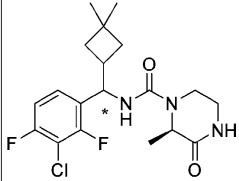
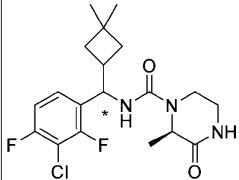
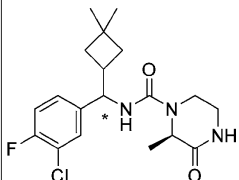
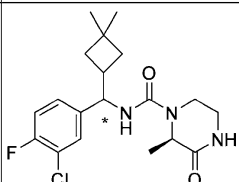
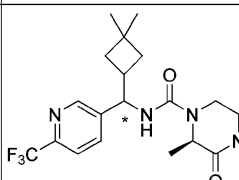
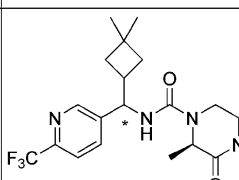
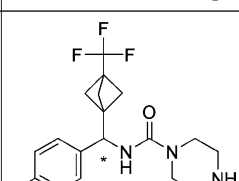
40

実施例30B: LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.0. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$): 7.24-7.41 (m, 1H), 7.14 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.42-4.69 (m, 1H), 3.90-4.13 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.41 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

表4: 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例30A及び実施例30Bに関する合成手順に準じて調製した。

50

【表 4】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
31A		(2R)-N-((R又はS)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3,3-ジメチルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	399.2	400.2	SFC: AD-H 共溶媒: 20%EtOH+0.1%NH ₃ H ₂ O ピーク 1
31B		(2R)-N-((S又はR)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3,3-ジメチルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	399.2	400.2	SFC: AD-H 共溶媒: 20%EtOH+0.1%NH ₃ H ₂ O ピーク 2
32A		N-((R又はS)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3,3-ジメチルシクロプロピル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	385.1	386.1	SFC: AD-H 共溶媒: 20%EtOH+0.1%NH ₃ H ₂ O ピーク 1
32B		N-((S又はR)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3,3-ジメチルシクロプロピル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	385.1	386.1	SFC: AD-H 共溶媒: 20%EtOH+0.1%NH ₃ H ₂ O ピーク 2
33A		(2R)-N-((R又はS)-(3,3-ジメチルシクロプロピル)(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	398.2	399.2	SFC: AD-H 共溶媒: 30%EtOH+0.1%NH ₃ H ₂ O ピーク 1
33B		(2R)-N-((S又はR)-(3,3-ジメチルシクロプロピル)(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	398.2	399.2	SFC: AD-H 共溶媒: 30%EtOH+0.1%NH ₃ H ₂ O ピーク 2
34A		N-((R又はS)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	419.1	420.2	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%-40%EtOH+0.05%DEA ピーク 1

10

20

30

40

50

34B		N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ヒシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	419.1	420.2	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+0. 05%DEA ピーク 2
35A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ヒシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	433.1	434.1	SFC: AD-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+0. 05%DEA ピーク 1
35B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)ヒシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	433.1	434.1	SFC: AD-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+0. 05%DEA ピーク 2

10

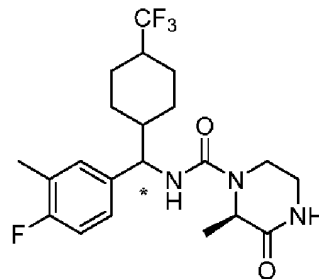
20

実施例 3 6 A、実施例 3 6 B、実施例 3 6 C 及び実施例 3 6 D

(2R)-N-((R)-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-((S)-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-((R)-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N-((S)-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

30

【化 2 8】



40

段階 1 : N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

DMF (40 mL) の中の 4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 1 (4 g、20.39 mmol) と HATU (11.63 g、30.6 mmol) の混合物に N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.98 g、30.6 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を 20 で 2 時間攪拌した。次いで、水 (300 mL) を添加し、その混合物を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、その有機層を合してブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を減圧下で蒸発させ、得られた粗製生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (

50

登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column ; 溶離液 13%石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、標題化合物が得られた。

【0317】

LRMS m/z (M+H): 計算値 339.1, 実測値 240.1.

段階2 : (4-フルオロ-3-メチルフェニル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノン

THF (3 mL) の中の N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (500 mg, 2.090 mmol) の混合物に (4-フルオロ-3-メチルフェニル) マグネシウムプロミド (13.79 mL, 6.90 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を 20 で 18 時間攪拌した。次いで、水 (15 mL) を添加し、その混合物を酢酸エチル (2 x 8 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させた。得られた粗製生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column ; 溶離液 4%石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0318】

LRMS m/z (M+H): 計算値 288.1, 実測値 289.1.

段階3 : (4-フルオロ-3-メチルフェニル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタンアミン

NH₄OAc (802 mg, 10.41 mmol) 及び NaBH₃CN (65.4 mg, 1.041 mmol) を、マイクロ波容器内で、(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノン (200 mg, 0.694 mmol) を EtOH (4 mL) に溶解させた溶液に添加した。その反応混合物を、マイクロ波反応器内で、130 で 15 分間、攪拌及び加熱した。次いで、その反応混合物を濃縮して大部分の EtOH を除去し、pH > 10 になるまで 2N NaOH で処理し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0319】

LRMS m/z (M+H): 計算値 289.1, 実測値 290.1.

段階4 : 実施例 36A、実施例 36B、実施例 36C 及び実施例 36D

DMF (1 mL) の中の (4-フルオロ-3-メチルフェニル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタンアミン (150 mg 粗製) と CDI (168 mg, 1.037 mmol) と DIEA (0.272 mL, 1.555 mmol) の混合物を 20 で 1 時間攪拌し、続いて、DMF (0.5 mL) の中の (R)-3-メチルピペラジン-2-オン (71.0 mg, 0.622 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 で 1 時間攪拌し、次いで、逆相 HPLC (53 : 47 33 : 67 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN (0.1% TFA)) で精製し、続いて、凍結乾燥させて、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物を SFC (OD-H カラム、40% EtOH 共溶媒) でさらに分離させて、実施例 36A (最初に溶出した画分)、実施例 36B (2 番目に溶出した画分)、実施例 36C (3 番目の画分) 及び実施例 36D (4 番目に溶出した画分) が得られた。

30

40

【0320】

実施例 36A : LRMS m/z (M+H): 計算値 429.2, 実測値 430.3. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.89 (br s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.46 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.31 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 2.93-3.15 (m, 3H), 2.19 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 0.82-1.26 (m, 8H).

50

実施例 3 6 B : LRMS m/z (M+H): 計算値 429.2, 実測値 430.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.19-7.24 (m, 1H), 7.18 (t, J=6.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.83-4.89 (m, 2H), 4.56 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.01-4.61 (m, 1H), 3.17-3.32 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.23 (m, 1H), 2.10 (td, J=4.5, 11.5 Hz, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.26 (dd, J=4.5, 13.5 Hz, 1H).

実施例 3 6 C : LRMS m/z (M+H): 計算値 429.2, 実測値 430.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.19-7.24 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.84-4.89 (m, 2H), 4.54 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.11 (m, 1 H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 2 H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 4H).

10

実施例 3 6 D : LRMS m/z (M+H): 計算値 429.2, 実測値 430.3. 1H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.05 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.86 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04-2.08 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.0 Hz, 5H), 0.93-1.14 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 1H)

表 5 : 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例 3 6 A、実施例 3 6 B、実施例 3 6 C 及び実施例 3 6 D に関する合成手順に準じて調製した。

20

30

40

50

【表 5】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
37A		(2R)-N-((R 又は S)-(4-クロロ-3-(シフルオロ-メチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル-2-メチル-3-オキソピペラジニン-1-カルボキسامト	481.2	482.2	SFC: OD-H 共溶媒: 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 1
37B		(2R)-N-((R 又は S)-(4-クロロ-3-(シフルオロ-メチル)フェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジニン-1-カルボキسامト	481.2	482.2	SFC: OD-H 共溶媒: 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 2
37C		(2R)-N-((S 又は R)-(4-クロロ-3-(シフルオロ-メチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル-2-メチル-3-オキソピペラジニン-1-カルボキسامト	481.2	482.2	SFC: OD-H 共溶媒: 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 3
37D		(2R)-N-((S 又は R)-(4-クロロ-3-(シフルオロ-メチル)フェニル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジニン-1-カルボキسامト	481.2	482.2	SFC: OD-H 共溶媒: 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 4
38A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(トランス-3-(シフルオロ-メトキシ)シクロプロピル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジニン-1-カルボキسامト	419.1	420.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 1
38B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) (シス-3-(シフルオロメトキシ)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジニン-1-カルボキسامト	419.1	420.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 2

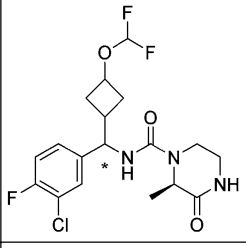
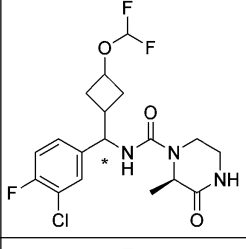
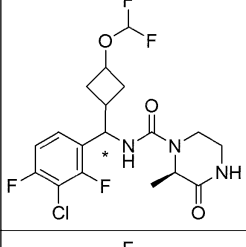
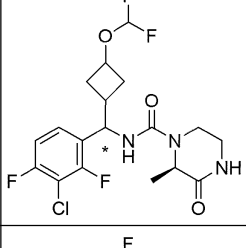
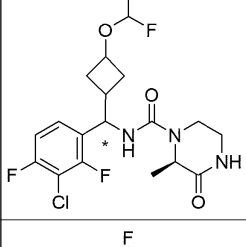
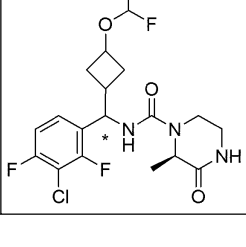
10

20

30

40

50

38C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(シス-3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキسامイド	419.1	420.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 3
38D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(トランス-3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキسامイド	419.1	420.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 4
39A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキسامイド	437.1	438.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%MeOH +0.05%DE A ピーク 1
39B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス-3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキسامイド	437.1	438.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%MeOH +0.05%DE A ピーク 2
39C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス-3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキسامイド	437.1	438.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%MeOH +0.05%DE A ピーク 3
39D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキسامイド	437.1	438.1	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%MeOH +0.05%DE A ピーク 4

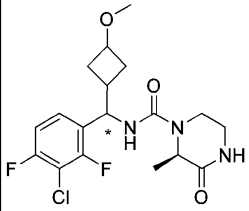
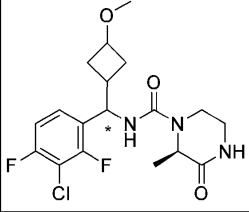
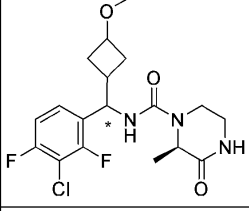
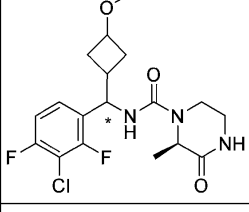
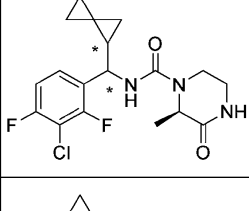
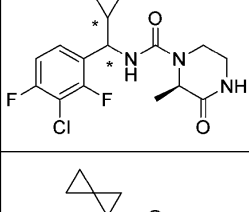
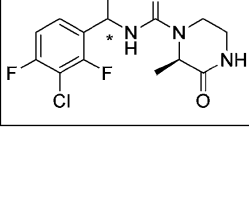
10

20

30

40

50

40A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-メチルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	401.1	402.1	SFC: OD-H 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 1
40B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス-3-メチルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	401.1	402.1	SFC: OD-H 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 2
40C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(シス-3-メチルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	401.1	402.1	SFC: OD-H 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 3
40D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-メチルシクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	401.1	402.1	SFC: OD-H 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 4
41A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((R 又は S)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	383.1	384.2	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 1
41B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((R 又は S)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	383.1	384.2	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 2
41C		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(S 又は R)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	383.1	384.2	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 3

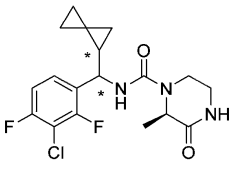
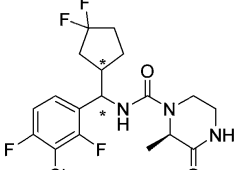
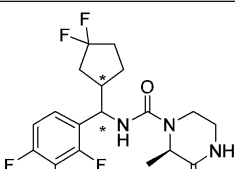
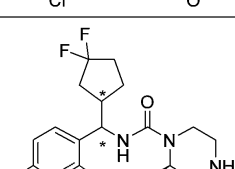
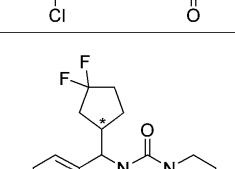
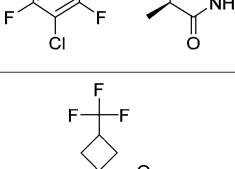
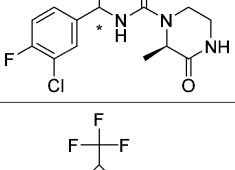
10

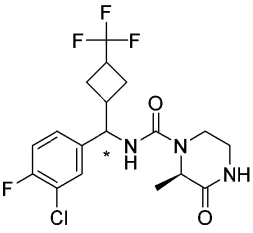
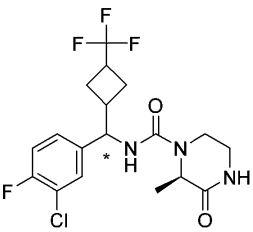
20

30

40

50

41D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((S 又は R)-スピロ[2.2]ヘキサン-1-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	383.1	384.2	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 4	
42A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((R 又は S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.1	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH + 0.1% NH ₃ H ₂ O) ピーク 1	10
42B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((S 又は R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.1	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH + 0.1% NH ₃ H ₂ O) ピーク 2	
42C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((R 又は S)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.1	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH + 0.1% NH ₃ H ₂ O) ピーク 3	20
42D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((S 又は R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.1	SFC: OJ-H 共溶媒: 30%(MeOH + 0.1% NH ₃ H ₂ O) ピーク 4	
43A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(トランス-3-(トリフルオロメチル)-シクロプロチル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.0	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 1	30
43B		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(シス-3-(トリフルオロメチル)-シクロプロチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピロラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.0	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 2	40

43C		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(トランス-3-(トリフルオロ-メチル)-シクロブチル)-メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.0	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 3 2 回目の SFC: AS-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 1
43D		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(シス-3-(トリフルオロメチル)-シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド	421.1	422.0	SFC: OJ-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 3 2 回目の SFC: AS-3 共溶媒: 5%- 40%EtOH+ 0.05%DEA ピーク 2

10

20

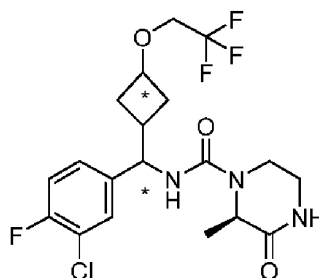
実施例 4 4 A、実施例 4 4 B、実施例 4 4 C 及び実施例 4 4 D

(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(シス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(44A)、(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(シス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(44B)、(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(トランス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(44C)、及び、(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(トランス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(44D)

30

【化 2 9】

40



50

段階1：ベンジル 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブタン - 1 - カルボキシレート

NaH (0 . 3 8 9 g , 9 . 7 2 m m o l) を T H F (1 0 m L) に懸濁させた懸濁液にベンジル 3 - ヒドロキシシクロブタン - 1 - カルボキシレート (1 . 6 7 g , 8 . 1 0 m m o l) を 0 で 1 0 分間で添加した。次いで、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (1 . 2 3 1 m L , 8 . 9 1 m m o l) を添加し、その混合物を 2 0 で 1 6 時間撹拌した。その反応物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。その有機層を合してブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を Prep - TLC (シリカゲル、酢酸エチル / 石油エーテル = 1 / 1 0 , v / v) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【 0 3 2 1 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 5 - 7 . 3 8 (m , 5 H) , 5 . 1 4 - 5 . 1 6 (m , 2 H) , 4 . 3 4 (q , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 7 8 (m , 2 H) , 3 . 0 6 - 3 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 6 3 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 3 8 (m , 2 H) .

段階2：3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブタン - 1 - カルボン酸

ベンジル 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (5 5 0 m g , 1 . 9 0 8 m m o l) を MeOH (1 0 m L) に溶解させた溶液に、N₂ 雰囲気下、Pd / C (2 0 3 m g) を添加した。その反応混合物を脱ガスし、H₂ を戻し充填し (3 回) 、その反応物を、H₂ (1 5 p s i) 下、2 0 で 1 2 時間撹拌した。次いで、その触媒を濾去し、その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【 0 3 2 2 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 0 5 (b r s , 1 H) , 4 . 3 5 (q , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 8 5 (m , 2 H) , 3 . 0 1 - 3 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 5 6 - 2 . 6 4 (m , 2 H) , 2 . 3 1 - 2 . 4 5 (m , 2 H) .

段階3：N - メトキシ - N - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブタン - 1 - カルボキサミド

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (3 7 0 m g , 1 . 8 6 7 m m o l) を D C M (5 m L) に溶解させた溶液に CDI (3 0 3 m g , 1 . 8 6 7 m m o l) を 2 0 で添加した。その混合物を 1 時間撹拌し、次いで、TEA (0 . 5 2 1 m L , 3 . 7 3 m m o l) 及び N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 8 2 m g , 1 . 8 6 7 m m o l) を添加した。その反応混合物を 2 0 で さらに 1 2 時間撹拌し、続いて、水 (1 0 m L) を添加した。その反応混合物を D C M (3 × 5 m L) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で蒸発させて、標題化合物が得られた。

30

【 0 3 2 3 】

LRMS m/z (M - 1 6) : 計算値 2 4 1 . 1 , 実測値 2 4 2 . 1 .

段階4：(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) シクロブチル) メタノン

4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロベンゼンを T H F (2 m L) に溶解させた溶液に T H F 中のイソプロピルマグネシウムクロリド (2 M , 1 . 7 4 1 m L , 3 . 4 8 m m o l) を 0 で添加した。その反応混合物を 2 0 で 1 時間撹拌し、続いて、T H F (1 m L) 中の N - メトキシ - N - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - シクロブタン - 1 - カルボキサミド (4 2 0 m g 粗製) の混合物を添加した。その反応物を 2 0 で 2 時間撹拌し、次いで、飽和水性 NH₄Cl (5 m L) でクエンチし、EtOAc (3 × 5 m L) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (I S C O (登録商標) ; 1 2 g S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n ; 溶離液 4 % 酢酸エチル / 石油エーテル) で精製して、標題化合物が得られた。

40

【 0 3 2 4 】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.02-8.08 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.37 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.09-4.24 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 3.86 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H).

段階5: (3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メタンアミン

EtOH (3 mL) 中の (3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メタン (250 mg, 0.805 mmol) と NH_4OAc (930 mg, 12.07 mmol) の混合物に NaBH_3CN (76 mg, 1.207 mmol) を 20 で添加した。その混合物を、マイクロ波 (Biota ge Initiator) 下、130 で10分間攪拌した。次いで、その反応混合物を濃縮して大部分の EtOH を除去し、 $\text{pH} > 12$ になるまで 2N NaOH で処理し、 EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

10

【0325】

LRMS m/z (M+H): 計算値 311.1, 実測値 312.0.

段階6: (2R)-N-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(シス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(異性体A)、及び、(2R)-N-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(トランス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(異性体B)

20

DMF (3 mL) 中の CDI (260 mg, 1.604 mmol) と (3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メタンアミン (250 mg 粗製) の混合物を 20 で1時間攪拌した。次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン (101 mg, 0.882 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 で2時間攪拌した。次いで、その固体を濾去し、その濾液を逆相 HPLC (58:42 28:72; 水 (0.1% TFA): MeCN (0.1% TFA)) で精製して、2種類の異性体を得られた。

【0326】

最初に溶出した異性体: (2R)-N-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(シス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(異性体A)。

30

【0327】

LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.2.

2番目に溶出した異性体: (2R)-N-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(トランス-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(異性体B)。

【0328】

LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.2.

段階7: 実施例44A、実施例44B、実施例44C及び実施例44D

異性体A (150 mg, 0.332 mmol) を SFC (AS-H カラム、30% ($\text{EtOH} + 0.1\% \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) 共溶媒) で分割して、実施例44A (最初に溶出した画分) 及び実施例44B (2番目に溶出した画分) が得られた。

40

【0329】

実施例44A: LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.2. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): 7.40-7.46 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.17 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.82 (q, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.36-1.42 (m, 3H).

実施例44B: LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.2. $^1\text{H NMR}$ (ppm)

50

(500 MHz, CD3OD-d4): 7.40-7.46 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.17 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.56 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 3.82 (q, J=9.0 Hz, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.37-1.43 (m, 3H).

異性体 B (100 mg、0.221 mmol) を SFC (OJ-H カラム、20% (EtOH + 0.1% NH₃H₂O) 共溶媒) で分割して、実施例 44C (最初に溶出した画分) 及び実施例 44D (2番目に溶出した画分) が得られた。

【0330】

実施例 44C: LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.2. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): 7.42-7.48 (m, 1H), 7.24-7.62 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.54 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.27 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.82 (q, J=9.0 Hz, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.21 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 3H).

10

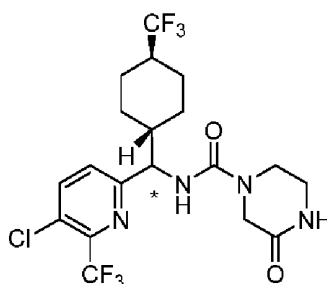
実施例 44D: LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 452.2. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD3OD-d4): 7.41-7.47 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.26 (q, J=6.0 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.81 (q, J=9.0 Hz, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.21 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.34-1.40 (m, 3H).

実施例 45A 及び実施例 45B

20

N - ((R) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド 及び N - ((S) - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) (トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化30】



30

段階 1: 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルピリジン

THF (30 mL) と水 (3 mL) の中の 3, 6 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 g、9.26 mmol) とカリウム トリフルオロ (ビニル) ボレート (1.861 g、13.89 mmol) と K₂CO₃ (2.56 g、18.52 mmol) の混合物に、N₂ 下、Pd(dppf)Cl₂ (0.339 g、0.463 mmol) を 20 で添加した。その混合物を 80 で 12 時間攪拌した。次いで、水 (3 mL) を添加し、その混合物を DCM (3 × 15 mL) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

40

【0331】

LRMS m/z (M+H): 計算値 207.5, 実測値 208.0.

段階 2: 5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピコリンアルデヒド

THF (10 mL) と水 (5 mL) の中の 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルピリジン (1.922 g、9.26 mmol) と NMO (2.169 g、18.52 mmol) と OsO₄ (4.63 mL、0.463 mmol) の混合物を 20 で

50

12時間攪拌した。次いで、 NaIO_4 (5.94 g, 27.8 mmol) を添加し、その混合物を20 でさらに2時間攪拌した。次いで、水 (60 mL) を添加し、その混合物をDCM (3 x 40 mL) で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【0332】

LRMS m/z (M+H): 計算値 209.6, 実測値 210.0.

段階3: (5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノン

5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアルデヒド (600 mg 粗製)、4-メチル-N'-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシリデン)ベンゼンスルホノヒドラジド (1915 mg, 5.73 mmol) をジオキサン (20 mL) に溶解させた溶液に Cs_2CO_3 (1866 mg, 5.73 mmol) を15 で添加した。次いで、その反応物を12時間100 まで加熱し、濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 20 g Sepa Flash (登録商標) Silica Flash Column; 溶離液 10% 酢酸エチル/石油エーテル) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0333】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.12-8.18 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H), 4.02 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.06-2.20 (m, 5H), 1.72-1.77 (m, 4H).

段階4: (5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタンアミン

20

EtOH (2 mL) 中の(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノン (130 mg, 0.361 mmol) と NH_4OAc (417.89 mg, 5.42 mmol) の混合物に NaBH_3CN (34.07 mg, 0.542 mmol) を20 で添加した。その反応混合物を、マイクロ波 (Biotage Initiator) 下、130 で10分間攪拌し、次いで、濃縮して大部分のEtOHを除去し、 $\text{pH} > 12$ になるまで2N NaOHで処理し、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【0334】

30

LRMS m/z (M+H): 計算値 360.1, 実測値 361.1.

段階5: N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

DMF (1.5 mL) 中のCDI (90 mg, 0.554 mmol) と(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタンアミン (100 mg 粗製) の混合物を20 で1時間攪拌した。次いで、ピペラジン-2-オン (30.5 mg, 0.305 mmol) を添加した。その反応混合物を20 で1時間攪拌し、次いで、その固体を濾去し、その濾液をprep-HPLC (53:47 23:67; 水 (0.1% TFA): MeCN (0.1% TFA)) で精製して、2種類の異性体を得られた。

40

【0335】

最初に溶出した異性体: N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド (トランス-異性体)。

【0336】

LRMS m/z (M+H): 計算値 486.1, 実測値 487.2.

2番目に溶出した異性体: N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド (シス-異性体)。

50

【0337】

LRMS m/z (M+H): 計算値 486.1, 実測値 487.1.

段階6: 実施例45A及び実施例45B

N-((5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(80mg, 0.164mmol)をChiral-SFC(カラム DA ICEL CHIRALPAK IC, 30%(EtOH+0.1%NH₃H₂O) 共溶媒)で分割して、実施例45A(最初に溶出した画分)及び実施例45B(2番目に溶出した画分)が得られた。

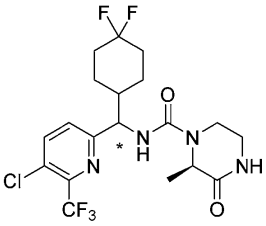
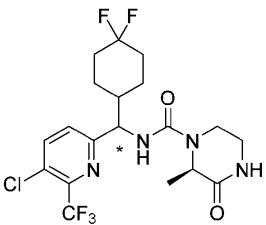
【0338】

実施例45A: LRMS m/z (M+H): 計算値 486.1, 実測値 487.2. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD₃OD-d₄): 7.99-8.05 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.06-1.27 (m, 3H).

実施例45B: LRMS m/z (M+H): 計算値 486.1, 実測値 487.2. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD₃OD-d₄): 7.99-8.05 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.06-1.26 (m, 3H).

表6: 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例45A及び実施例45Bに関する合成手順に準じて調製した。

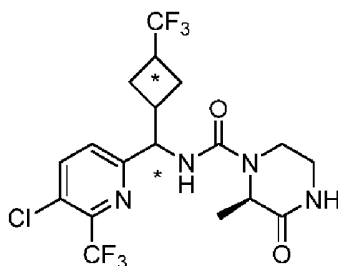
【表6】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
46A		(2R)-N-((R又はS)-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド*	468.1	469.1	SFC: AD-H 共溶媒: 20%(IPA+0.1% NH ₃ H ₂ O) ピーク1
46B		(2R)-N-((S又はR)-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド*	468.1	469.1	SFC: AD-H 共溶媒: 20%(IPA+0.1% NH ₃ H ₂ O) ピーク2

実施例47A、実施例47B、実施例47C及び実施例47D

(2R)-N-((R又はS)-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(シス-3-(トリフルオロメチル)-シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(47A)、(2R)-N-((R又はS)-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(47B)、(2R)-N-((S又はR)-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(47C)、及び、(2R)-N-((S又はR)-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(シス-3-(トリフルオロメチル)-シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(47D)。

【化31】



10

段階1： 6 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン

5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン (2 g、10.18 mmol) と臭化銅 (II) (3.41 g、15.26 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解させた溶液に亜硝酸 tert - ブチル (2.099 g、20.35 mmol) を 0 で添加した。その反応混合物を 30 で 16 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を MPLC (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column; 溶離液 0 ~ 8% 石油エーテル / EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。

20

【0339】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.69-7.76 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H).

段階2： (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノン

6 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン (555 mg、2.131 mmol) をトルエン (6 mL) に溶解させた溶液に、N₂ 下、THF 中のブチリチウム (2.5 M、0.796 mL、1.989 mmol) を -70 で添加した。その混合物を -70 で 1 時間攪拌し、次いで、トルエン (3 mL) 中の N - メトキシ - N - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブタンカルボキサミド (300 mg、1.421 mmol) を添加した。その反応物を 0 まで昇温させ、1 時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を MPLC (ISCO (登録商標); 4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column; 溶離液 0 ~ 5% 石油エーテル / EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。

30

【0340】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.18-8.23 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 4.19-4.47 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 4H).

段階3： (R, E) - N - ((5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

40

(5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 2 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノン (400 mg、0.808 mmol) をトルエン (6 mL) に溶解させた溶液に、テトラエトキシチタン (369 mg、1.616 mmol) 及び (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (196 mg、1.616 mmol) を添加した。その混合物を電子レンジ内で 105 で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。その反応混合物は、それ以上精製することなく、そのまま次の段階で使用した。

【0341】

LRMS m/z (M+H): 計算値 434.1, 実測値 435.1.

50

段階4： (R)-N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

トルエン(6 mL)の中の(R, E)-N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(300 mg、粗製)をTHF(6 mL)と水(0.05 mL)で希釈した。次いで、NaBH₄(131 mg、3.45 mmol)を添加し、その混合物を-70℃で1時間撹拌した。その反応混合物をゆっくりと27℃まで昇温させ、15時間撹拌した。次いで、その混合物を水(10 mL)で希釈し、濾過し、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。その有機層を合してブライン(20 mL)で洗淨し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取TLC(SiO₂、石油エーテル：EtOAc=2：1)で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0342】

LRMS m/z (M+H): 計算値 436.1, 実測値 437.1.

段階5： (R)-N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタンアミン塩酸塩

(R)-N-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(300 mg、0.549 mmol)をMeOH(3 mL)に溶解させた溶液にHCl/MeOH(4 N、3 mL)を添加した。その混合物を27℃で1時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0343】

LRMS m/z (M+H): 計算値 332.1, 実測値 333.1.

段階6： 実施例47A、実施例47B、実施例47C及び実施例47D

(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタンアミン塩酸塩(180 mg、0.433 mmol)をDMF(3.5 mL)に溶解させた溶液にジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(140 mg、0.866 mmol)を添加した。その反応混合物を27℃で1時間撹拌し、次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン(51.9 mg、0.455 mmol)を添加した。得られた混合物を27℃で2時間撹拌し、次いで、MeCN(1 mL)で希釈し、分取HPLC(62：38 32：68；水(0.1% TFA)：MeCN(0.1% TFA))で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物をSFC(OJ-H カラム、30%(EtOH+0.1% NH₃H₂O) 共溶媒)で分離させて、最初に溶出した異性体、実施例47C(2番目に溶出した画分)及び実施例47D(3番目に溶出した画分)が得られた。最初に溶出した異性体を2回目のSFC(OJ-H カラム、10-30%(EtOH+0.1% NH₃H₂O) 共溶媒)でさらに分離させて、実施例47A(最初に溶出した画分)及び実施例47B(2番目に溶出した画分)が得られた。

30

【0344】

実施例47A： LRMS m/z (M+H): 計算値 472.1, 実測値 473.0. 1H NMR (ppm) (400 MHz, クロロホルム-d): 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.88 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.95-4.12 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 2H), 2.75-2.99 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 3H), 1.41 (d, J=7.2 Hz, 3H).

実施例47B： LRMS m/z (M+H): 計算値 472.1, 実測値 473.1 1H NMR (ppm) (400 MHz, クロロホルム-d): 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 2.96-3.26 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.40 (d, J=7.2 Hz, 3H).

40

50

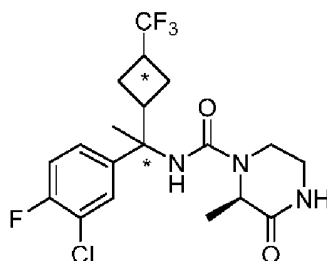
実施例 47C : LRMS m/z (M+H): 計算値 472.1, 実測値 473.0 ¹H NMR (ppm) (400 MHz, クロロホルム-d): 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.95-4.12 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 2H), 2.75- 2.99 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 3H), 1.43 (d, J=7.2 Hz, 3H).

実施例 47D : LRMS m/z (M+H): 計算値 472.1, 実測値 473.0 ¹H NMR (ppm) (400 MHz, クロロホルム-d): 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.87-3.08(m, 2H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.2 Hz, 3H).

実施例 48A、実施例 48B、実施例 48C 及び実施例 48D

(2R) - N - ((R 又は S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド (48A)、(2R) - N - ((R 又は S) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド (48B)、(2R) - N - ((S 又は R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド (48C)、及び、(2R) - N - ((S 又は R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド (48D)

【化 32】



段階 1 : 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エタン - 1 - オール

MeMgBr (68.0 mg、0.570 mmol) を、(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタノン (20 mg、0.071 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解させた溶液に、-78 で添加した。得られた混合物をゆっくりと 25 まで昇温させ、25 で 16 時間攪拌した。次いで、その反応を飽和水性 NH₄Cl (5 mL) でクエンチし、EtOAc (4 × 8 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣を prep - TLC (SiO₂、石油エーテル : EtOAc = 5 : 1) で精製して、標題化合物が得られた。

【 0345】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.62 (dd, J=2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H).

段階 2 : 2 - クロロ - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エチル) アセトアミド

2 - クロロアセトニトリル (153 mg、2.022 mmol) を、1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) エタン -

1 - オール (60 mg、0.202 mmol) を TFA (1.5 mL) に溶解させた溶液に、25 で添加した。得られた混合物を 25 で 16 時間攪拌し、次いで、濃縮した。得られた残渣を prep-HPLC (TFA) で精製して、標題化合物が得られた。

【0346】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.15-8.39 (m, 1H), 7.37 (t, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 2H), 2.65-3.08 (m, 2H), 1.93-2.31 (m, 4H), 1.62-1.68 (m, 3H).

段階3: 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)エタン - 1 - アミン

EtOH (2 mL) と AcOH (0.400 mL) の中の 2 - クロロ - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)エチル)アセトアミド (55 mg、0.148 mmol) とチオ尿素 (13.50 mg、0.177 mmol) の混合物を 110 で 16 時間攪拌した。次いで、その混合物を濃縮し、得られた残渣を prep-HPLC (50 : 50 20 : 80 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN (0.1% TFA)) で精製して、標題化合物が得られた。

【0347】

LRMS m/z (M+H): 計算値 295.1, 実測値 296.1.

段階4: (2R) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)エチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド

トリホスゲン (25.07 mg、0.095 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解させた溶液に DIEA (0.124 mL、0.710 mmol) を 0 で添加した。次いで、1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)エタン - 1 - アミン (70 mg、0.237 mmol) を CH₂Cl₂ (1 mL) に溶解させた溶液を添加した。その反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次いで、(R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (32.4 mg、0.284 mmol) を CH₂Cl₂ (1 mL) に溶解させた溶液を添加した。その反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、濃縮した。得られた残渣を prep-HPLC (80 : 20 50 : 50 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN (0.1% TFA)) で精製して、標題化合物が得られた。

【0348】

LRMS m/z (M+H): 計算値 435.1, 実測値 436.1.

段階5: 実施例 48A、実施例 48B、実施例 48C 及び実施例 48D

(2R) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)エチル) - 2 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボキサミド (75 mg、0.172 mmol) を Chiral SFC (カラム: (S, S) - Wheelk - O; 5% 40% の IPA + 0.05% DEA 共溶媒) で分離させて、実施例 48A (最初に溶出した画分) 及び実施例 48B (2 番目に溶出した画分) が得られた。3 番目に溶出した画分を 2 回目の SFC (カラム: OD - 3、5 - 40% EtOH + 0.05% DEA 共溶媒) でさらに分離させて、実施例 48C (最初に溶出した画分) 及び実施例 48D (2 番目に溶出した画分) が得られた。

【0349】

実施例 48A: LRMS m/z (M+H): 計算値 435.1, 実測値 436.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.38 (dd, J=2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 4.53-4.65 (m, 1H), 3.95 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.12-2.34 (m, 3H), 2.06-2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H).

実施例 48B: LRMS m/z (M+H): 計算値 435.1, 実測値 436.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.37 (dd, J=2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.

10

20

30

40

50

20-3.29 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H).

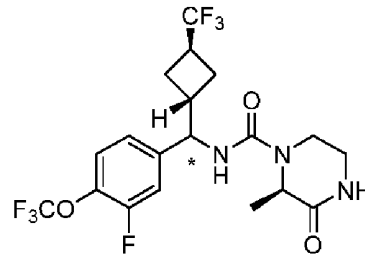
実施例 48C : LRMS m/z (M+H): 計算値 435.1, 実測値 436.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.37 (dd, J=2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.15 - 3.28 (m, 3H), 2.67-2.69 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H).

実施例 48D : LRMS m/z (M+H): 計算値 435.1, 実測値 436.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, クロロホルム-d): 7.36 (dd, J=2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.05-3.08 (m, 1H), 2.84-2.86 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.0 Hz, 3H).

実施例 49A 及び実施例 49B

(2R)-N-(R)-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N-(S)-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

【化33】



段階 1 : (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノン

THF (2 mL) 中の N-メトキシ-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド (50 mg, 0.237 mmol) の混合物に (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル) マグネシウムプロミド (134 mg, 0.474 mmol) を 0 で添加した。その混合物を、N₂ 下、0 で 2 時間撹拌した。次いで、その反応を飽和水性 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を prep-TLC (SiO₂, PE : EtOAc = 20 : 1) で精製して、標題化合物が得られた。

【0350】

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) 7.73-7.77 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.04-2.79 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H).

段階 2 : (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノール

DMF (1 mL) 中の TEA (0.147 mL, 1.053 mmol) を、HCOOH (27.0 mg, 0.587 mmol) を DMF (2 mL) に溶解させた溶液に、20 で添加した。得られた混合物を 20 で 10 分間撹拌し、次いで、DMF (2 mL) 中の (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノン (60 mg, 0.173 mmol) を添加し、続いて、(S,S)-ノヨリ触媒 (1.098 mg, 1.726 μmol) を添加した。

その反応物を 20 で 16 時間攪拌し、次いで、水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合してブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を濃縮し、得られた残渣を prep-TLC (PE : EtOAc = 5 : 1) で精製して、標題化合物が得られた。

【0351】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18 (td, J=1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 2.67 (qd, J=7.6, 15.2 Hz, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 3H).

段階 3 : (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチルメタンスルホネート

10

(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタノール (55 mg, 0.157 mmol) と TEA (0.044 mL, 0.315 mmol) を THF (5 mL) に溶解させた溶液を氷浴内で冷却し、それに、Ms-Cl (0.279 mL, 3.58 mmol) を添加した。その反応物を 20 で 2.5 時間攪拌し、次いで、ブライン (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を濃縮して、標題化合物が得られた。

【0352】

段階 4 : 4-(アジド(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

20

NaN₃ (130 mg, 2.000 mmol) を、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチルメタンスルホネート (60 mg, 粗製) を DMF (2.5 mL) に溶解させた溶液に、添加した。その反応物を 80 で 16 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (4 × 5 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合してブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を濃縮して、標題化合物が得られた。

【0353】

段階 5 : N-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-1,1,1-トリフェニル-15-ホスファイン

30

PPh₃ (62.4 mg, 0.238 mmol) を、4-(アジド(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (50 mg, 粗製) を THF (5 mL) と H₂O (1 mL) に溶解させた溶液に、添加した。その反応混合物 65 で 16 時間を攪拌し、次いで、濃縮して、標題化合物が得られた。

【0354】

LRMS m/z (M+H): 計算値 591.2, 実測値 592.1.

段階 6 : (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタンアミン

40

NaOH (47.7 mg, 1.192 mmol) を、MeOH (3 mL) 中の N-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-1,1,1-トリフェニル-15-ホスファイン (70.5 mg 粗製) の混合物に、添加した。その反応混合物を 40 で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣に水 (10 mL) を添加し、その混合物を DCM/MeOH (3 × 5 mL, 10 : 1) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を濃縮し、得られた残渣を prep-HPLC (70 : 30 40 : 60 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN (0.1% TFA)) で精製して、標題化合物が得られた。

【0355】

50

LRMS m/z (M+H-17): 計算値 331.1, 実測値 315.0.

段階 7 : 実施例 49A 及び実施例 49B

DMF (0.5 mL) 中の CDI (34.3 mg, 0.211 mmol) と (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メタンアミン (35 mg, 0.106 mmol) の混合物を 20 で 1 時間攪拌した。次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン (14.47 mg, 0.127 mmol) を添加した。その反応混合物を 20 で 1 時間攪拌し、次いで、濾過した。その濾液を Prep-HPLC (51:49 31:69; 水 (0.1% TFA) : MeCN (0.1% TFA)) で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物を SFC (AD-H カラム、10% EtOH + 0.1% NH₃H₂O 共溶媒) でさらに分離させて、実施例 49A (最初に溶出した画分) 及び実施例 49B (2 番目に溶出した画分) が得られた。

10

【0356】

実施例 49A : LRMS m/z (M+H): 計算値 471.1, 実測値 472.2. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD₃CN): 7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.53-5.61 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.32 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 3H).

実施例 49B : LRMS m/z (M+H): 計算値 471.1, 実測値 472.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD₃CN): 7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.35 (br s, 1H), 5.53-5.61 (m, 1H), 4.76-4.80 (m, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 3H).

20

表 7 : 以下の実施例は、適切な出発物質及び試薬を使用し、実施例 49A 及び実施例 49B に関する合成手順に準じて調製した。

30

40

50

【表 7】

実施例	化合物	名称	計算値 [M+H] ⁺	実測値 [M+H] ⁺	条件
50A		((2R)-N-((R 又は S)-(2-フル ルオロ-4-(トリフルオロ-メトキシ)フェ ニル)(トランス-3-(トリフルオロメチ ル)-シクロプロピル)メチル)-2-メチル -3-オキソピペラジニン-1-カルボキ サミド	471.1	472.1	SFC: AD-H 共溶媒: 15- 40%EtOH ピーク 1
50B		(2R)-N-((S 又は R)-(2-フル ルオロ-4-(トリフルオロ-メトキシ)フェ ニル)(トランス-3-(トリフルオロメチ ル)-シクロプロピル)メチル)-2-メチル -3-オキソピペラジニン-1-カルボ キサミド	471.1	472.1	SFC: AD-H 共溶媒: 15- 40%EtOH ピーク 2
51A		(2R)-N-((R 又は S)-(4-フル ルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェ ニル)(トランス-3-(トリフルオロメチ ル)-シクロプロピル)メチル)-2-メチル -3-オキソピペラジニン-1-カル ボキサミド	455.1	456.0	SFC: OJ-H 共溶媒: 15%EtOH ピーク 1
51B		(2R)-N-((S 又は R)-(4-フル ルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェ ニル)(トランス-3-(トリフルオロメチ ル)-シクロプロピル)メチル)-2-メチル -3-オキソピペラジニン-1-カルボ キサミド	455.1	456.0	SFC: OJ-H 共溶媒: 15%EtOH ピーク 2
52A		N-((R 又は S)-(4-フル ルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)(トランス -3-(トリフルオロメチル)シクロプロ ピル)メチル)-3-オキソピペラジ ン -1-カルボキサミド	441.1	442.1	SFC: OJ-H 共溶媒: 20- 40%EtOH ピーク 1
52B		N-((S 又は R)-(4-フル ルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)(トランス -3-(トリフルオロメチル)シクロプロ ピル)メチル)-3-オキソピペラジ ン -1-カルボキサミド	441.1	442.1	SFC: OJ-H 共溶媒: 20- 40%EtOH ピーク 2

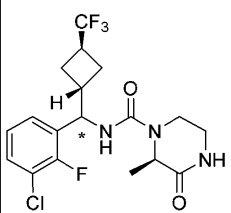
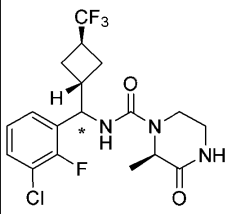
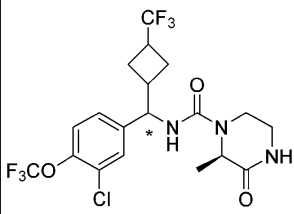
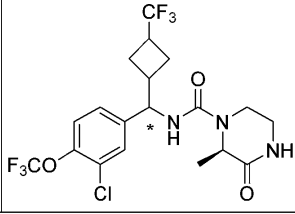
10

20

30

40

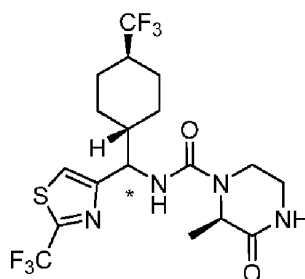
50

53A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-(トランス-3-(トリフルオロ-メチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジシン-1-カルボキサミド	421.1	422.0	SFC: (S,S)-Whelk-O1 共溶媒: 5-40%EtOH+0.05%DEA ピーク 1
53B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-(トランス-3-(トリフルオロ-メチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジシン-1-カルボキサミド	421.1	422.0	SFC: (S,S)-Whelk-O1 共溶媒: 5-40%EtOH+0.05%DEA ピーク 2
54A		(2R)-N-((R 又は S)-(3-クロロ-4-(トリフルオロ-メトキシ)フェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジシン-1-カルボキサミド	487.8	488.5	SFC: AS-H 共溶媒: 10%EtOH ピーク 1
54B		(2R)-N-((S 又は R)-(3-クロロ-4-(トリフルオロ-メトキシ)フェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-ヒ°ラジシン-1-カルボキサミド	487.8	488.5	SFC: AS-H 共溶媒: 10%EtOH ピーク 2

実施例 5 5 A 及び実施例 5 5 B

(2R)-2-メチル-3-オキソ-N-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)((R)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-2-メチル-3-オキソ-N-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)((S)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 3 4】



段階 1 : 2-プロモチアゾール-4-カルバルデヒド

エチル 2-プロモチアゾール-4-カルボキシレート (3.4 g、14.40 mmol) を THF / CH₂Cl₂ (1 : 1、30 mL) に溶解させた溶液にトルエン中の DI BAL-H (1 M、43.2 mL、43.2 mmol) を滴下して加えて、温度 -78 を維持した。-78 で 5 時間経過した後、その反応を MeOH (5 mL) でクエンチし、得られた混合物を冷 HCl (1 N、20 mL) の中に注ぎ入れた。その水層を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧

下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【0357】

段階2：(2-プロモチアゾール-4-イル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノン

2-プロモチアゾール-4-カルバルデヒド(0.689g、3.59mmol)を1,4-ジオキサン(20mL)に溶解させた溶液に、 Cs_2CO_3 (1.462g、4.49mmol)及び4-メチル-N'-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシリデン)ベンゼン-スルホノヒドラジド(1g、2.99mmol)を添加した。その反応混合物を110で2時間攪拌し、次いで、水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。その有機層を合してブライン(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗製生成物を分取TLC(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、標題化合物(最初に溶出した異性体)が得られた。

10

【0358】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) 8.24 (s, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 6H).

段階3：(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メタノン

DMF(1mL)の中の(2-プロモチアゾール-4-イル)(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノン(50mg、0.146mmol)とメチル2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(33.7mg、0.175mmol)とCuI(2.78mg、0.015mmol)の混合物を10時間100で加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、標題化合物が得られた。

20

【0359】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.38 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.07-2.18 (m, 3H), 1.47-1.57 (m, 6H).

段階4：(R)-2-メチル-N-((E)-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

30

マイクロ波管に、(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メタノン(200mg、0.604mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(110mg、0.906mmol)、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (275mg、1.207mmol)及びトルエン(3mL)を装入した。その反応混合物を電子レンジで110で60分間加熱し、次いで、室温まで冷却し、続いて、水(5mL)及びEtOAc(10mL)を添加した。その混合物を10分間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)パッドで濾過した。その分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【0360】

LRMS m/z (M+H-17): 計算値 434.1, 実測値 435.0.

40

段階5：(R)-2-メチル-N-((E)-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

(R)-2-メチル-N-((E)-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(190mg 粗製)をTHF(2.5mL)と水(0.01mL)に溶解させた溶液を-78まで冷却し、続いて、 NaBH_4 (8.27mg、0.219mmol)を添加した。その反応物を-78で5分間攪拌し、次いで、飽和水性 NaHCO_3 (6mL)でクエンチし、EtOAc(3×10mL)で抽出した。その有機層を合して Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

50

【0361】

LRMS m/z (M+H-17): 計算値 436.1, 実測値 437.0.

段階6: (トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メタンアミン塩酸塩

(R)-2-メチル-N-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)プロパン-2-スルフィアミド(110mg 粗製)をHCl-MeOH(3mL)に溶解させた溶液を20で2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物が得られた。

【0362】

LRMS m/z (M+H-17): 計算値 332.1, 実測値 333.0

段階7: 実施例55A及び実施例55B

DMF(1mL)の中のCDI(29.3mg、0.181mmol)と(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メタンアミン塩酸塩(50mg、0.090mmol)の混合物を20で1時間攪拌した。次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン(11.34mg、0.099mmol)を添加した。得られた混合物を20で1時間攪拌し、次いで、Prep-HPLC(50:50 30:70;水(0.1%TFA):MeCN(0.1%TFA))で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物をSFC((s,s)WHELK-O1、30%EtOH+0.1%NH₃H₂O 共溶媒)でさらに分離させて、実施例55A(最初に溶出した画分)及び実施例55B(2番目に溶出した画分)が得られた。

【0363】

実施例55A: LRMS m/z (M+H): 計算値 472.1, 実測値 473.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD₃OD): 7.71 (s, 1H), 4.81 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.05 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.91 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.39-1.41 (m, 4H), 1.18-1.30 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 1H).

実施例55B: LRMS m/z (M+H): 計算値 472.1, 実測値 473.1. ¹H NMR (ppm) (500 MHz, CD₃OD): 7.70 (s, 1H), 4.78 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.51-4.59 (m, 1H), 4.04 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.42 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.34-1.39 (m, 3H), 1.28-1.34 (m, 1H), 1.20-1.28 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 1H).

実施例56A、実施例56B、実施例56C及び実施例56D

(2R)-N-((R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((3R,6R)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-((R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((3S,6S)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び(2R)-N-((S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((3R,6R)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び(2R)-N-((S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((3S,6S)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

10

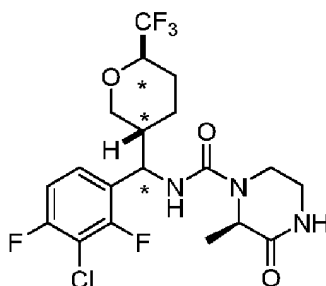
20

30

40

50

【化 3 5】



10

段階 1 : N - メトキシ - N - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキサミド

6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸 (3 0 0 m g 、 1 . 5 1 4 m m o l) と N , O - ジメチル ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 4 8 m g 、 1 . 5 1 4 m m o l) と DIPEA (0 . 8 0 m L 、 4 . 5 8 m m o l) を DMF (5 m L) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、HATU (8 6 4 m g 、 2 . 2 7 1 m m o l) を添加した。次いで、反応物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を EtOAc (3 0 m L) で希釈し、水 (2 × 2 0 m L) とブライン (1 0 m L) で洗浄した。その分離された有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を pre - TLC (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) で精製して、

20

【 0 3 6 4 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) 3 . 9 5 - 4 . 2 7 (m , 2 H) , 3 . 5 7 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 0 7 - 3 . 2 9 (m , 3 H) , 2 . 7 4 - 2 . 8 6 (m , 0 . 4 H) , 2 . 4 2 - 2 . 5 5 (m , 0 . 6 H) , 2 . 0 9 - 2 . 2 3 (m , 1 H) , 1 . 5 4 - 1 . 8 9 (m , 3 H) .

段階 2 : 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルバルデヒド

N - メトキシ - N - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキサミド (3 0 0 m g 、 1 . 2 4 4 m m o l) を C H 2 C l 2 (8 m L) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、トルエン中の DIBAL - H (1 M 、 2 . 4 8 7 m L 、 2 . 4 8 7 m m o l) を 0 で添加した。その反応物を 0 で 3 時間攪拌し、次いで、飽和 N H 4 C l 水溶液 (1 0 m L) でクエンチした。その混合物を D C M (2 0 m L) で希釈し、ブライン (1 0 m L) で洗浄した。その分離された有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、その濾液を 0 で濃縮して、

30

【 0 3 6 5 】

段階 3 : (R) - 2 - メチル - N - ((E) - (トランス - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチレン) - プロパン - 2 - スルフィンアミド

6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルバルデヒド (1 4 0 m g) と (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 2 1 m g 、 0 . 9 9 9 m m o l) を T H F (3 m L) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、テトラエトキシチタン (8 7 7 m g 、 3 . 8 4 m m o l) を 0 で添加した。その反応物を 2 0 で 1 2 時間攪拌し、次いで、ブライン (1 0 m L) に注ぎ入れ、EtOAc (2 0 m L) で希釈した。その混合物を Celite (登録商標) パッドで濾過し、その濾液をブライン (5 m L) で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣が得られた。その残渣をを分取 - TLC (シリカ、石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) で精製して、

40

【 0 3 6 6 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 285.1, 実測値 286.0.

段階 4 : (R) - N - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

50

(R) - 2 - メチル - N - ((E) - (トランス - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (80 mg、0.280 mmol) を THF (3.0 mL) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) マグネシウムプロミド (0.701 mL、0.701 mmol) を 0 で添加した。その反応物を 0 で 3 時間攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl 水溶液 (5.0 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。その有機層を合して無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【 0 3 6 7 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 433.1, 実測値 434.0.

10

段階 6 : (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メタンアミン塩酸塩

(R) - N - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (120 mg、粗製) と HCl / MeOH (1 M、3 mL) の混合物を 20 で 5 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物が得られた。

【 0 3 6 8 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 329.1, 実測値 329.9.

段階 7 : 実施例 5 6 A、実施例 5 6 B、実施例 5 6 C 及び実施例 5 6 D

20

(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル (h e n y l)) (トランス - 6 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メタンアミン塩酸塩 (80 mg、0.243 mmol) を DMF (2.0 mL) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、CDI (87 mg、0.534 mmol) を 20 で添加した。添加が終了した後、その反応混合物を 20 で 1 時間攪拌し、続いて、(R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (36.0 mg、0.315 mmol) を添加した。その反応混合物を 20 で 2 時間攪拌し、次いで、分取 HPLC (62 : 38 42 : 58 ; 水 (0.1% TFA)) : MeCN (0.1% TFA)) で精製して、異性体 A (最初に溶出した画分) 及び異性体 B (2 番目に溶出した画分) が得られた。異性体 A を SFC (OJ - H カラム、25% EtOH + 0.1% NH₃H₂O 共溶媒) でさらに分離させて、実施例 5 6 A (最初に溶出した画分) 及び実施例 5 6 B (2 番目に溶出した画分) が得られた。異性体 B を SFC (OJ - H カラム、25% EtOH + 0.1% NH₃H₂O 共溶媒) でさらに分離させて、実施例 5 6 C (最初に溶出した画分) 及び実施例 5 6 D (2 番目に溶出した画分) が得られた。

30

【 0 3 6 9 】

実施例 5 6 A : LRMS m/z (M+H): 計算値 469.1, 実測値 470.2. ¹H NMR (ppm) (400 MHz, CD₃OD): 7.36 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 4.47-4.63 (m, 2H), 4.00 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.47 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.33 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.26 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 4H).

40

実施例 5 6 B : LRMS m/z (M+H): 計算値 469.1, 実測値 470.2. ¹H NMR (ppm) (400 MHz, CD₃OD): 7.29-7.38 (m, 1H), 7.11 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.47 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 2.28 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.89 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H) 1.28-1.48 (m, 4H).

実施例 5 6 C : LRMS m/z (M+H): 計算値 469.1, 実測値 470.2. ¹H NMR (ppm) (400 MHz, CD₃OD): 7.33-7.40 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 4.81 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.32 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J=12.8

50

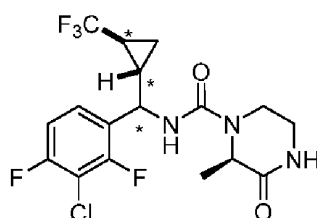
Hz, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 1H), 1.79 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.25-1.55 (m, 6H).

実施例 5 6 D : LRMS m/z (M+H): 計算値 469.1, 実測値 470.2. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (400 MHz, CD₃OD): 7.29-7.38 (m, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.15-1.59 (m, 6H).

実施例 5 7 A、実施例 5 7 B、実施例 5 7 C 及び実施例 5 7 D

(2R)-N-(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、(2R)-N-(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド、及び、(2R)-N-(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド

【化 3 6】



段階 1 : (E)-4,4,4-トリフルオロ-N-メトキシ-N-メチルブタ-2-エンアミド

(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン酸 (5 g、35.7 mmol) を DCM (80 mL) に溶解させた溶液に、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (18.70 mL、107 mmol)、EDCI (10.27 g、53.5 mmol) 及び N,O-ジメチルヒドロキシル-アミン塩酸塩 (5.22 g、53.5 mmol) を添加した。その反応混合物を 20 で 15 時間攪拌し、次いで、水 (60 mL) で稀釈し、DCM (2 x 40 mL) で抽出した。その有機層を合して HCl (2 N、20 mL) とブライン (50 mL) で洗浄した。その分離された有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

【0370】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) 7.09 (d, J=12.4 Hz, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

段階 2 : トランス-N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

トリメチルスルホキシニウムヨージド (10.09 g、45.9 mmol) を DMSO (60 mL) に溶解させた溶液に水素化ナトリウム (1.835 g、45.9 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 で 1 時間攪拌し、続いて、DMSO (30 mL) の中の (E)-4,4,4-トリフルオロ-N-メトキシ-N-メチルブタ-2-エンアミド (6 g、22.93 mmol) を添加した。その反応混合物を 20 で 1 時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) で稀釈し、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を MPLC (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column; 溶離液 0~30% 石油エーテル/

EtOAc 勾配)で精製して、標題化合物が得られた。

【0371】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.77 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.34-1.38 (m, 1H), 0.84-0.88 (m, 1H).

段階3: ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メタノン

イソプロピルマグネシウムクロリド (24 . 25 mL , 48 . 5 mmol) を THF (24 . 25 mL) に溶解させた溶液に、0 で、1 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン (13 . 24 g , 58 . 2 mmol) を添加した。その混合物を0 で2 . 5時間攪拌し、次いで、THF (30 mL) の中のトランス - N - メトキシ - N - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (4 . 5 g , 19 . 40 mmol) を0 で添加した。その反応混合物を20 で12時間攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液 (40 mL) を添加し、その混合物を水 (20 mL) で稀釈し、EtOAc (3 x 40 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を MPLC (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column ; 溶離液 0 ~ 2 % 石油エーテル / EtOAc) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0372】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.73-7.77 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.47-1.51 (m, 1H).

段階4: (R) - N - ((Z) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メタノン (1 g , 3 . 51 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解させた溶液に、(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0 . 639 g , 5 . 27 mmol) 及びテトラエトキシチタン (1 . 202 g , 5 . 27 mmol) を添加した。その反応混合物を電子レンジ内で105 で30分間攪拌し、次いで、水 (10 mL) と EtOAc (10 mL) で稀釈し、濾過した。その濾液を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

30

【0373】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.73-7.77 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.47-1.51 (m, 1H). LRMS m/z (M+H): 計算値 387.1, 実測値 388.0.

段階5: (R) - N - ((S 又は R) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 A)、及び、(R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 B)

40

(R) - N - ((Z) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) - シクロプロピル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 g , 粗製) を THF (15 mL) と水 (1 mL) に溶解させた溶液に NaBH_4 (0 . 293 g , 7 . 74 mmol) を - 70 で添加した。その反応混合物を - 70 で2時間攪拌し、次いで、水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。その有機層を合してブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を MPLC (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column ; 溶離液 0 ~ 50 % 石油エーテル / EtOAc) で精製して、異性体 A (最

50

初に溶出した画分)及び異性体B(第2の画分)が得られた。

【0374】

異性体A: LRMS m/z (M+H): 計算値 389.1, 実測値 390.0.

異性体B: LRMS m/z (M+H): 計算値 389.1, 実測値 390.0.

段階6: ((S) 又は (R)) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メタンアミン塩酸塩 (異性体 C)

(R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (異性体 A , 200 mg , 0.513 mmol) を HCl / MeOH (4 N , 3 mL) に溶解させた溶液を 29 で 1 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

10

【0375】

LRMS m/z (M+H): 計算値 285.0, 実測値 285.9.

段階7: 実施例 57A、実施例 57B、実施例 57C 及び実施例 57D

((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - (トランス - 2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メタンアミン塩酸塩 (異性体 C , 100 mg 粗製) を DMF (2 mL) に溶解させた溶液に、トリエチルアミン (70.9 mg , 0.700 mmol) 及びジ (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (114 mg , 0.700 mmol) を添加した。その反応物を 29 で 1 時間攪拌し、次いで、(R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (40.0 mg , 0.350 mmol) を添加し、その混合物を 29 で 1 時間攪拌した。次いで、その混合物を MeCN (2 mL) で稀釈し、Prep. HPLC (70 : 30 40 : 60 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN (0.1% TFA)) で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物を SFC (OJ - H カラム、30% EtOH + 0.1% NH₃H₂O 共溶媒) でさらに分離させて、実施例 57A (最初に溶出した画分) 及び実施例 57B (2 番目に溶出した画分) が得られた。実施例 57C 及び実施例 57D は、段階 6 において異性体 B を使用し、実施例 57A 及び実施例 57B に関する合成手順に準じて調製した。実施例 57C (最初に溶出した画分) 及び実施例 57D (2 番目に溶出した画分) は、SFC (OJ - H カラム、30% EtOH + 0.1% NH₃H₂O 共溶媒) で分離させた。

20

【0376】

実施例 57A: LRMS m/z (M+H): 計算値 425.1, 実測値 426.0. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.45-7.49 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.40 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 1H).

実施例 57B: LRMS m/z (M+H): 計算値 425.1, 実測値 426.0. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.48-7.52 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.03-1.06 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 1H).

実施例 57C: LRMS m/z (M+H): 計算値 425.1, 実測値 426.0. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.43-7.46 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.06-1.14 (m, 2H).

40

実施例 57D: LRMS m/z (M+H): 計算値 425.1, 実測値 426.0. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.42-7.45 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.07-1.14 (m, 2H).

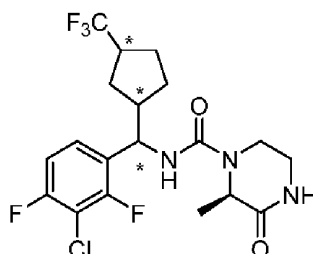
実施例 58A、実施例 58B、実施例 58C 及び実施例 58D

(2 R) - N - ((R) 又は (S)) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (58A)、(2 R) - N - ((R) 又は (S)) - (3 - クロ

50

ロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (シス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンチル)
メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 8 B)、 (2
R) - N - ((R 又は S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス
- 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペ
ラジン - 1 - カルボキサミド (5 8 C)、及び、 (2 R) - N - ((R 又は S) - (3
- クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シク
ロペンチル) メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 8
D)

【化37】



10

段階1： N - メトキシ - N - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンタン - 1
- カルボキサミド

CDI (1 6 0 2 m g、 9 . 8 8 m m o l) を D C M (1 0 m L) に溶解させた溶液に
 3 - (トリフルオロメチル) シクロペンタン - 1 - カルボン酸 (9 0 0 m g、 4 . 9 4 m
 m o l) を 2 0 で添加した。その混合物を 1 時間攪拌した。次いで、 D I E A (2 . 5
 9 m L、 1 4 . 8 2 m m o l) 及び N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5 7 8
 m g、 5 . 9 3 m m o l) を添加し、得られた混合物を 2 0 でさらに 2 時間攪拌した。
 水 (2 0 m L) を添加し、その混合物を D C M (3 × 1 0 m L) で抽出した。その有機画
 分を合してブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na₂SO₄で脱水し、濾過し、その濾液を
 減圧下で蒸発させた。得られた粗製生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (
 I S C O (登録商標) ; 1 2 g S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n ; 溶離液 2 4 % 石油エーテル / 酢酸エチル) で精製して、標題化
 合物が得られた。

20

【0377】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 3 . 6 7 (s , 3 H) , 3 . 1 7 (s , 2 H) , 3 . 1 2 - 3 . 2 3 (m , 4 H) , 2 .
 5 1 - 2 . 6 9 (m , 1 H) , 1 . 8 9 - 2 . 1 6 (m , 4 H) .

段階2： (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル)
シクロペンチル) メタノン

1 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン (3 . 2 8 g、 1 4 . 4 3 m m
 o l) を T H F (1 0 m L) に溶解させた溶液にイソプロピルマグネシウムクロリド (6
 . 3 5 m L、 1 2 . 7 0 m m o l) を 0 で添加した。その反応混合物を 2 時間攪拌し、
 次いで、 T H F (6 m L) の中の N - メトキシ - N - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)
 シクロペンタン - 1 - カルボキサミド (1 . 3 g、 5 . 7 7 m m o l) を添加した。その
 反応物を 0 で 1 2 時間攪拌し、次いで、飽和水性 N H₄C l (2 0 m L) でクエンチ
 し、酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。その有機層を合してブライン (2 0 m L)
 で洗浄し、 Na₂SO₄で脱水し、濾過した。その濾液を減圧下で蒸発させ、得られた粗
 製生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (I S C O (登録商標) ; 1 2 g
 S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n ; 溶離液 1 % 石油エーテル / 酢酸エチル) で精製して、標題化合物が得られた。

40

【0378】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 7 6 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 7 0
 (m , 1 H) , 2 . 6 8 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 2 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 2 . 1 4 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 2 . 0 5
 (m , 3 H) , 1 . 8 3 - 1 . 9 1 (m , 1 H) .

50

段階3： (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メタノール

DMF (5 mL) 中の Et₃N (2.140 mL, 15.35 mmol) を、ギ酸 (0.338 mL, 8.96 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させた溶液に 25 で添加した。得られた混合物を 25 で 10 分間攪拌した。次いで、その混合物に DMF (5.00 mL) 中の (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メタノン (1 g, 2.56 mmol) を添加し、続いて、(s,s)-n-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエタンジアミン(クロロ)(p-シメン)ルテニウム(ii) (0.016 g, 0.026 mmol) を添加した。その反応物を 25 で 16 時間攪拌し、次いで、水 (6 mL) でクエンチし、EtOAc (4 × 6 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗製生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column; 溶離液 34% 石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0379】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42-7.54 (m, 1H), 7.30 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.54-5.68 (m, 1H), 4.54-4.81 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.27-1.94 (m, 6H).

段階4： (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メチルメタンスルホネート

20

(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メタノール (800 mg, 2.54 mmol) と Et₃N (0.709 mL, 5.08 mmol) を THF (12 mL) に溶解させた溶液を氷浴内で冷却し、それに、Ms-Cl (0.297 mL, 3.81 mmol) を添加した。その反応物を 15 で 2 時間攪拌し、次いで、ブライン (50 mL) でクエンチし、EtOAc (4 × 10 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を濃縮して、標題化合物が得られた。

【0380】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30-7.40 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.85-2.87 (m, 3H), 2.48-2.78 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 1.60-1.77 (m, 2H), 1.31-1.49 (m, 1H).

30

段階5： 1-(アジド(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メチル)-3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼン

アジ化ナトリウム (99 mg, 1.528 mmol) を、(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メチルメタンスルホネート (200 mg, 0.509 mmol) を DMF (2.5 mL) に溶解させた溶液に添加した。その反応物を 50 で 16 時間攪拌し、次いで、水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (4 × 10 mL) で抽出した。その EtOAc 層を合してブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、その濾液を濃縮して、標題化合物が得られた。

40

【0381】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23-7.32 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 1H), 2.27-2.43 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 1H), 1.46-1.84 (m, 4H), 1.29-1.45 (m, 1H).

段階6： (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メタンアミン

PPh₃ (174 mg, 0.662 mmol) を、1-(アジド(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メチル)-3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼン (150 mg, 0.442 mmol) を THF (2.5 mL) と H₂O (0.5 mL) に溶解させ

50

た溶液に添加した。その反応物を65で16時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、続いて、水(20mL)を添加した。その混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。その有機層を合してブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を逆相HPLC(75:25 55:45; 水(0.1%TFA):MeCN(0.1%TFA))で精製し、続いて、凍結乾燥させて、標題化合物が得られた。

【0382】

LRMS m/z (M+H): 計算値 313.1, 実測値 314.1.

段階7: 実施例58A、実施例58B、実施例58C及び実施例58D

DMF(1mL)の中の(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メタンアミン(80mg, 0.255mmol)とCDI(41.4mg, 0.255mmol)とDIEA(0.045mL, 0.255mmol)の混合物を20で1時間攪拌し、次いで、DMF(0.5mL)の中の(R)-3-メチルピペラジン-2-オン(29.1mg, 0.255mmol)を添加した。得られた混合物を20で1時間攪拌し、次いで、逆相HPLC(50:50 20:80; 水(0.1%TFA):MeCN(0.1%TFA))で精製し、続いて、凍結乾燥させて、4つの画分が得られた: 最初に溶出した画分から、実施例58Aが得られた; 2番目に溶出した画分をSFC(AS-H カラム、15-35%(0.1%NH₃H₂O + EtOH) 共溶媒として)でさらに分離させて、実施例58Bが得られた; 3番目に溶出した画分から、実施例58Cが得られた; 4番目に溶出した画分をSFC(AS-H カラム、15-35%(0.1%NH₃H₂O + EtOH) 共溶媒として)でさらに分離させて、実施例58Dが得られた。

【0383】

実施例58A: LRMS m/z (M+H): 計算値 453.1, 実測値 454.1. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.30-7.42 (m, 1H), 7.10 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 1H), 2.42-2.58 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.37 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.21-1.33 (m, 1H).

実施例58B: LRMS m/z (M+H): 計算値 453.1, 実測値 454.1. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.29-7.43 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 1H), 4.84-4.86 (m, 1H), 4.49 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.0-4.03 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 2.69-2.86 (m, 1H), 2.41-2.56 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.27-1.53 (m, 6H).

実施例58C: LRMS m/z (M+H): 計算値 453.1, 実測値 454.1. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.33-7.40 (m, 1H), 7.11 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 1H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 3H), 1.37 (d, J=7.2 Hz, 3H).

実施例58D: LRMS m/z (M+H): 計算値 453.1, 実測値 454.1. ¹H NMR (ppm) (400MHz, CD₃OD): 7.29-7.42 (m, 1H), 7.10 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.49 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.45 (br s, 1H), 1.37 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.28 (br s, 1H).

中間体1

(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メタンアミン塩酸塩

10

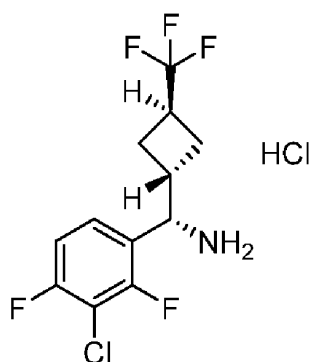
20

30

40

50

【化 3 8】



10

段階 1 : (R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

(R, E) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (8 . 0 g、20 mmol ; 実施例 20 A - 実施例 20 D の段階 2 における調製を参照されたい) を THF (80 mL) に溶解させた溶液に、N₂ の不活性雰囲気下、-78 °C で、DIBAL - H (50 mL、50 mmol、1 M) を滴下して加えた。その反応混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。NH₄Cl の水溶液 (50 mL) を -78 °C で添加し、次いで、その混合物を 40 °C まで昇温させた。20 分間経過した後、その混合物 CeliteTM のパッドで濾過し、その濾液を酢酸エチル (5 × 50 mL) で濯ぎ洗った。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機層を合してブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 - 17 % 酢酸エチル / 石油エーテル) で精製して、標題化合物が得られた。

20

【0384】

段階 2 : (S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン塩酸塩

30

(R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロブチル) - メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (63 g、0 . 16 mol) を CH₂Cl₂ (0 . 63 L) に溶解させた溶液に、0 °C で、酢酸エチル中の HCl (4 M、0 . 26 L、3 . 1 mol) を添加した。その反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメチル tert - ブチルエーテル (100 mL) で処理し、25 °C で 20 分間攪拌し、濾過して、標題化合物が得られた。

【0385】

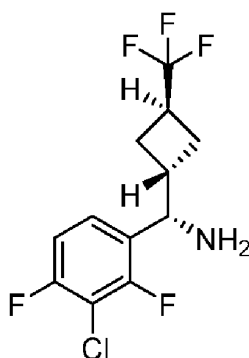
中間体 2

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン

40

50

【化 3 9】



10

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロプロチル)メタンアミン

遊離塩基 (S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロプロチル) - メタンアミンは、(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル) - シクロプロチル) メタンアミン塩酸塩を有機溶媒 (例えば、酢酸エチル) に溶解させた溶液を塩基性水溶液 (例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム又は水酸化ナトリウム) で洗浄することによって、形成させる。得られた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、

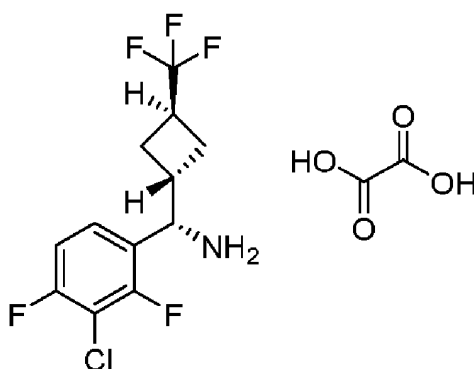
20

【0386】

中間体 3

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロプロチル)メタンアミン オキサレート

【化 4 0】



30

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (トランス - 3 - (トリフルオロメチル)シクロプロチル) - メタンアミン (0.50 g, 1.7 mmol) を THF (1.5 mL) に溶解させた溶液に、25 で、シュウ酸 (0.15 g, 1.7 mmol) を THF (1.5 mL) に溶解させた溶液を添加した。12 時間経過した後、得られた混合物を濾過して、標題化合物が得られた。

40

【0387】

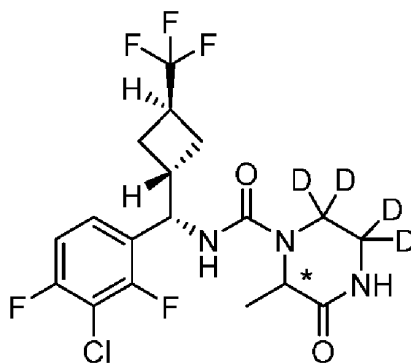
実施例 59 A 及び実施例 59 B

(R 又は S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロプロチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 5 , 5 , 6 , 6 - d4 - 1 - カルボキサミド (59 A)、及び、(S 又は R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロプロチル)メチル) - 2 - メチル - 3 - オキソピペラジン

50

- 5, 5, 6, 6 - d 4 - 1 - カルボキサミド (5 9 B)

【化 4 1】



10

段階 1 : メチル (S) - 2 - プロモプロパノエート

(S) - 2 - プロモプロパン酸 (4 . 0 g , 2 6 m m o l) を M e O H (2 5 m L) と D C M (5 0 m L) に溶解させた溶液に、15 で、(ジアゾメチル)トリメチルシラン (4 5 m L , 9 0 m m o l 、ヘキサン中 2 M) を添加した。得られた混合物を 15 で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。これは、それ以上精製することなく、次の段階で使用した。

【 0 3 8 8 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l 3) (p p m) : 4 . 3 9 (q , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 1 . 8 4 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) .

20

段階 2 : 3 - メチルピペラジン - 2 - オン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4

エタン - d 4 - 1 , 2 - ジアミン (0 . 3 0 g , 4 . 7 m m o l) をジオキサン (5 . 5 m L) に溶解させた溶液に、15 で、炭酸水素ナトリウム (0 . 5 9 g , 7 . 0 m m o l) 及び (S) - 2 - プロモプロパノエート (0 . 3 9 g , 2 . 3 m m o l) を添加した。その混合物を 15 で 1 時間攪拌し、次いで、50 で 2 4 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 1 0 / 1 / 0 . 1 D C M / M e O H / N H 3 · H 2 O) で精製して、標題化合物が得られた。

30

【 0 3 8 9 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D 3 O D) (p p m) : 3 . 4 0 - 3 . 4 2 (m , 1 H) , 1 . 3 3 - 1 3 . 3 5 (m , 3 H) .

段階 3 : 実施例 5 9

D M F (4 m L) の中の C D I (0 . 3 8 g , 2 . 3 m m o l) と (S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン オキサレート (中間体 3 , 0 . 3 5 g , 1 . 2 m m o l) の混合物を 2 5 で 5 分間攪拌し、次いで、3 - メチルピペラジン - 2 - オン - 5 , 5 , 6 , 6 - d 4 (0 . 1 9 g , 1 . 6 m m o l) を添加した。得られた混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌し、次いで、濾過した。その濾液を逆相 H P L C (P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 カラム、6 5 : 3 5 3 5 : 6 5 ; 水 (1 0 m M N H 4 H C O 3 含有) : アセトニトリル) で精製して、残渣が得られた。その残渣を S F C (D a i c e l C h i r a l p a k A D - H カラム、2 0 % I P A 共溶媒として) でさらに分離させて、実施例 5 9 A (最初に溶出したピーク) 及び実施例 5 9 B (2 番目に溶出したピーク) が得られた。

40

【 0 3 9 0 】

実施例 5 9 A : L R M S m / z (M + H) : 計算値 4 4 4 . 1 , 実測値 4 4 4 . 1 . ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D 3 O D) (p p m) : 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 0 8 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 5 . 0 8 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 6 - 4 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 0 1 - 3 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 9 0 (s , 1 H) , 2 . 2 4 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 2 . 2 2 (m , 1 H) , 1 . 9 4 - 2 . 0 4 (m , 2 H) , 1 . 3 7 (d , J = 8 . 8 H z , 3 H) .

実施例 5 9 B : L R M S m / z (M + H) : 計算値 4 4 4 . 1 , 実測値 4 4 4 . 2 . ¹H NMR (4 0 0 M H

50

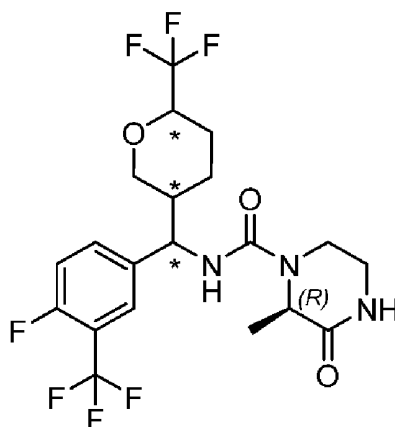
z, CD3OD) (ppm): 7.31-7.35 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 5.10 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H).

実施例 60A 及び実施例 60B

(2R)-N-(1(R又はS)-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-トランス-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(60A) 及び、(2R)-N-(1(R又はS)-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-トランス-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(60B)

10

【化42】



20

段階1: (R)-N-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド

6-プロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-ピリジン(0.26g、1.1mmol)を乾燥THF(5mL)に溶解させた溶液に、0 で、iPrMgCl(0.50mL、1.0mmol)を滴下して加えた。その混合物を0 で25分間攪拌し、次いで、(R)-2-メチル-N-((E)-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィナムイド(0.15g、0.53mmol)を乾燥THF(8mL)に溶解させた0 の溶液の中に滴下して入れた。得られた混合物をゆっくりと室温まで昇温させ、次いで、18時間攪拌した。次いで、水を添加し、得られた混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。その有機層を合してNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製残渣を逆相HPLC(85:15 5:95;水(0.1%TFA含有):アセトニトリル(0.1%TFA含有))で精製して、標題化合物が得られた。

30

40

【0391】

LRMS m/z (M+H): 計算値 451.1, 実測値 451.3.

段階2: (5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-トランス-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メタンアミン塩酸塩

トランス混合物(R)-N-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド(0.20g、0.44mmol)をMeOH(5mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、20 で、HCl(2.2mL、6.7mmol)を添加した。得られた混合物を20 で1時間攪拌した。次

50

いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗製残渣を逆相 HPLC (90 : 10 : 5 : 95 ; 水 (0.1% TFA 含有) : アセトニトリル (0.1% TFA 含有)) で精製して、標題化合物が得られた。

【0392】

LRMS m/z (M+H): 計算値 347.1, 実測値 347.3.

段階3 : 実施例 60A 及び実施例 60B

(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メタンアミン塩酸塩 (13 mg, 0.035 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、20 で、CDI (7.1 mg, 0.044 mmol) を添加した。その混合物を 20 で 30 分間攪拌し、次いで、(R)-3-メチルピペラジン-2-オン (4.0 mg, 0.035 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 で 2 時間攪拌し、次いで、逆相 HPLC (95 : 5 : 5 : 95 ; 水 (0.1% TFA 含有) : アセトニトリル (0.1% TFA 含有)) で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物を SFC (Chiral ART Cellulose-SJ カラム, 3 cm x 25 cm, 5 μm, 10% MeOH (0.1% DEA) @ 80 g/分、及び、100 Bar) でさらに分離させて、実施例 60A (最初に溶出したピーク) 及び実施例 60B (2 番目に溶出したピーク) が得られた。

【0393】

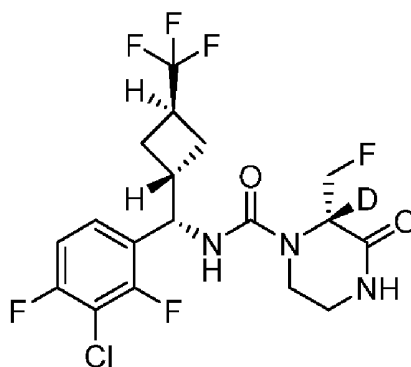
実施例 60A : LRMS m/z (M+H): 計算値 486.4, 実測値 487.4. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d4) (ppm): 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.7, 6.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 4H).

実施例 60B : LRMS m/z (M+H): 計算値 486.4, 実測値 487.4. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d4) (ppm): 7.87 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.58 (qd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 1.46 (td, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

実施例 61

(S)-N-((S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((トランス)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)-2-(フルオロメチル)-3-オキソピペラジン-2-d-1-カルボキサミド

【化43】



(S)-((S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)((トランス)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メチル)メタンアミン オキサレート (中間体 3, 50 mg,

0.17 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させた溶液に、25 で、CDI (54 mg、0.33 mmol) を添加した。その混合物を 25 で 30 分間攪拌し、次いで、(S)-3-(フルオロメチル)ピペラジン-2-オン-3-d (27 mg、0.20 mmol) を添加した。その反応混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次いで、逆相 HPLC (Boston Green ODS カラム、(58:42 28:72; 水(0.1% TFA): MeCN) で精製して、標題化合物が得られた。

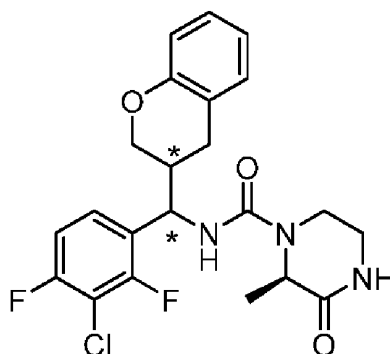
【0394】

LRMS m/z (M+Na): 計算値 481.1, 実測値 481.0. ¹H NMR (ppm) (400 MHz, クロロホルム-d): 7.28-7.32 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 5.08 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=48.0, 9.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=48.0, 10.0 Hz, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.37-2.38 (m, 1H), 2.23-2.24 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 2H).

実施例 62A、実施例 62B、実施例 62C、実施例 62D

(R)-N-((R)又は(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル))((R)又は(S)-クロマン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(62A)、(R)-N-((R)又は(S)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル))((S)又は(R)-クロマン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(62B)、(R)-N-((S)又は(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル))((R)又は(S)-クロマン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(62C)、(R)-N-((S)又は(R)-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル))((S)又は(R)-クロマン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキサミド(62D)

【化44】



段階1: N-メトキシ-N-メチルクロマン-3-カルボキサミド

クロマン-3-カルボン酸(1.0 g、5.6 mmol) を DMF (20 mL) に溶解させた溶液に、0 で、DIEA (2.9 mL、17 mmol) 及び HATU (4.3 g、11 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.82 g、8.4 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 で 2 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水(20 mL) と EtOAc (15 mL) に溶解させた。その有機層を分離し、その水層を EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。その有機層を合してブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50% EtOAc / ヘキサンで溶離)で精製して、標題化合物が得られた。

【0395】

LRMS m/z (M+H): 計算値 222.1, 実測値 222.3.

段階2: (3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)(クロマン-3-イル)メタノン 1-ブromo-3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼン(0.99 g、4.3 mmol) を THF (4 mL) に溶解させた溶液に、0 で、i-PrMgCl (THF 中 2 M、

2.0 mL、4.1 mmol) を添加した。その混合物を 18 まで昇温させ、2 時間攪拌した。その反応混合物に、N - メトキシ - N - メチルクロマン - 3 - カルボキサミド (0.30 g、1.4 mmol) を THF (2 mL) に溶解させた溶液に 18 で添加した。その反応物を 18 で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。その有機層を合してブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 で溶離) で精製して、標題化合物が得られた。

【0396】

LRMS m/z (M+H): 計算値 309.0, 実測値 309.2.

10

段階 3 : (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (クロマン - 3 - イル) メタンアミン

酢酸アンモニウム (0.64 g、8.3 mmol) 及び NaBH₃CN (69 mg、1.1 mmol) を、マイクロ波バイアル内で、(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) (クロマン - 3 - イル) メタノン (0.17 g、0.55 mmol) を EtOH (3 mL) と酢酸 (0.6 mL) に溶解させた溶液に添加した。その反応混合物を、マイクロ波反応器内で、130 で 10 分間攪拌及び加熱した。その反応混合物を濃縮して大部分の EtOH を除去し、pH > 10 になるまで 2 N NaOH で処理した。次いで、その混合物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0397】

LRMS m/z (M+H): 計算値 310.1, 実測値 310.2.

段階 4 : 実施例 6 2 A、実施例 6 2 B、実施例 6 2 C、実施例 6 2 D

(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) (クロマン - 3 - イル) メタンアミン (0.15 g) を DMF (1 mL) に溶解させた溶液に、18 で、CDI (157 mg、0.969 mmol) を添加した。得られた混合物を 18 で 10 分間攪拌し、次いで、(R) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン (66 mg、0.58 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解させた溶液を添加した。その反応混合物を 18 で 1 時間攪拌し、次いで、逆相 HPLC (Boston Green ODS、(70 : 30 40 : 60 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN) で精製して、2 つのピークが得られた。これらを逆相 HPLC (Phenomenex Synergi C18、57 : 43 37 : 63 ; 水 (0.1% TFA) : MeCN) でさらに精製して、標題化合物が得られた。

30

【0398】

実施例 6 2 A : LRMS m/z (M+H): 計算値 450.1, 実測値 450.1. ¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) (ppm): 7.38-7.44 (m, 1H), 7.02-7.18 (m, 4H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.09 Hz, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.52 (q, J=7.02 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=13.58 Hz, 1H), 3.88 (br d, J=9.61 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=7.48, 10.83 Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.10 (br dd, J=5.19, 16.33 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=7.40, 16.40 Hz, 1H), 2.59 (dt, J=2.75, 7.63 Hz, 1H), 1.38 (d, J=7.02 Hz, 3H).

40

実施例 6 2 B : LRMS m/z (M+H): 計算値 450.1, 実測値 450.2. ¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) (ppm): 7.35-7.41 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.78 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.48 Hz, 1H), 6.73-6.81 (m, 2H), 5.00 (dd, J=8.16, 10.76 Hz, 1H), 4.56 (q, J=7.07 Hz, 1H), 4.40 (br d, J=10.83 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.34 (br d, J=3.51 Hz, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 1.40 (d, J=7.02 Hz, 3H).

実施例 6 2 C : LRMS m/z (M+H): 計算値 450.1, 実測値 450.1. ¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) (ppm): 7.35 (dt, J=6.18, 8.20 Hz, 1H), 7.13 (dt, J=1.53, 8.62 Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.63 Hz, 1H), 6.89 (br d, J=7.17 Hz, 1H), 6.73-6.81 (m, 2H), 4.98 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 4.50 (q, J=6.97 Hz, 1H), 4.39-4.44 (m, 1

50

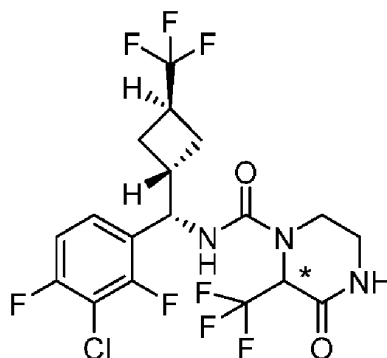
H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 3H), 2.61 (br d, J=2.44 Hz, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 1.38 (d, J=7.02 Hz, 3H)

実施例 6 2 D : LRMS m/z (M+H): 計算値 450.1, 実測値 450.2. ¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) (ppm): 7.42 (dt, J=6.10, 8.24 Hz, 1H), 7.14 (dt, J=1.53, 8.62 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.83 (dt, J=0.99, 7.44 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.09 Hz, 1H), 4.98 (d, J=10.83 Hz, 1H), 4.55 (q, J=7.02 Hz, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.89 (dd, J=1.37, 10.99 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=7.55, 10.91 Hz, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.09 (dd, J=5.19, 16.33 Hz, 1H), 2.81 (dd, J=7.48, 16.33 Hz, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 1.42 (d, J=7.02 Hz, 3H).

実施例 6 3 A 及び実施例 6 3 B

(R 又は S) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (6 3 A)、及び、(S 又は R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) - 3 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (6 3 B)

【化 4 5】



段階 1 : エチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノエート

エチル 2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノエート塩酸塩 (0 . 5 0 g 、 2 . 4 m m o l) と N a H C O ₃ (0 . 3 7 g 、 9 . 6 m m o l) を D C M (3 m L) と水 (2 m L) に溶解させた溶液に、0 で、クロロギ酸ベンジル (0 . 4 1 m L 、 2 . 9 m m o l) を添加した。その反応混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌し、次いで、その混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。その有機層を合して水、ブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / 石油エーテルで溶離) で精製して、標題化合物が得られた。

【 0 3 9 9 】

LRMS m/z (M+H): 計算値 306.1, 実測値 306.2.

段階 2 : ベンジル (3 - ((2 , 2 - ジメトキシエチル) アミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート

2 , 2 - ジメトキシエタン - 1 - アミン (0 . 5 2 g 、 4 . 9 m m o l) を D C M (6 . 5 m L) に溶解させた溶液に、0 で、トリメチルアルミニウム (2 . 5 m L 、 4 . 9 m m o l) を添加した。その反応混合物を 0 で 1 0 分間攪拌し、次いで、エチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノエート (0 . 5 0 g 、 1 . 6 m m o l) を D C M (6 . 5 m L) に溶解させた溶液を添加した。その反応混合物を 2 0 で 3 時間攪拌し、次いで、0 . 1 N H C l (1 0 m L) でクエンチし、C H ₂ C l ₂ (2 × 1 0 m L) で抽出した。その有機層を合してで無水 N a ₂ S

O₄脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物が得られた。

【0400】

LRMS m/z (M-OCH₃): 計算値 333.1, 実測値 333.2.

段階3: ベンジル 3 - オキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 1 (2H) - カルボキシレート

TFA (3.5 mL) と水 (1.5 mL) の溶液に、5 で、ベンジル (3 - ((2, 2 - ジメトキシエチル) アミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (0.60 g) を添加した。その反応混合物を 20 で 12 時間攪拌した。次いで、その混合物を、攪拌しながら冷却させた (5) 飽和水性 Na₂CO₃ (20 mL) にゆっくりと添加して、pH > 8 を維持した。次いで、その混合物を EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。その有機層を合して Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル; 1 / 1 0 / 1 で溶離) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0401】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 7.30-7.44 (m, 5H), 6.32-6.43 (m, 1H), 5.55-5.74 (m, 1H), 5.14-5.28 (m, 2H), 4.66-4.76 (m, 1H), 3.68-3.85 (m, 2H).

段階4: 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 2 - オン

ベンジル 3 - オキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 1 (2H) - カルボキシレート (0.16 g, 0.53 mmol) を MeOH (8 mL) に溶解させた溶液を、ポンプで、5 mol % Pd / C 触媒カラムが取り付けられている H - CubeTM フロー水素化装置 (30、1 MPa) に 1 mL / 分の流速で通した。その溶出した相を減圧下で濃縮して、標題化合物が得られた。

20

【0402】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 4.03-4.08 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H).

段階5: 実施例 63A 及び実施例 63B

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - ((トランス) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロブチル) メタンアミン オキサレート (中間体 3、50 mg、0.17 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、20 で、ジ (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (60 mg、0.37 mmol) を添加した。その反応混合物を 20 で 10 分間攪拌し、次いで、3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 2 - オン (51 mg、0.30 mmol) を添加した。その混合物を 20 で 0.5 時間攪拌し、次いで、逆相 HPLC (59 : 41 39 : 61 ; 水 (0.1 % TFA 含有) : アセトニトリル) で精製して、異性体の混合物が得られた。その異性体の混合物を SFC (DAICEL CHIRALPAK AD - H、250 mm x 30 mm, 5 μm、20 % IPA) でさらに分離させて、実施例 63A (最初に溶出したピーク) 及び実施例 63B (2 番目に溶出したピーク) が得られた。

30

【0403】

実施例 63A: LRMS m/z (M+H): 計算値 494.1, 実測値 494.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 7.25-7.38 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.30 (q, J=8.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.32-3.45 (m, 3H), 2.97-3.14 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 1.89-2.11 (m, 2H).

40

実施例 63B: LRMS m/z (M+H): 計算値 494.1, 実測値 494.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 7.29-7.37 (m, 1H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 1H), 5.26-5.38 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 4.06 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.31-3.43 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 2H).

実施例 64

(R) - N - ((S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((トランス) -

50

段階4：実施例64

(S) - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ((1 r , 3 S) - 3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)メタンアミン オキサレート (中間体3、30 mg、0.10 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、20 で、ジ (1 H - イミダゾール - 1 - イル)メタノン (24 mg、0.15 mmol) を添加した。その反応混合物を20 で10分間攪拌し、次いで、(R) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピペラジン - 2 - オン (17 mg、0.13 mmol) を添加した。その反応混合物を20 で30分間攪拌し、次いで、濾過し、逆相 HPLC (Phenomenex Synergi C18 ; 溶離液 60 : 40 40 : 60 ; 水 (0.1% TFA 含有) : アセトニトリル) で精製して、標題化合物が得られた。

10

【0407】

LRMS m/z (M+H): 計算値 456.1, 実測値 456.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 7.32 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 2H).

医薬組成物の実施例

経口医薬組成物の特定の実施形態として、100 mg の効力の錠剤は、100 mg のいずれか1の実施例、268 mg の微結晶性セルロース、20 mg のクロスカルメロースナトリウム及び4 mg のステアリン酸マグネシウムで構成される。活性物質、微結晶性セルロース及びクロスカルメロースは、最初にブレンドする。次いで、その混合物をステアリン酸マグネシウムで潤滑し、圧縮して錠剤とする。

20

【0408】

生物学的アッセイQube (登録商標) アッセイの実験手順

化合物を、ヒト胚腎臓 (HEK) 293 細胞で安定的に発現されるヒト Nav1.8 及び Nav1.5 チャンネルに対して試験した。Qube (登録商標) でのナトリウム電流の測定は以下のように実施した: Qube (登録商標) プラットフォーム (Sophion Biosciences) での自動 384 ウェルパッチクランプアッセイを使用して、ヒト Nav1.8 及び Nav1.5 チャンネルを通るナトリウム流の阻害を測定した。全細胞電位固定記録は、QChips (登録商標) (Sophion Biosciences) で室温で実施した。Qube (登録商標) での Nav1.8 電流測定値は、以下のようにして得られた: -90 ミリボルト (mV) の保持電位からの10秒の1ヘルツ (Hz) パルス列で Nav1.8 電流を誘発し、その電流を、対照条件 (DMSOのみ) において及び化合物添加後に、1分に1回、細胞に送達させた。1ヘルツパルス列刺激は、20 ミリ秒 (ms) 間の10ミリボルト (mV) までの10個のテストパルスで構成され、各テストパルスの後に、-67 ミリボルトまでの980 ミリ秒の再分極が続いた。10秒のパルス列刺激の終わりに、-100 ミリボルト (mV) までの5秒間の過分極段階を使用して、Nav1.8 を急速不活性化から回復させた。1番目と10番目のテストパルスによって誘発されたピーク電流を使用して、静止状態阻害及び不活性化状態阻害に関する IC₅₀ 値を決定した。Qube (登録商標) での Nav1.5 電流測定値は、以下のようにして得られた: 対照条件 (DMSOのみ) において及び化合物添加後に、20秒の3ヘルツパルス列で Nav1.5 電流を誘発した。そのパルス列は、-80 ミリボルト (mV) の保持電位からの0ミリボルトまでの60個の20ミリ秒テストパルスで構成されていた。最後の3つのテストパルスによって誘発された平均ピーク電流を使用して、Nav1.5 阻害に関する IC₅₀ 値を決定した。

30

40

【0409】

Qube (登録商標) 記録に関して、以下の緩衝液を使用した。Nav1.8 Qube (登録商標) 記録に関する外部緩衝液: 150 NaCl、2 CaCl₂、5 KCl、1 MgCl₂、10 HEPES、12 デキストロース; Qube (登録商標) Nav

50

1.5 記録に関する外部緩衝液：120 N-メチル-D-グルカミン、40 NaCl、1 KCl、2.7 CaCl₂、5 HEPES、0.5 MgCl₂；及び、Qube（登録商標）記録に関する内部緩衝液：120 CsF、30 CsCl、10 EGTA、5 HEPES、5 NaF、2 MgCl₂。

【0410】

全てのQube（登録商標）実験では、オフライン分析を使用して、薬物濃度の関数として阻害（%）を求めた。IC₅₀値は、ヒルの式に当てはめることによって決定した。構造式Iで表される化合物は、Qube（登録商標）アッセイにおいて、5マイクロモル未満のNav1.8 IC₅₀値を有する。Qube（登録商標）アッセイにおける実施例1A - 実施例58Dの化合物の具体的なIC₅₀値を表Iに記載する。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 I. Nav1.8 Qube® アッセイにおける各実施例の IC₅₀ 値 (nM)

実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)
1A	3.5	36B	74.61
1B	183.1	36C	58.1
2A	65.5	36D	3.99
2B	410	37A	108.5
3A	14.8	37B	145.1
3B	148.2	37C	27.19
4A	89.3	37D	1.99
4B	287.8	38A	145.5
5A	40.9	38B	158.4
5B	4.2	38C	87.1
6A	232.1	38D	17.9
6B	35.4	39A	816.2
7A	112.3	39B	915.9
7B	11.7	39C	48.5
8A	244.4	39D	8.1
8B	13.2	40A	11730
9A	46.8	40B	14460
9B	0.8	40C	362.3
10A	311	40D	108.5
10B	3.87	41A	31.6
11A	870.5	41B	1180
11B	4.14	41C	143
12A	342.9	41D	1064
12B	11.5	42A	321.1
13A	13.4	42B	2832
13B	726	42C	24.1
14A	18.5	42D	20.1
14B	359.3	43A	39.6
15A	28.3	43B	26.4
15B	553	43C	3.2
16A	366	43D	21.9
16B	935.9	44A	90.5
17A	1630	44B	335.2
17B	136.1	44C	172.5
18A	4.1	44D	22.74
18B	6.87	45A	283.4
18C	91.6	45B	5.27
18D	83.5	46A	342.6
19A	5.75	46B	23.7
19B	3.23	47A	11.36
19C	15.69	47B	61.84
19D	10.03	47C	2.66
20A	1.37	47D	36.55
20B	191.1	48A	4366
20C	9.02	48B	904.1

10

20

30

40

50

20D	115.9		48C	312
21A	1.08		48D	515.3
21B	2.87		49A	4.46
21C	59.72		49B	84.56
21D	128.1		50A	389.2
22A	2.90		50B	9.01
22B	5.89		51A	117.5
22C	84.49		51B	3.03
22D	85.18		52A	319.8
23	1.16		52B	11.84
24A	2629		53A	538.5
24B	29.1		53B	9.06
25A	10.37		54A	1.70
25B	652.1		54B	4.18
26	6.82		55A	494.1
27A	0.80		55B	26.29
27B	106.9		57C	566
28A	2.65		57D	11.96
28B	191		58A	9.23
29A	8.91		58B	5.65
29B	66.45		58C	5.10
30A	280.7		58D	6.03
30B	3.12		59A	2.6
31A	0.74		59B	44
31B	70.98		60A	10.1
32A	570.6		60B	51.2
32B	3.93		61	0.7
33A	135.4		62A	3.2
33B	3587		62B	358.1
34A	600.8		62C	488.2
34B	47.14		62D	0.8
35A	6.08		63A	1.8
35B	48.6		63B	9.1
36A	55.74		64	3.2

10

20

30

「特許請求の範囲」の範囲は、上記実施例に記載された好ましい実施形態によって限定されるべきではなく、全体としての説明と一致する最も広い解釈が与えられるべきである。

【0411】

本発明について、その特定の特別な実施形態を参照して説明及び例証してきたが、本発明の範囲から逸脱することなく手順及びプロトコルの様々な適合、変更、修正、置換、削除又は追加を行うことができることを当業者は理解するであろう。例えば、上記で記載した特定の投与量以外の有効な投与量は、当該適応症のいずれかに対して上記で示されている構造式 I で表される化合物で治療される哺乳動物の応答性の変動の結果として適用可能であり得る。観察される特定の薬理的応答は、選択された特定の活性化合物、又は、薬学的担体の存在の有無、並びに、使用される製剤のタイプ及び投与方法に、従って及び応じて、変動し得る。当該結果におけるそのような予期される変動又は差異は、構造式 I の目的及び実施に従って意図される。

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 アラサッパン, アショク

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000

(72)発明者 ベル, イアン・エム

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 コックス, ジェイソン・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92067、ランチョ・サンタ・フェ、ピア・アンビエント・18368

(72)発明者 ケリー, マイケル・ジェイ・ザ・サード

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 レイトン, マーク・エリック

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19486、ウェスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 リウ, ホン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000

(72)発明者 リウ, ジャン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19403、ノリスタウン、ハウソーン・ドライブ・2592

(72)発明者 シャー, アクシェイ・エー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・08691、ロビンズビル、ロビンズビル・エディンバーグ・ロード・1014

(72)発明者 ヴァンヘイスト, マイケル・ディー

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19438、ハーレーズビル、サマー・コート・261

審査官 藤田 雅也

(56)参考文献 特開2017-114764(JP, A)

特開昭52-122392(JP, A)

国際公開第2021/108023(WO, A1)

国際公開第2019/226931(WO, A1)

国際公開第2019/101970(WO, A1)

国際公開第2015/184383(WO, A1)

米国特許出願公開第2012/0088915(US, A1)

特表2007-514769(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 241/08

C07D 405/08

C07D 405/12

A61K 31/495

A61K 31/496

CAplus/REGISTRY(STN)