

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525672
(P2024-525672A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 231/14 (2006.01)		C 0 7 D 231/14		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00			
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/06			
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全324頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-501200(P2024-501200)	(71)出願人	524011362		
(86)(22)出願日	令和4年7月8日(2022.7.8)		ダイス・アルファ・インコーポレイテッ		
(85)翻訳文提出日	令和6年3月11日(2024.3.11)		ド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/036569		D I C E A L P H A , I N C .		
(87)国際公開番号	WO2023/283453		アメリカ合衆国46285インディアナ		
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)		州インディアナポリス、リリー・コーポ		
(31)優先権主張番号	63/220,404		レイト・センター		
(32)優先日	令和3年7月9日(2021.7.9)	(74)代理人	100145403		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山尾 憲人		
(31)優先権主張番号	63/257,896	(74)代理人	100126778		
(32)優先日	令和3年10月20日(2021.10.20)		弁理士 品川 永敏		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100162684		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 呉 英燦		
	最終頁に続く	(74)代理人	100221523		
			弁理士 佐藤 渉		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 フェニルA C E Tアミドに基づくI L - 1 7 A調節因子およびその使用

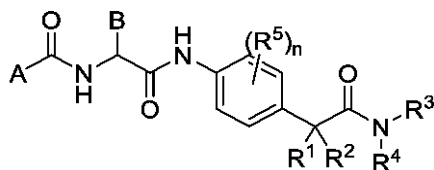
(57)【要約】
本明細書の本開示は、炎症性疾患（例えば、乾癬）の治療に有用なI L - 1 7 Aの調節のためのフェニルアセトアミドに基づく式（I）、（I - a）、（I I）の化合物、およびその医薬組成物を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

10

[式:]

Aは、(i)、(ii)、および(iii)から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5~6員ヘテロ環から選択され:

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$;

(ii) C_{1-10} アルキルであって:

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; ならびに

20

C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環

30

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル; ならびに

(iii) 3~10員ヘテロ環であって:

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; ならびに

40

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3~10員ヘテロ環;

Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ および C_{3-10} 炭素環から選択されるものであって、

50

前記 C_{3-10} 炭素環は

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよく；

R^A および R^B は、各々独立して、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環

から選択され；

R^1 および R^2 は、各々独立して、 (iv) 、 (v) 、 (vi) 、および (vii) から選択され；

(iv) 水素；

(v) ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

(vi) C_{1-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ならびに

3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；ならびに

(vii) 3～10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；

R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)、(b)、(c)、および(d)から選択され：

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環；

(c) C_{2-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル；

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；ならびに

(d) C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環；あるいは

R^3 および R^4 は、一緒になって、4~12員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい4~12員ヘテロ環を形成することができ；

R^5 は、

ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルであって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル；ならびに

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環

から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{14B} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{17B} は、各々独立して、(I)、(II)、および (III) から選択され：

(I) 水素；

(II) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル（前記 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-C_6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-C_6}$ アルキル、 $-O-C_{1-C_6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい）；ならびに

(III) C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-C_6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-C_6}$ アルキル、 $-O-C_{1-C_6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ； C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-C_6}$ アルキル、 $-O-C_{1-C_6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環；ならびに

n は、0、1、2、3、および 4 から選択されるものであって、

n は、1、2、3、および 4 から選択されるか；あるいは

R^1 または R^2 の少なくとも 1 つは、水素である]

の構造によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R^5 が、 C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環から選択される、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3】

R^5 が、 C_{3-6} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環から選択される、請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

R^5 が、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、およびフェニルから選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい、請求項 3 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R^5 が、

【化 2】



によって表される、請求項 4 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

R^1 または R^2 のうちの 1 つが、

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物または塩。

10

【請求項7】

R^1 または R^2 のうちの1つが、 C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから選択される、請求項6に記載の化合物または塩。

20

【請求項8】

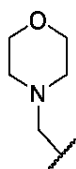
R^1 または R^2 のうちの1つが、5～6員飽和ヘテロ環で置換された C_{1-6} アルキルであって、前記5～6員飽和ヘテロ環が、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフエン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チアン、ジチアン、モルホリン、およびチオモルホリンから選択されるものであって、それらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい、請求項7に記載の化合物または塩。

30

【請求項9】

R^1 または R^2 のうちの1つが、

【化3】



によって表される、請求項8に記載の化合物または塩。

【請求項10】

R^1 または R^2 のうちの1つが、5～6員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項6に記載の化合物または塩。

40

【請求項11】

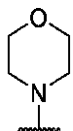
R^1 または R^2 の前記5～6員ヘテロ環が、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフエン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チアン、ジチアン、モルホリン、およびチオモルホリンから選択される5～6員飽和ヘテロ環であって、これらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい、請求項10に記載の化合物または塩。

【請求項12】

50

R^1 または R^2 の前記 5 ～ 6 員飽和ヘテロ環が、

【化 4】



によって表される、請求項 1 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3】

R^3 および R^4 のうちの 1 つが、 C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_3-10 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

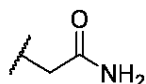
【請求項 1 4】

R^3 および R^4 のうちの 1 つが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される、請求項 1 3 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 5】

R^3 および R^4 のうちの 1 つが、

【化 5】

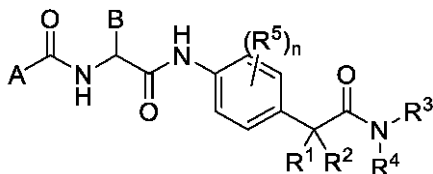


によって表される、請求項 1 4 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 6】

前記式 I の化合物が、式 (I-a)：

【化 6】



(I-a)

【式中：

A は、(i)、(ii)、および (iii) から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 5 ～ 6 員ヘテロ環から選択され：

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、C (

O) OR^{11} 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

(i i) C_{1-10} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル；ならびに

(i i i) 3～10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；

Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ および C_{3-10} 炭素環から選択されるものであって、 C_{3-10} 炭素環は、

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよく；

R^A および R^B は、各々独立して、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

10

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環

20

から選択され；

R^1 および R^2 は、各々独立して、

水素；

ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

30

から選択され；

R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)、(b)、(c)、および (d) から選択され；

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

40

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3~10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3~10 員ヘテロ環

50

5)、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

(c) C_2-6 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_1-6$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

10

C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキル；ならびに

20

(d) C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル

30

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環；あるいは

R^3 および R^4 は、一緒になって、4~12員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

40

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、4~

50

12員ヘテロ環を形成することができ；

R^5 は、

ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル

10

から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} は、各々独立して、(I)、(II)、および(III)から選択され：

(I) 水素；

(II) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル（前記 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい）；ならびに

20

(III) C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環；ならびに

30

n は、0、1、2、3、および4から選択されるものであって、

n は、1、2、3、および4から選択されるか；あるいは

R^1 または R^2 の少なくとも1つは、水素である]

によって表される、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項17】

n が、1、2、3、および4から選択される、請求項16に記載の化合物または塩。

40

【請求項18】

n が、1および2から選択される、請求項16または17に記載の化合物または塩。

【請求項19】

n が、1である、請求項16～18のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項20】

R^5 が、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-3} アルキルおよび C_{2-3} アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、

50

C₁ - 3 アルキルおよび C₂ - 3 アルケニル

から選択される、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 21】

R⁵ が、クロロ、フルオロ、ブromo、-OR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-CN；

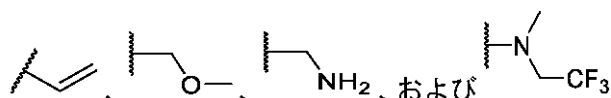
C₁ - 3 アルキルおよび C₂ - 3 アルケニルであって、これらの各々が、クロロ、フルオロ、-OR¹⁷、および -N(R¹⁷)₂ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₁ - 3 アルキルおよび C₂ - 3 アルケニルから選択される、請求項 16 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 22】

R⁵ が、クロロ、フルオロ、ブromo、-CN、メチル、エチル、

10

【化 7】



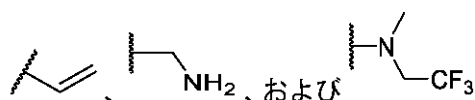
から選択される、請求項 21 に記載の化合物または塩。

【請求項 23】

R⁵ が、クロロ、フルオロ、ブromo、-CN、メチル、エチル、

【化 8】

20



から選択される、請求項 21 に記載の化合物または塩。

【請求項 24】

A が、5 ~ 6 員ヘテロアリールであって、

C₁ - 10 アルキルであって、ハロゲン、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NO₂、=O、-CN；ならびに C₃ - 10 炭素環および 3 ~ 10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NO₂、=O、-CN から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C₃ - 10 炭素環および 3 ~ 10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₁ - 10 アルキル；ならびに

30

3 ~ 10 員ヘテロ環であって、ハロゲン、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NO₂、=O、-CN；および C₁ - 6 アルキルであって、ハロゲン、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-NO₂、=O、および -CN から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3 ~ 10 員ヘテロ環から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5 ~ 6 員ヘテロアリール

40

から選択される、請求項 16 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 25】

A が、適宜置換されていてもよい 5 員ヘテロアリールから選択される、請求項 16 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 26】

A が、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、およびピリジンから選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい、請求項 25 に記載の化合物または塩。

50

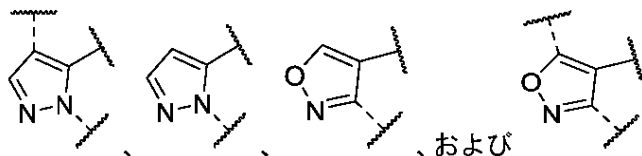
【請求項 27】

A が、適宜置換されていてもよいピラゾールおよび適宜置換されていてもよいイソキサゾールから選択される、請求項 26 に記載の化合物または塩。

【請求項 28】

A が、

【化 9】



10

から選択されるものであって、これらの各々が、適宜置換されていてもよく；式中、

【化 10】



は、任意の置換基への結合を示し、

【化 11】



20

は、A の式 I の残部への結合を示す、請求項 27 に記載の化合物または塩。

【請求項 29】

A の前記 5～6 員ヘテロ環が、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている、請求項 25 に記載の化合物または塩。

【請求項 30】

A の前記 5～6 員ヘテロ環上の置換基が、独立して、(i)、(ii)、および (iii)：

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；

(ii) C_{1-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環

から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

(iii) 3～10 員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；およびハロゲンで適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 3～10 員ヘテロ環から選択される、請求項 29 に記載の化合物または塩。

30

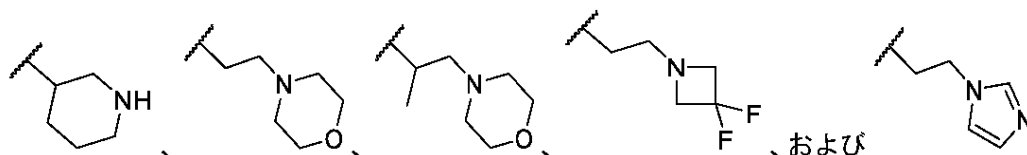
40

【請求項 31】

A の前記 5～6 員ヘテロ環上の置換基が、独立して、フッ素、メチル、エチル、イソプロピル、

50

【化 1 2】

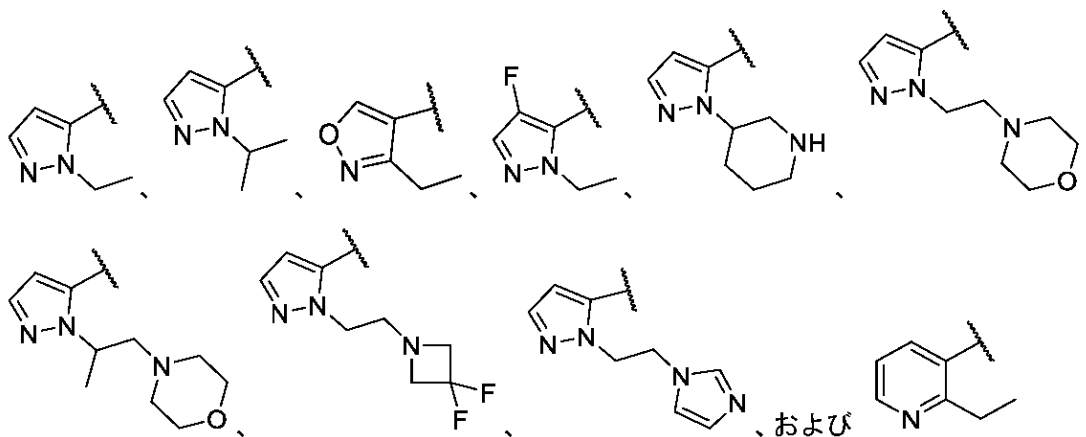


から選択される、請求項 29 または 30 に記載の化合物または塩。

【請求項 3 2】

A が、

【化 1 3】



から選択される、請求項 29 または 30 に記載の化合物または塩。

【請求項 3 3】

B が、 $-CH(R^A)(R^B)$ および適宜置換されていてもよい C_6-10 炭素環から選択される、請求項 16 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 3 4】

B が、 $-CH(R^A)(R^B)$ であり、 R^A および R^B が、独立して、

C_1-6 アルキルであってハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-6 アルキル；ならびに

C_3-6 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_3-6 炭素環

から選択される、請求項 33 に記載の化合物または塩。

【請求項 3 5】

R^A および R^B が、独立して、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい、請求項 16 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 3 6】

B が、適宜置換されていてもよい C_5-8 シクロアルキルまたは適宜置換されていてもよい C_7-10 二環式炭素環である、請求項 33 に記載の化合物または塩。

【請求項 3 7】

B が、適宜置換されていてもよいシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.5]オクタニル、およびインダニルから選択される適宜置換されていてもよい C_6-10 炭素環である、請求項 36 に記載の化合物または塩。

【請求項 3 8】

B が、

10

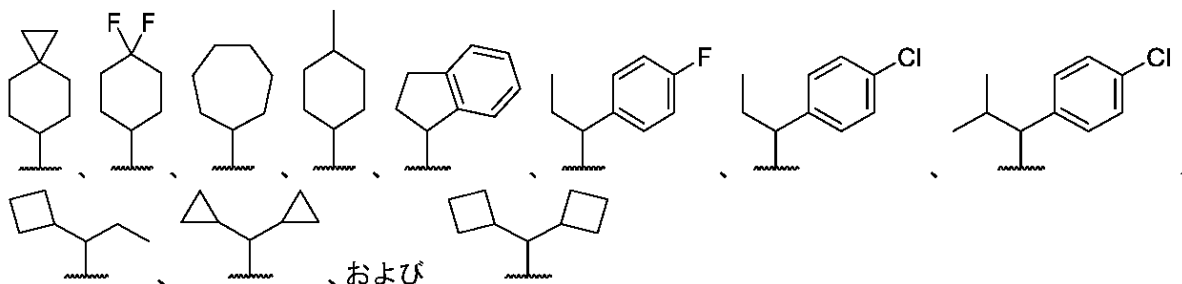
20

30

40

50

【化 1 4】



によって表される、請求項 37 に記載の化合物または塩。

10

【請求項 39】

R^1 および R^2 が、各々独立して、

水素、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル

20

から選択される、請求項 16 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

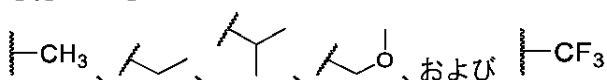
【請求項 40】

R^1 が、水素であり； R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびブチルから選択されるものであって、これらの各々が、クロロ、フルオロ、プロモ、および $-OR^{14}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項 39 に記載の化合物または塩。

【請求項 41】

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、

【化 1 5】



30

から選択される、請求項 40 に記載の化合物または塩。

【請求項 42】

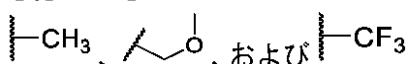
R^1 が、水素であり； R^2 が、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択されるものであって、これらの各々が、クロロ、フルオロ、プロモ、および $-OR^{14}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項 39 に記載の化合物または塩。

【請求項 43】

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、

40

【化 1 6】



から選択される、請求項 39 に記載の化合物または塩。

【請求項 44】

R^3 および R^4 が、各々独立して、

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびに C_3-6 炭素環であって、ハロゲン、 C_1-6 ハロア

50

ルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_3-6 炭素環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

(c) C_2-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ； C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキル；ならびに

(d) C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびに C_1-3 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-3 アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環

から選択される、請求項16～43のいずれか1項に記載の化合物または塩。

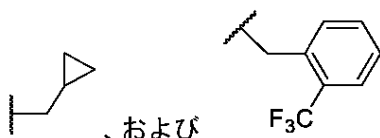
【請求項45】

R^3 または R^4 が、ハロゲン、 $-OR^{15}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1 アルキル；ならびにハロゲン、 C_1-3 ハロアルキル、および $-OR^{15}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルから選択される、請求項44に記載の化合物または塩。

【請求項46】

R^3 または R^4 が、メチル、

【化17】



から選択、請求項45に記載の化合物または塩。

【請求項47】

R^3 または R^4 が、 C_2-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ； C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキルから選択される、請求項44に記載の化合物または塩。

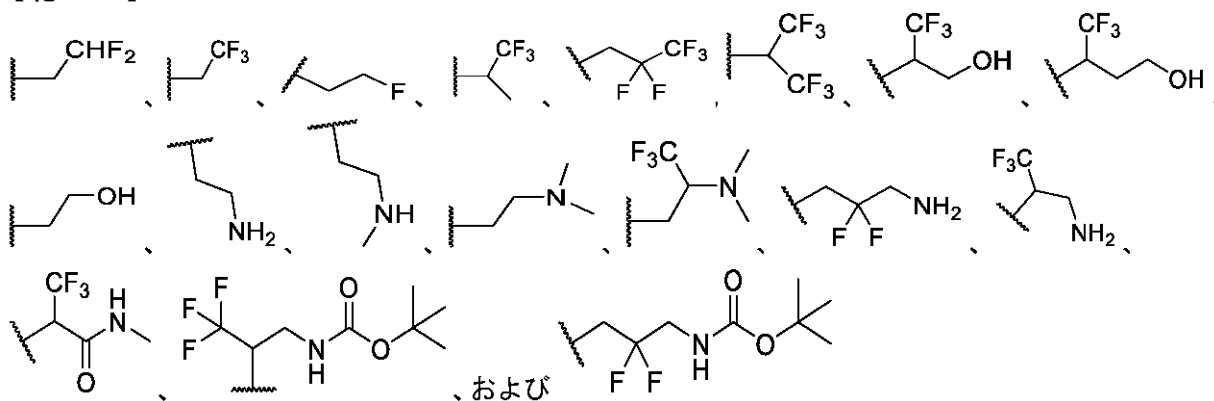
【請求項48】

R^3 または R^4 が、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、およびブチルから選択されるものであって、これらのいずれもが、クロロ、フルオロ、ブromo、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、および $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項47に記載の化合物または塩。

【請求項 49】

R³ または R⁴ が、

【化 18】



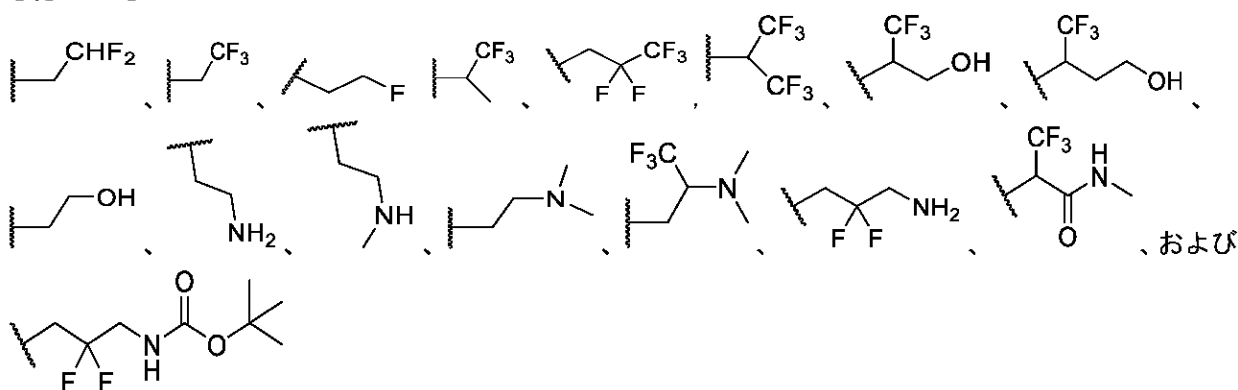
10

から選択される、請求項 47 または 48 に記載の化合物または塩。

【請求項 50】

R³ または R⁴ が、

【化 19】



20

から選択される、請求項 47 または 48 に記載の化合物または塩。

【請求項 51】

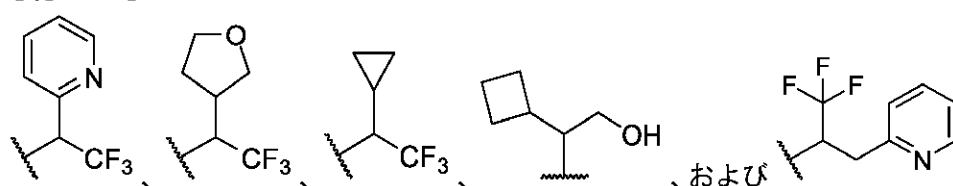
R³ または R⁴ が、C₂–6 アルキルであって、ハロゲン、–OR¹⁵、–SR¹⁵、–N(R¹⁵)₂、–C(O)R¹⁵、–NO₂、および–CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよいハロゲン、–OR¹⁵、–N(R¹⁵)₂、C₃–6 炭素環、および3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₂–6 アルキルから選択される、請求項 44 に記載の化合物または塩。

30

【請求項 52】

R³ または R⁴ が、

【化 20】



40

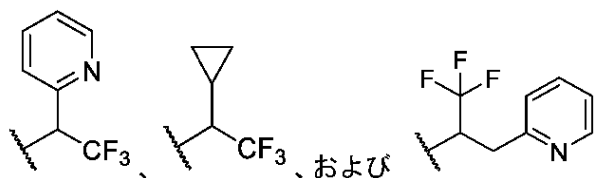
から選択される、請求項 51 に記載の化合物または塩。

【請求項 53】

R³ または R⁴ が、

50

【化 2 1】



から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 5 4】

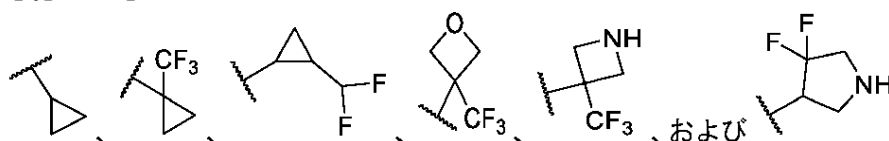
R^3 または R^4 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、オキセタニル、アゼチジン、ピロリジニル、およびピリジニルから選択されるものであって、これらの各々が、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびにクロロ、フルオロ、ブロモ、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項 4 4 に記載の化合物または塩。

10

【請求項 5 5】

R^3 または R^4 が、

【化 2 2】

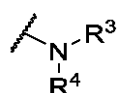


20

から選択される、請求項 5 4 に記載の化合物または塩。

【請求項 5 6】

【化 2 3】



30

の R^3 および R^4 が、一緒になって、4～12 員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、4～12 員ヘテロ環を形成する、請求項 1 6～4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

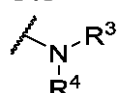
40

【請求項 5 7】

前記適宜置換されていてもよい 4～12 員ヘテロ環が、酸素、窒素、硫黄、およびこれらのいずれかの組み合わせから選択される 1 つより多くのヘテロ原子を適宜含んでもよい、請求項 5 6 に記載の化合物または塩。

【請求項 5 8】

【化 2 4】



の R^3 および R^4 が、一緒になって、いずれか 1 つが適宜置換されていてもよい飽和 4～

50

8員ヘテロ環を形成する、請求項57に記載の化合物または塩。

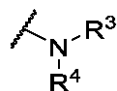
【請求項59】

R^3 および R^4 が、一緒になって、飽和4～8員ヘテロ環を形成し、前記飽和4～8員ヘテロ環が、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、オキサゼパン、およびアザスピロ[3.3]ヘプタンから選択されるものであって、これらのいずれか1つが、クロロ、フルオロ、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびにクロロ、フルオロ、 OR^{16} 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項58に記載の化合物または塩。

10

【請求項60】

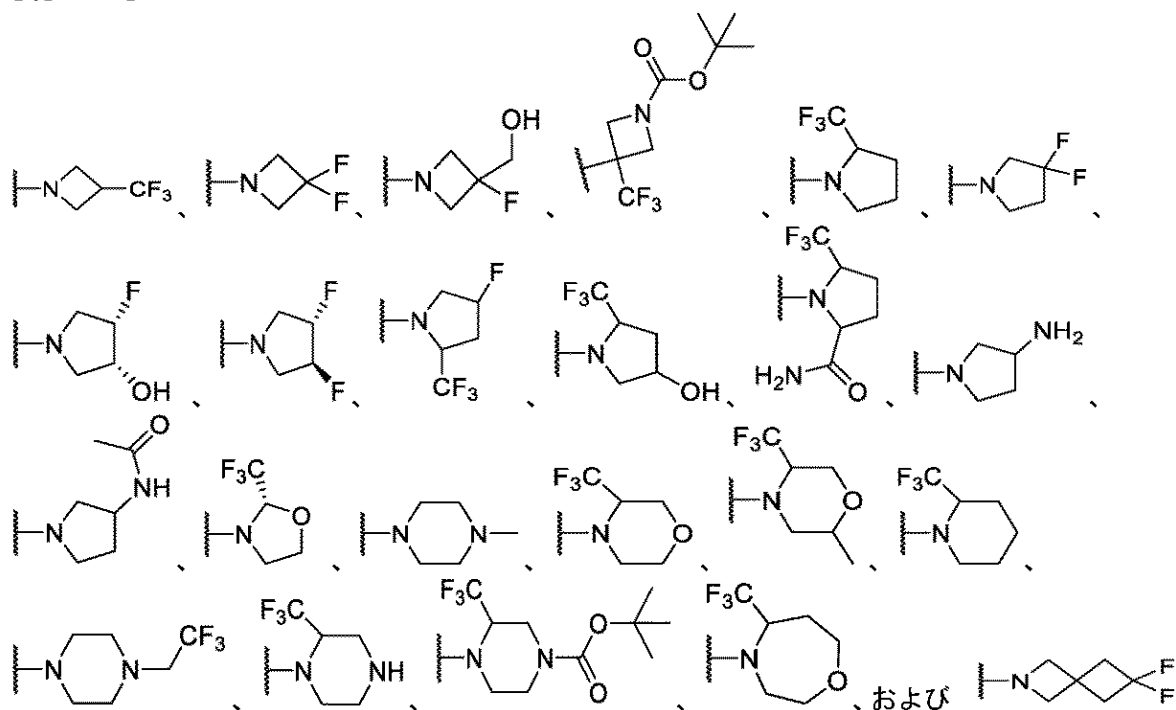
【化25】



の R^3 および R^4 が、一緒になって、飽和4～8員ヘテロ環を形成し、前記4～8員ヘテロ環が、

【化26】

20



30

から選択される、請求項59に記載の化合物または塩。

40

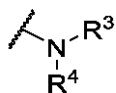
【請求項61】

前記飽和4～8員ヘテロ環が、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、オキサゼパン、およびアザスピロ[3.3]ヘプタンから選択されるものであって、これらのいずれか1つが、クロロ、フルオロ、 $-OR^{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、および $-CN$ ；ならびにクロロ、フルオロ、 OR^{16} 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、請求項58に記載の化合物または塩。

50

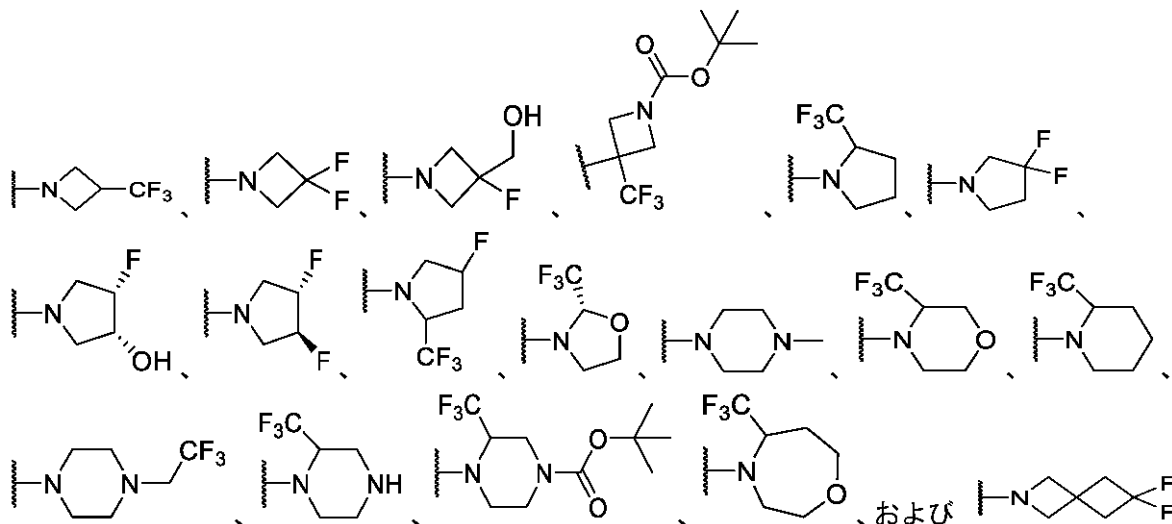
【請求項 6 2】

【化 2 7】



の R^3 および R^4 が、一緒になって、飽和 4～8 員ヘテロ環を形成し、前記 4～8 員ヘテロ環が、

【化 2 8】



から選択される、請求項 6 1 に記載の化合物または塩。

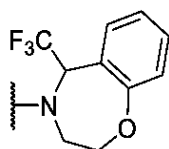
【請求項 6 3】

前記 4～12 員ヘテロ環が、不飽和 4～12 員ヘテロ環であって、これらのいずれか 1 つが、適宜置換されていてもよい、請求項 5 6 に記載の化合物または塩。

【請求項 6 4】

前記不飽和 4～12 員ヘテロ環が、

【化 2 9】



によって表される、請求項 6 3 に記載の化合物または塩。

【請求項 6 5】

10

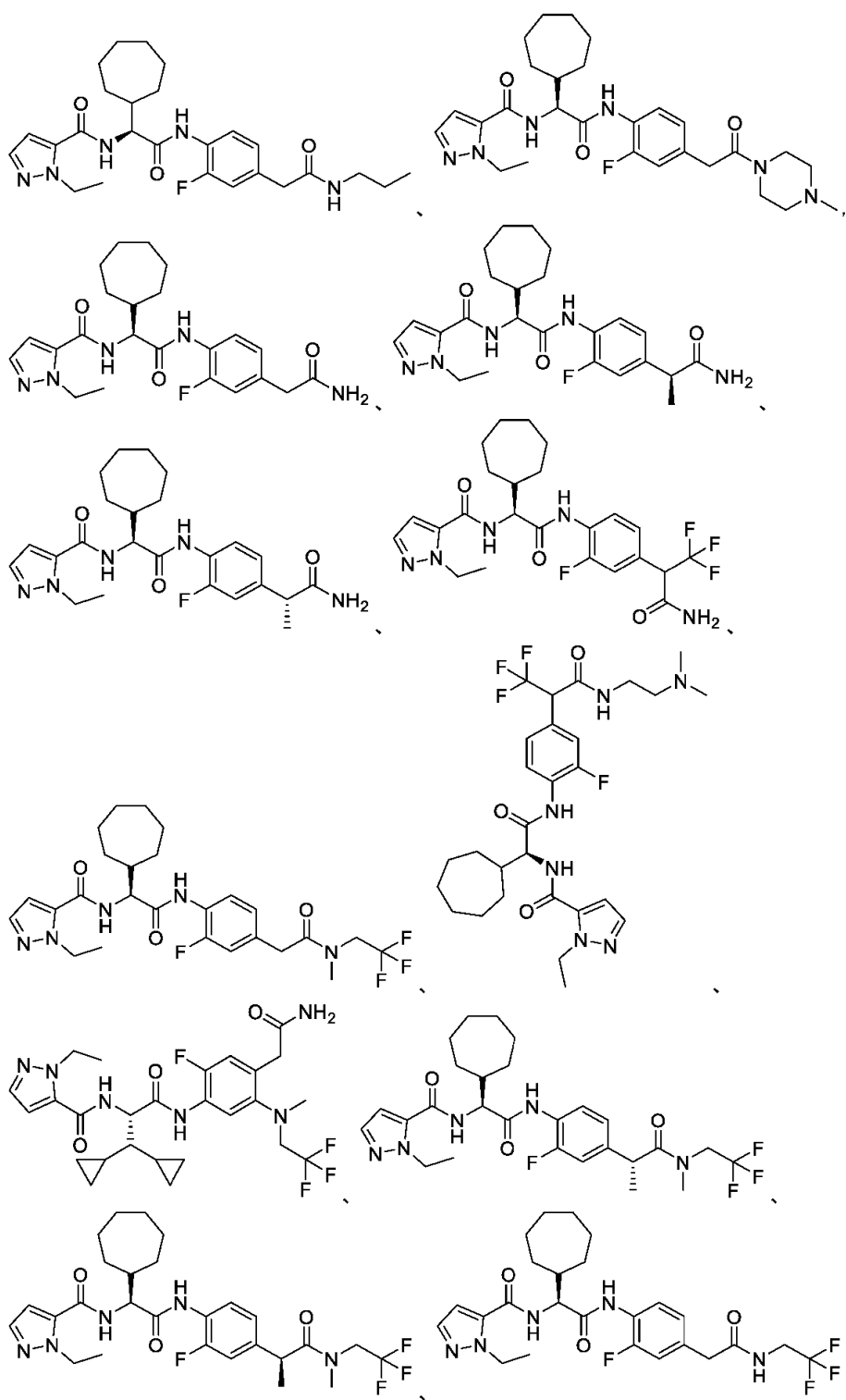
20

30

40

50

【化 3 0】



10

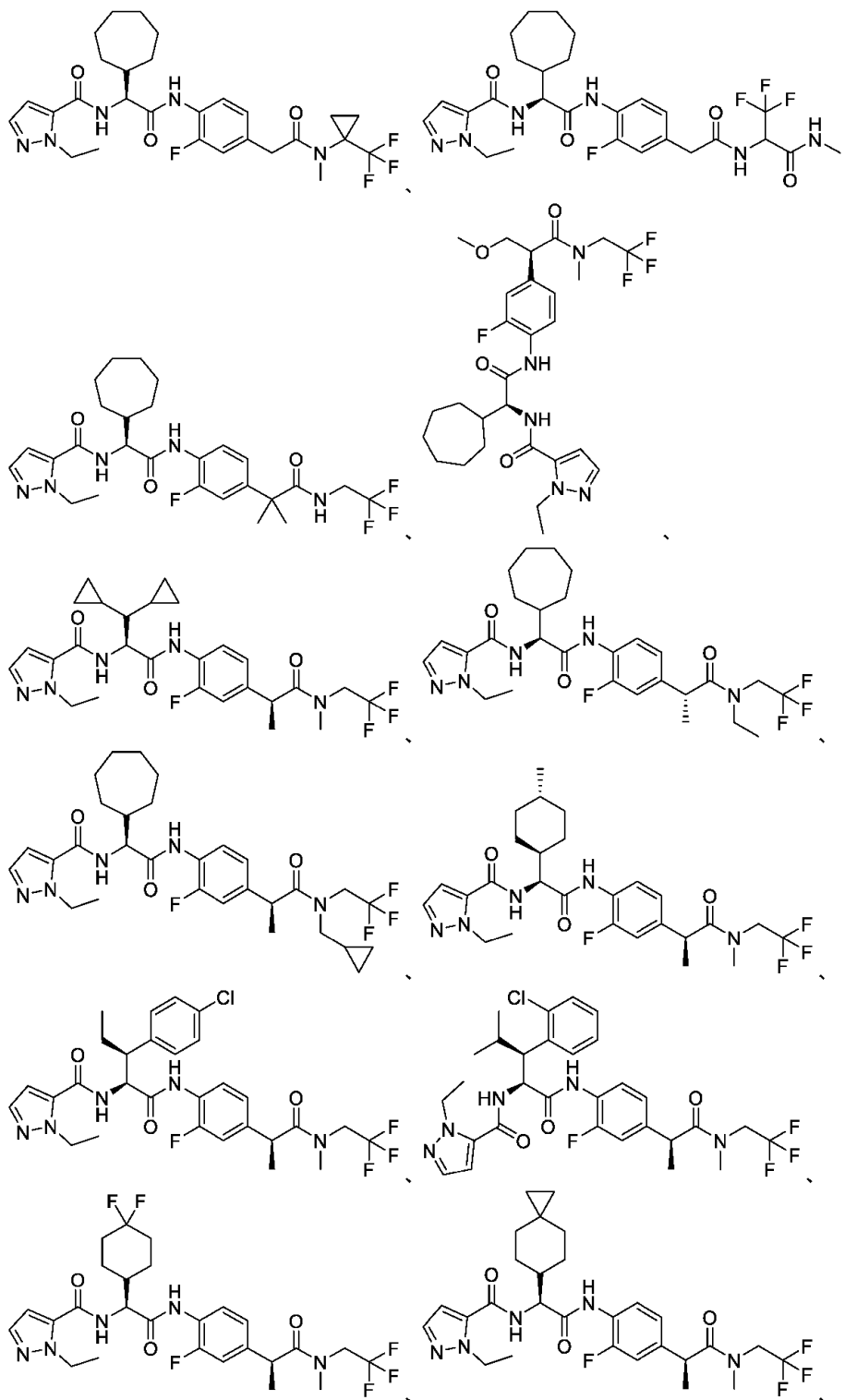
20

30

40

50

【化 3 1】



10

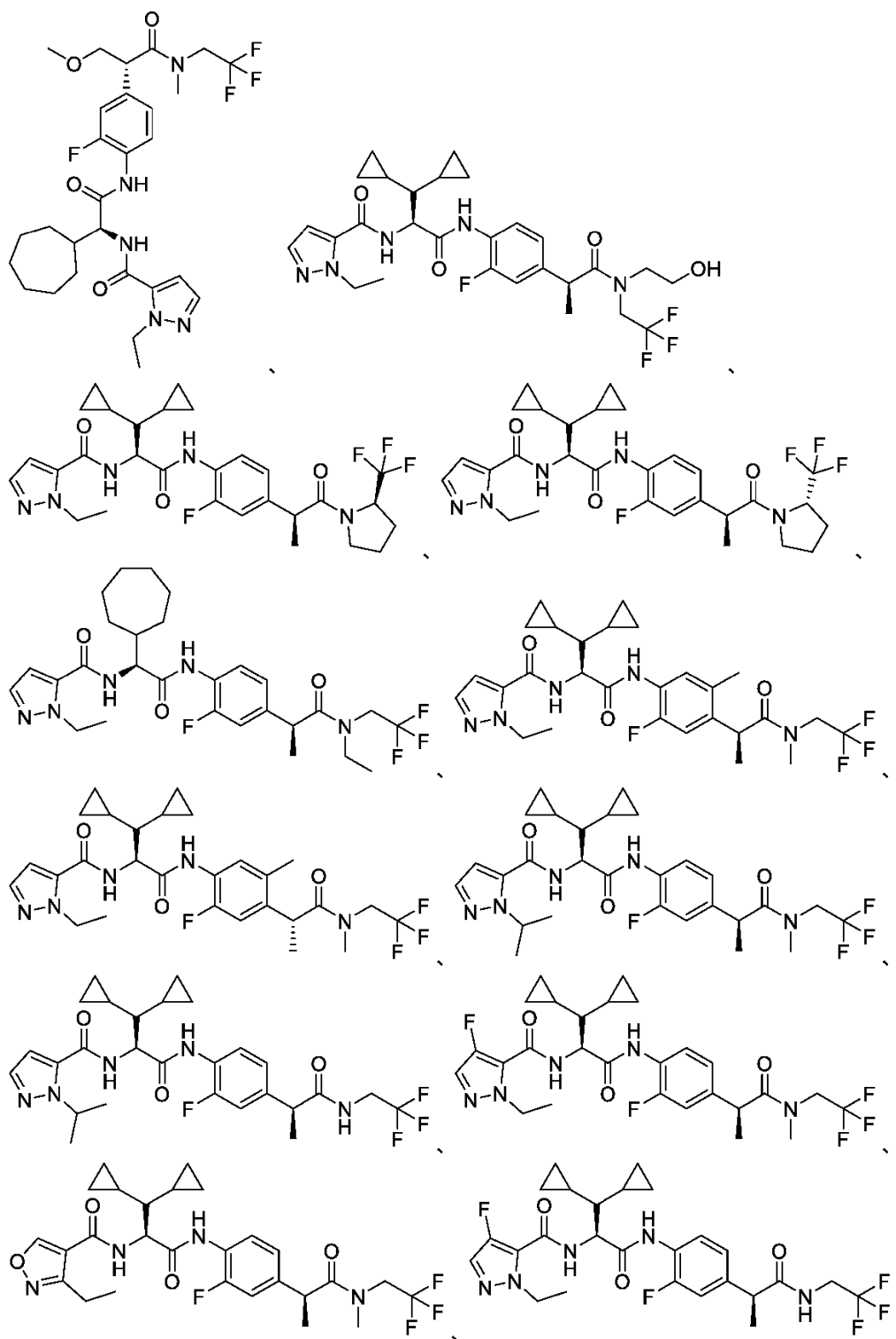
20

30

40

50

【化 3 2】



10

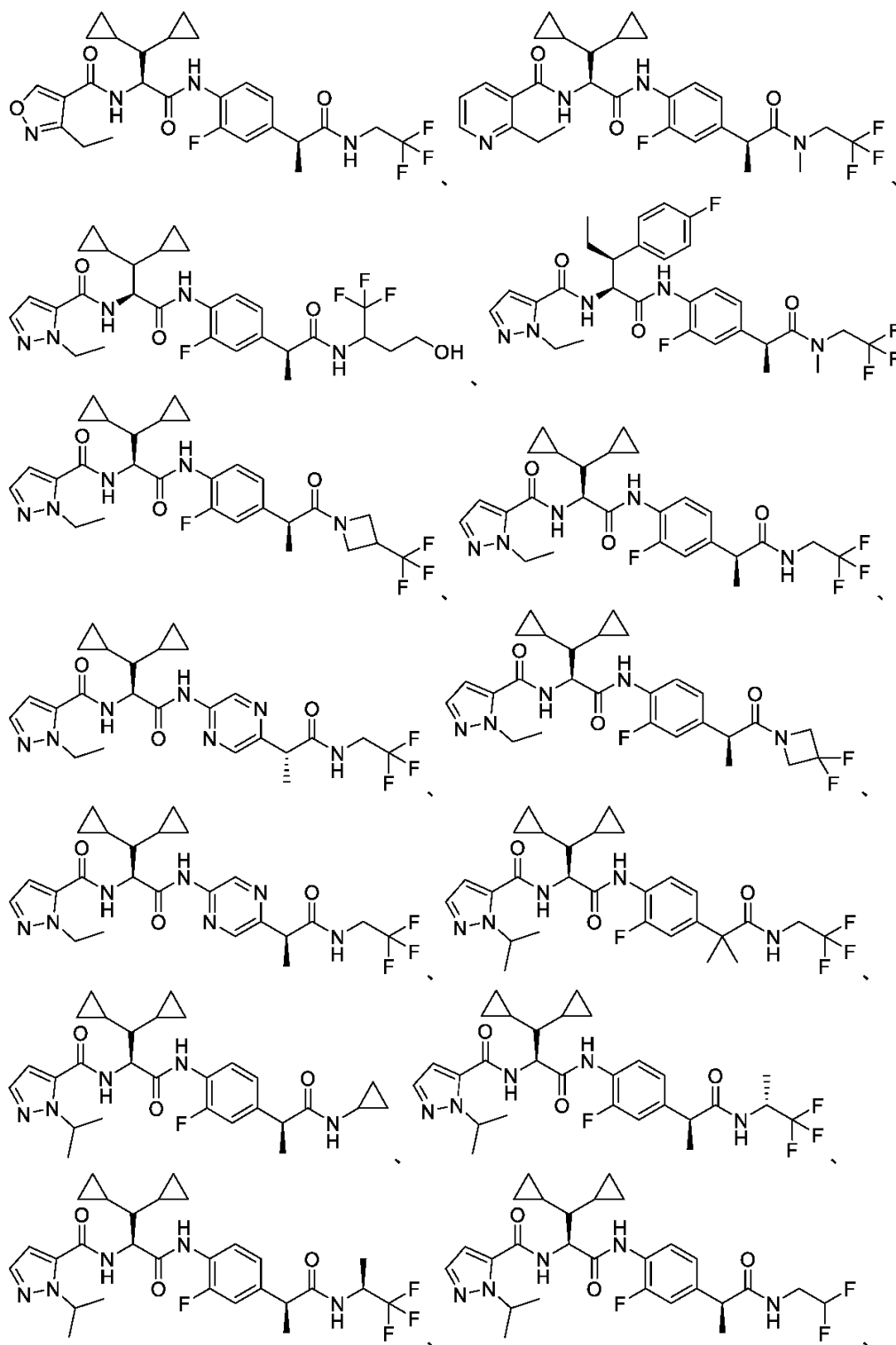
20

30

40

50

【化 3 3】



10

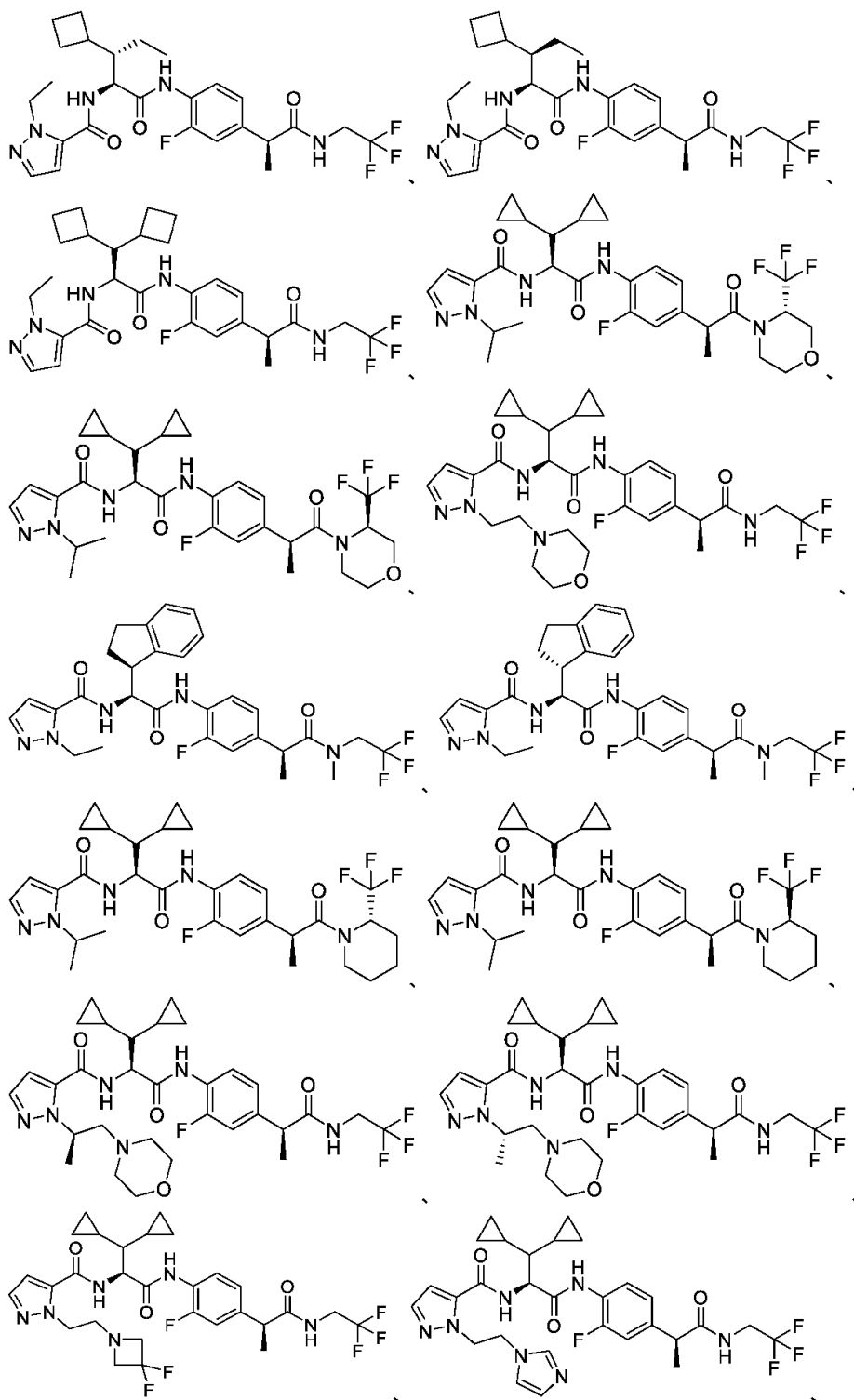
20

30

40

50

【化 3 4】



10

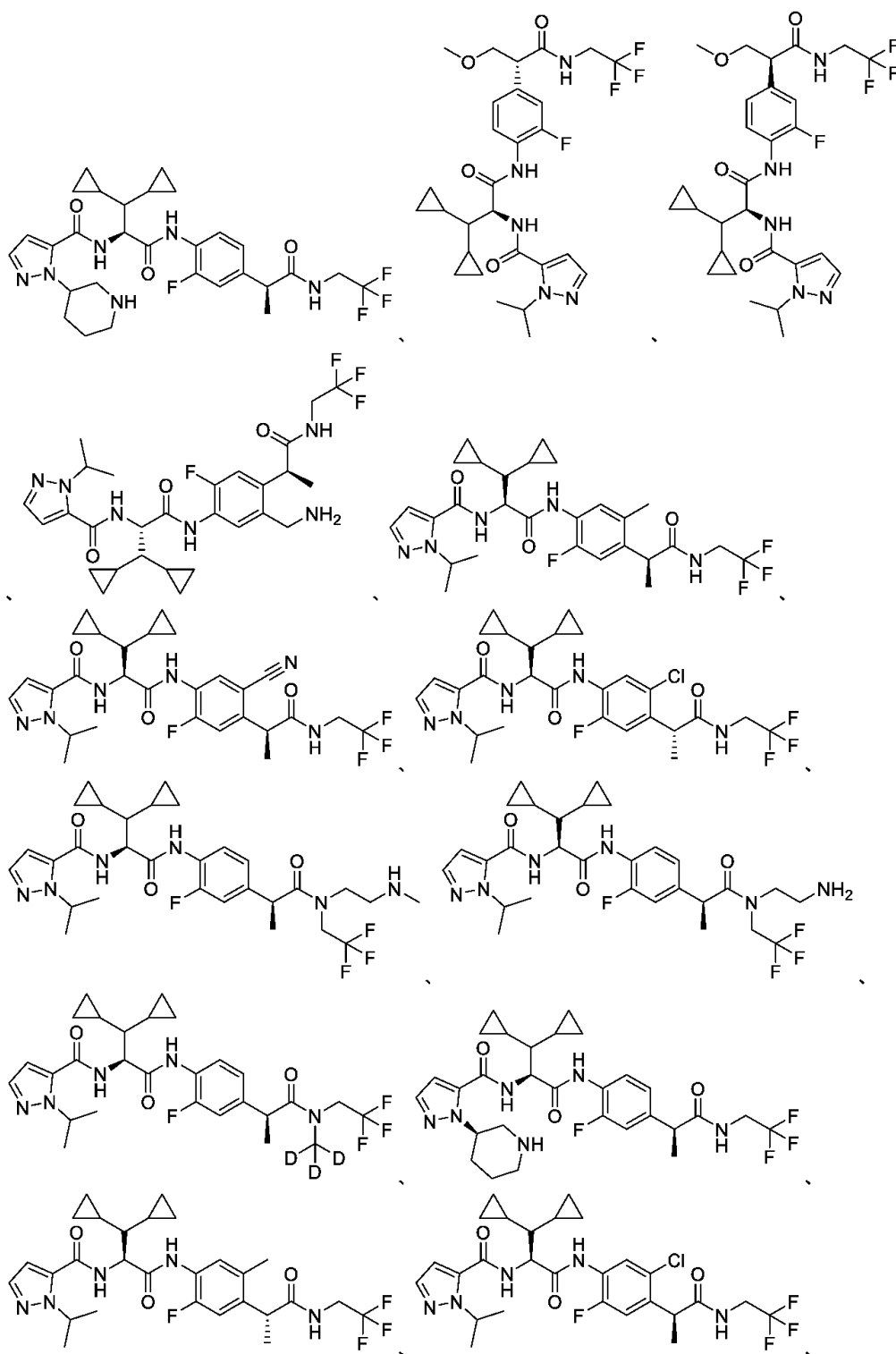
20

30

40

50

【化 3 5】



10

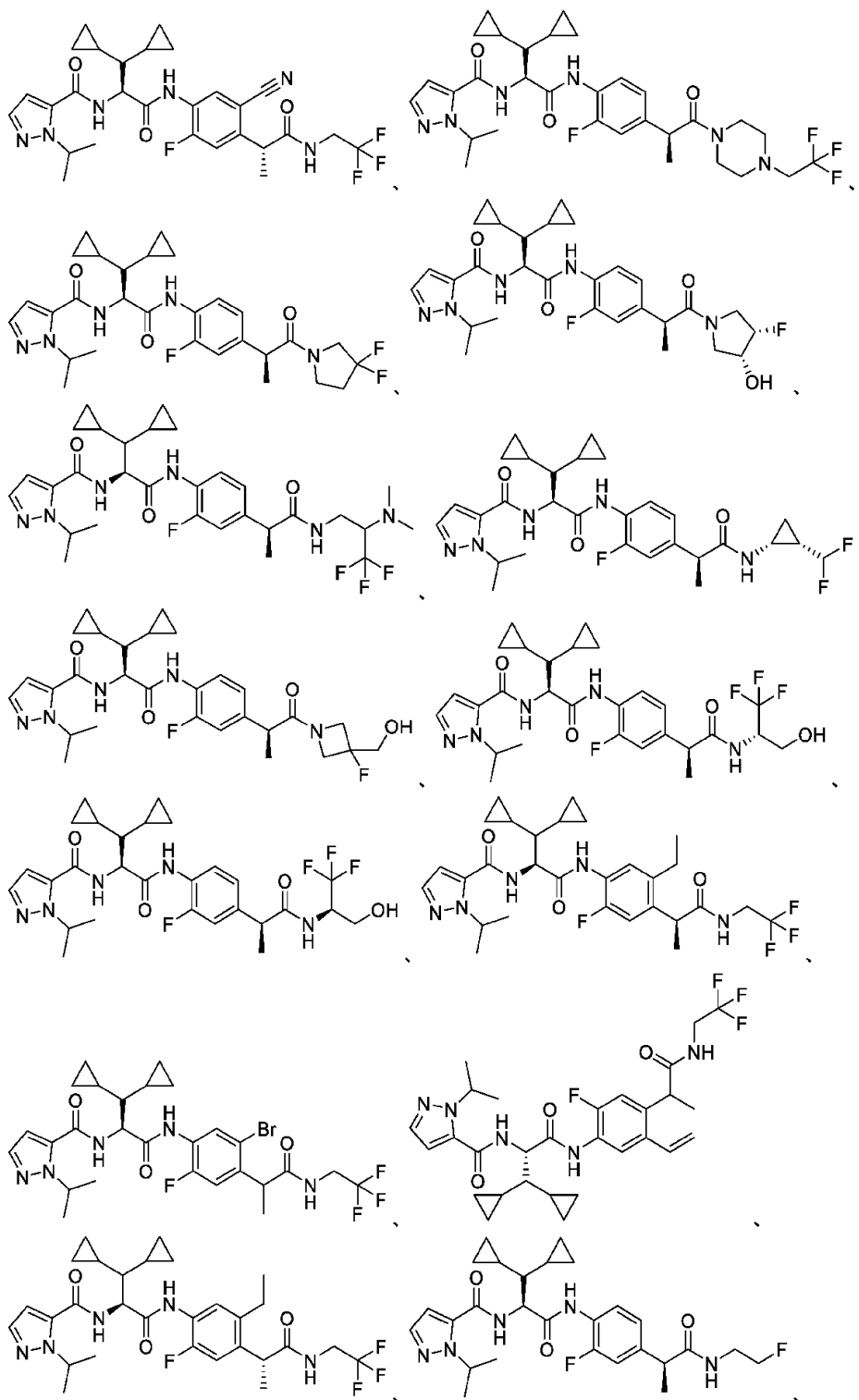
20

30

40

50

【化 3 6】



10

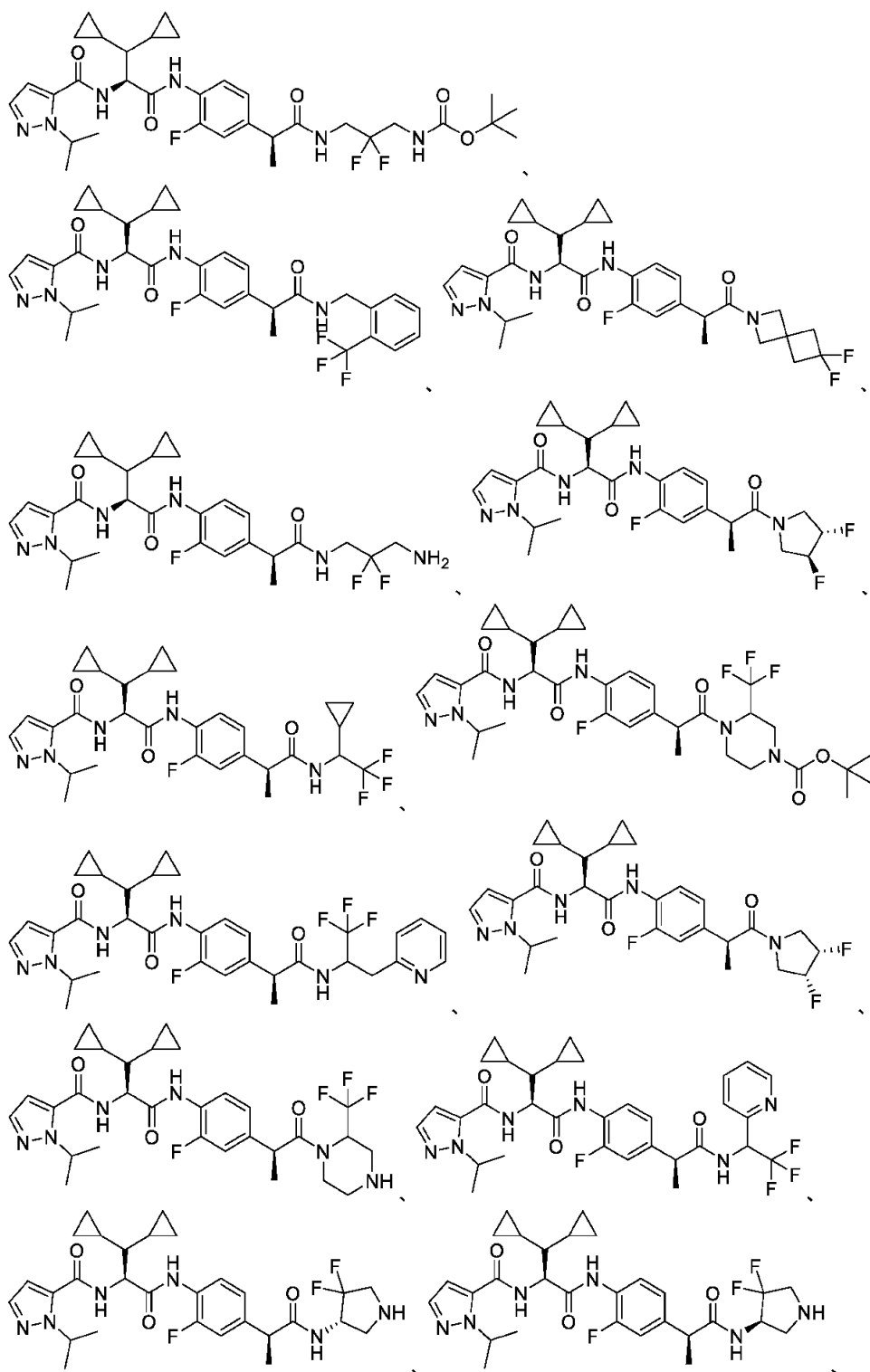
20

30

40

50

【化 3 7】



10

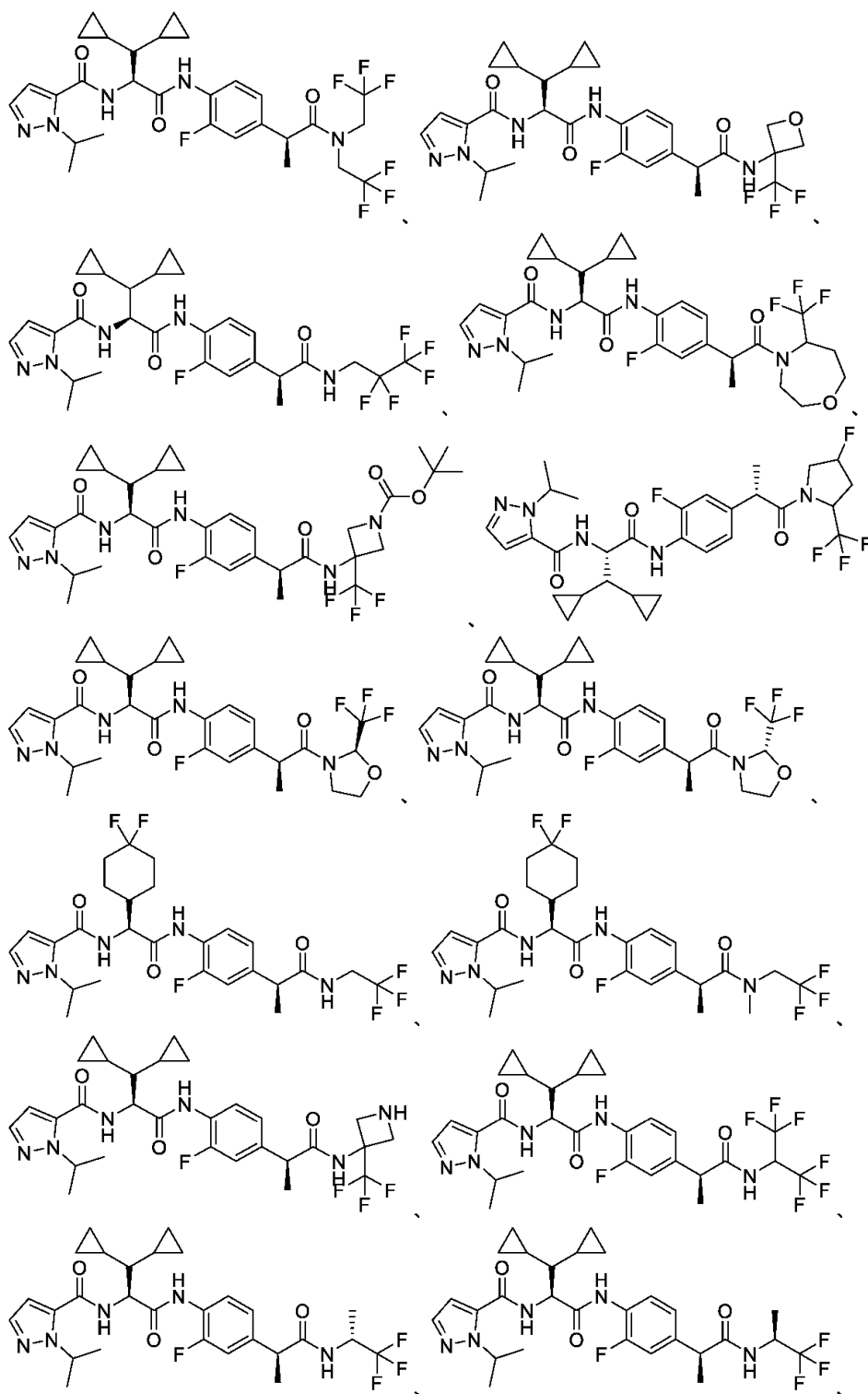
20

30

40

50

【化 3 8】



10

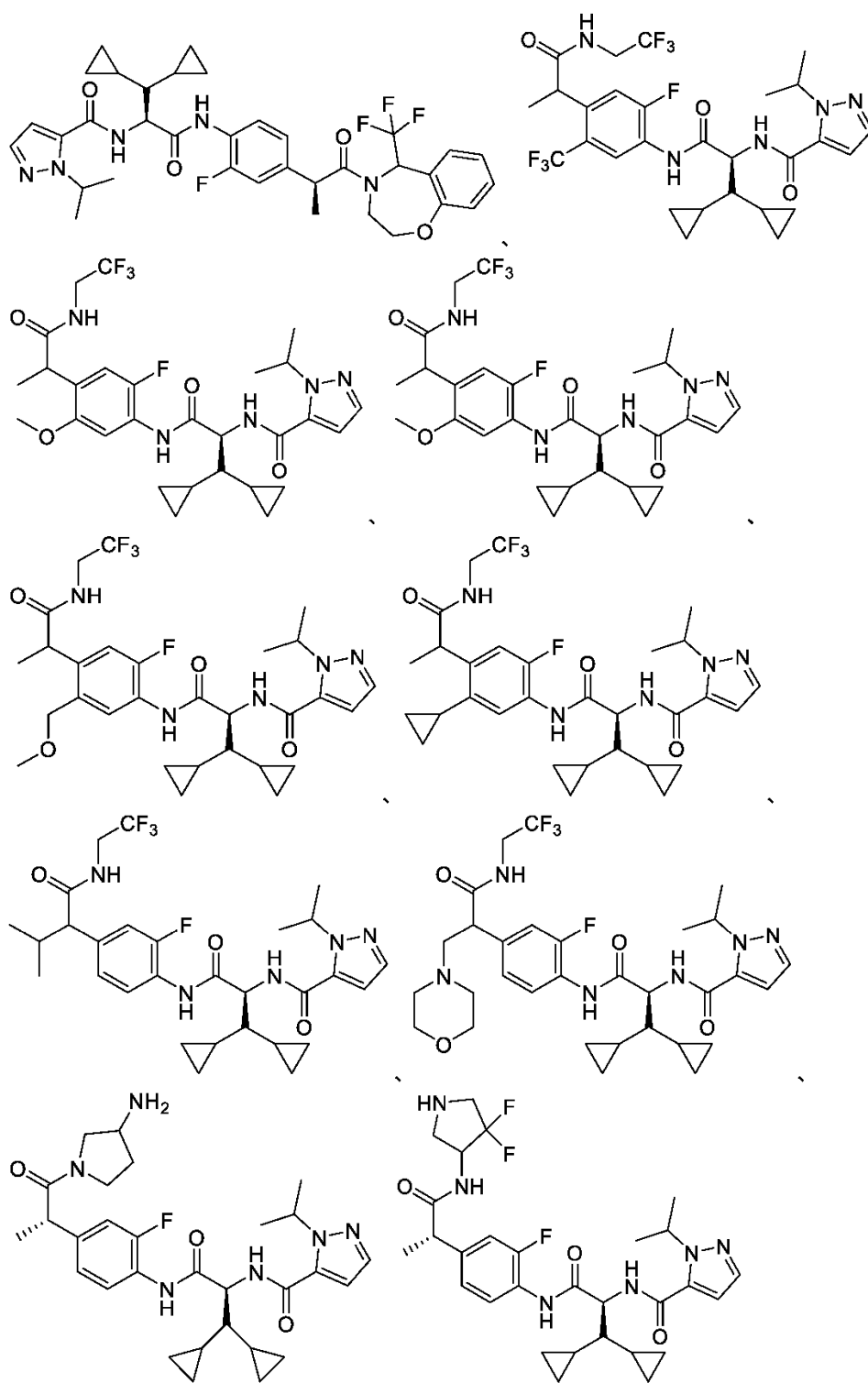
20

30

40

50

【化 3 9】



10

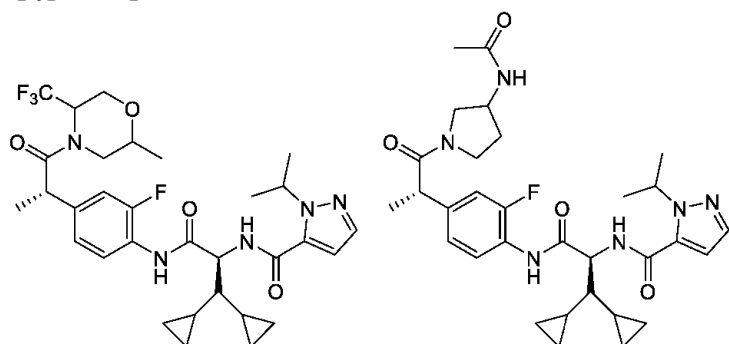
20

30

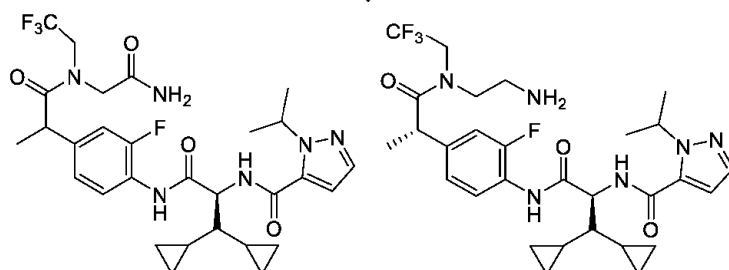
40

50

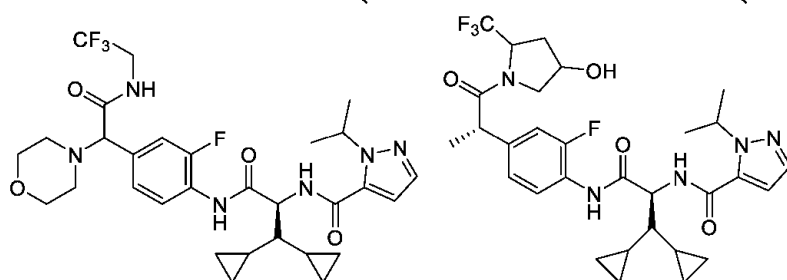
【化 40】



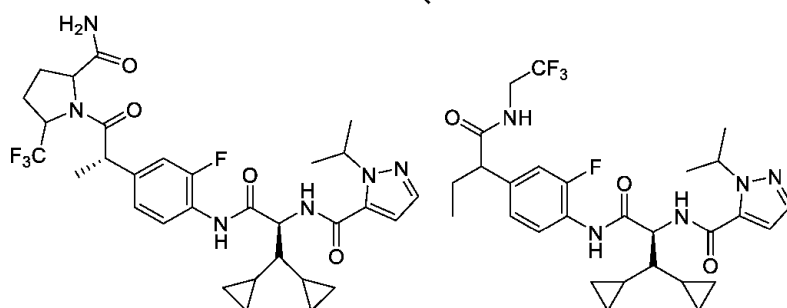
10



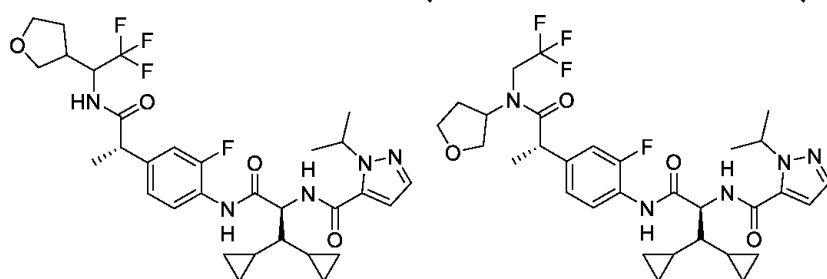
20



30

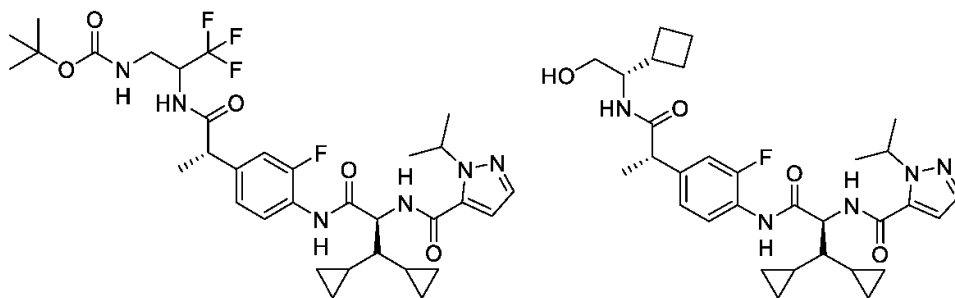


40

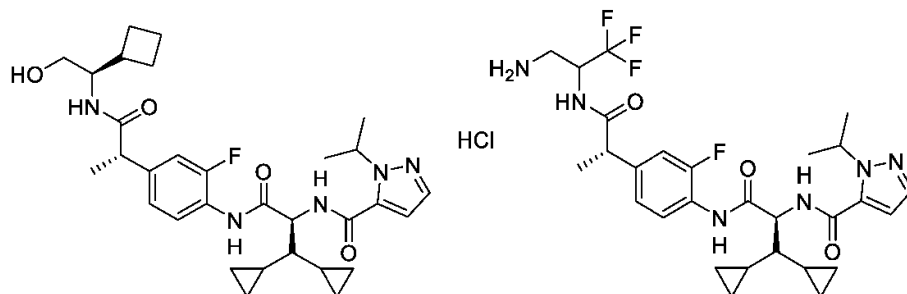


50

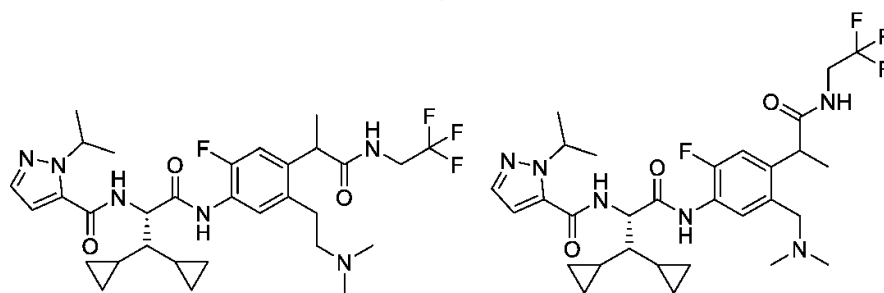
【化 4 1】



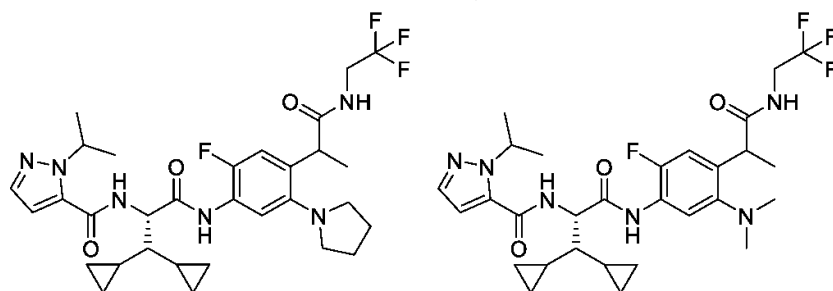
10



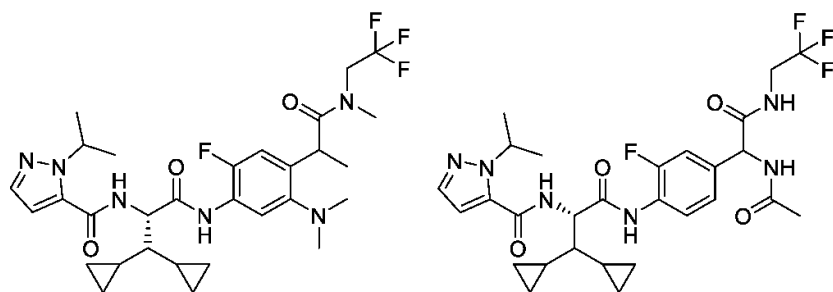
20



30



40



50

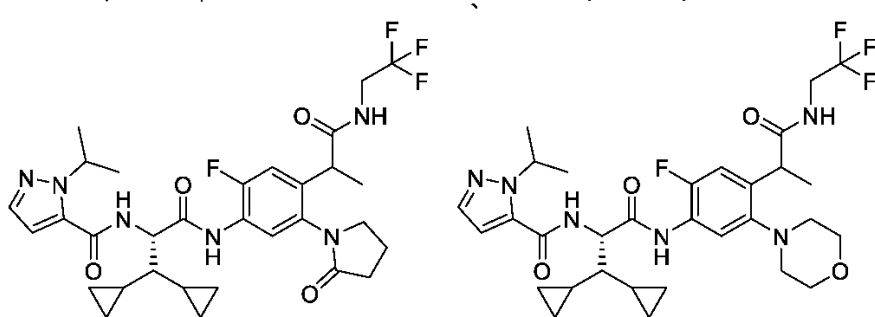
10



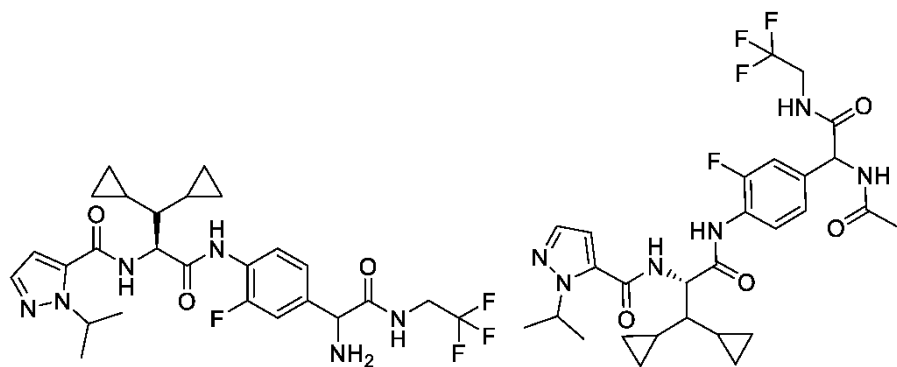
30

40

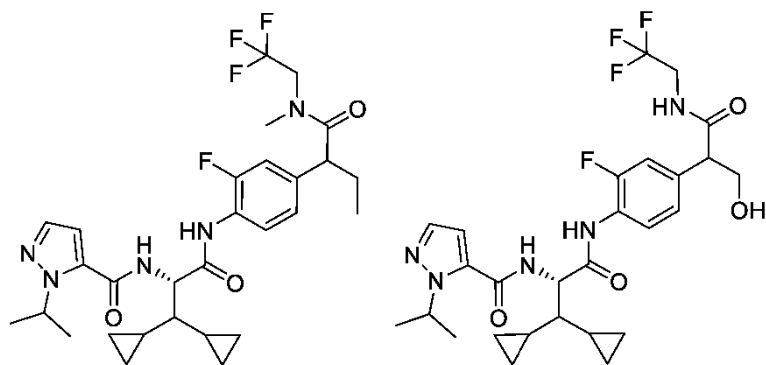
10



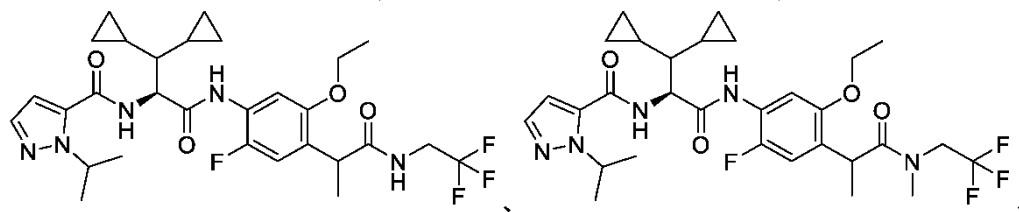
【化 4 4】



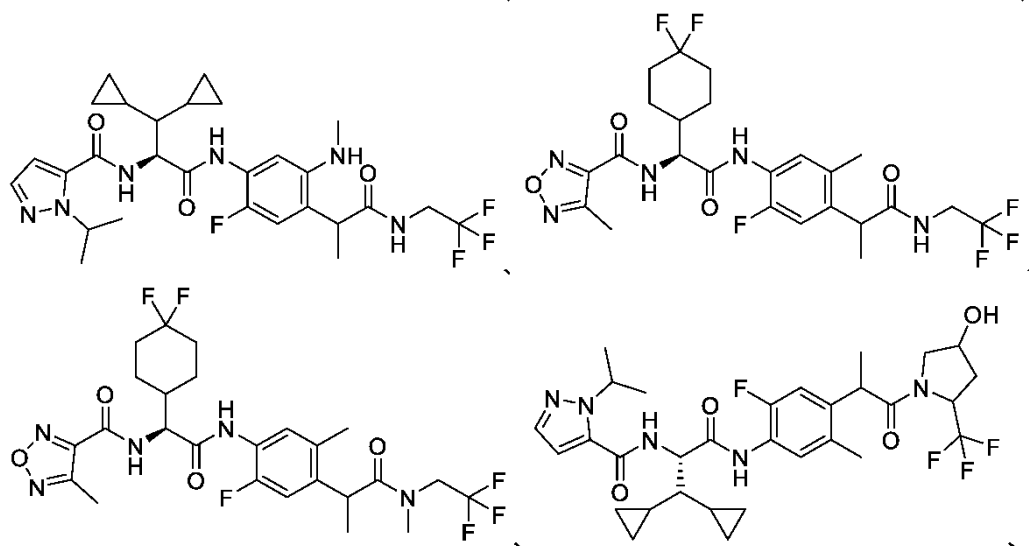
10



20



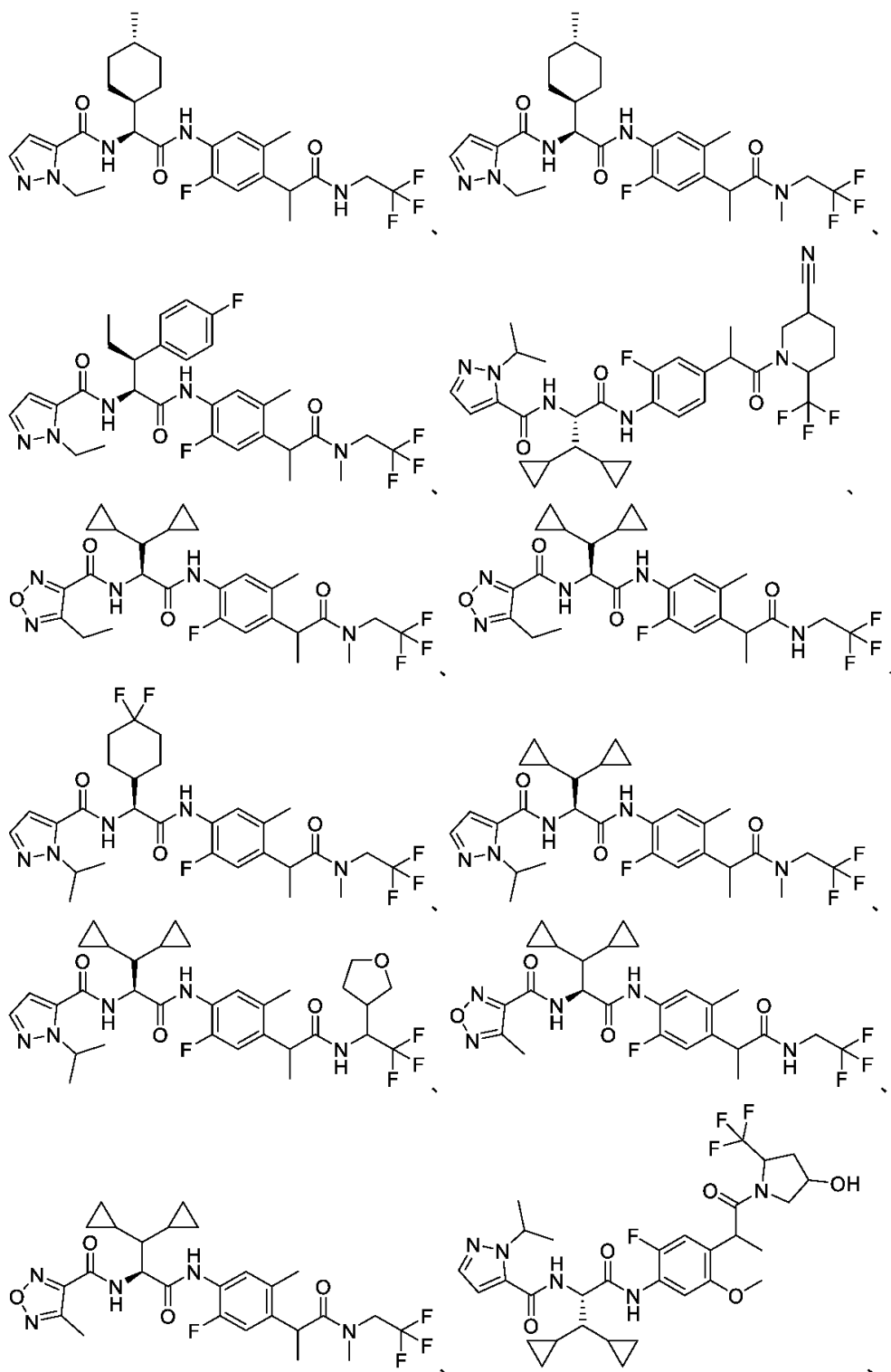
30



40

50

【化 4 5】



10

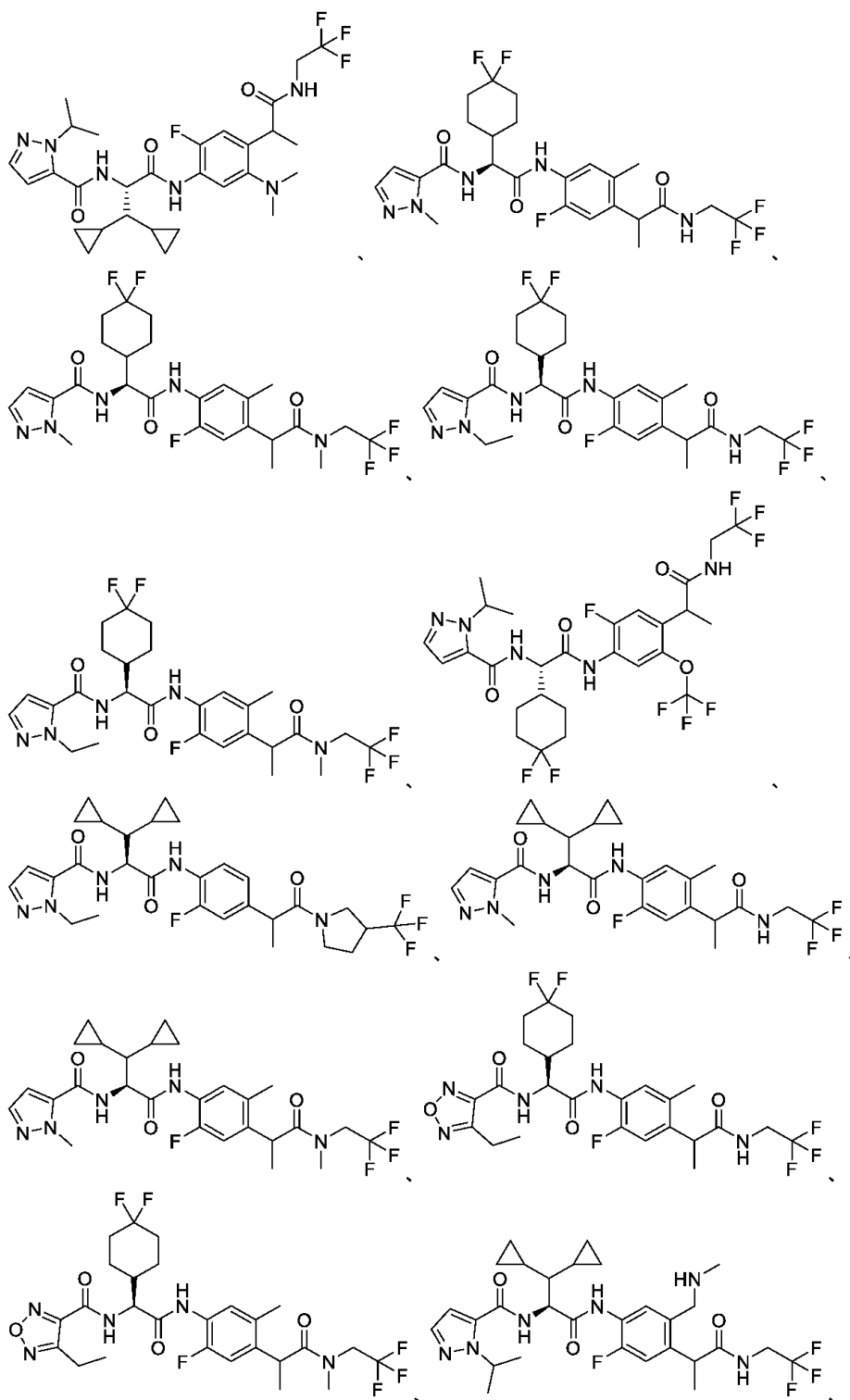
20

30

40

50

【化 4 6】



10

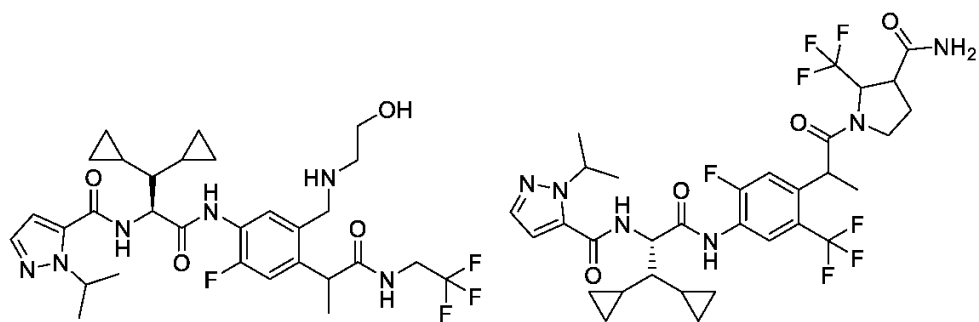
20

30

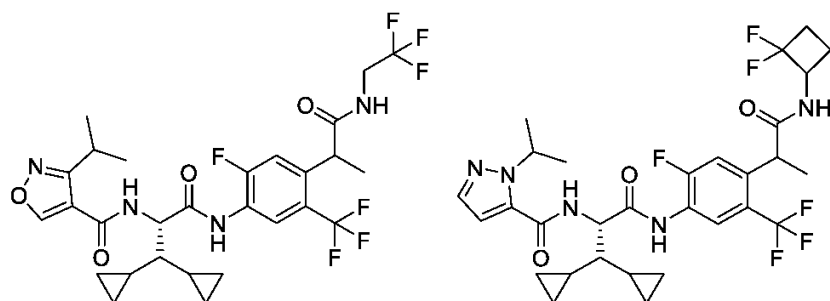
40

50

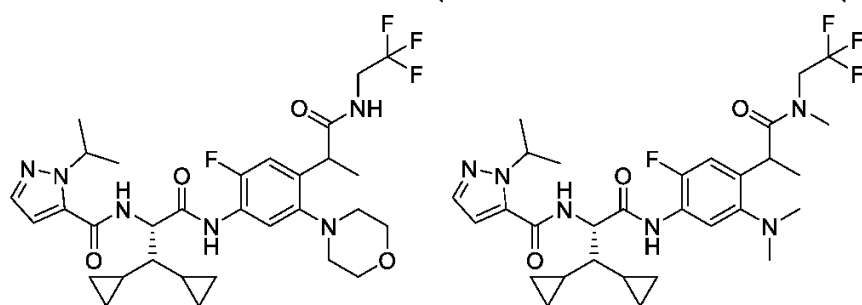
【化 4 7】



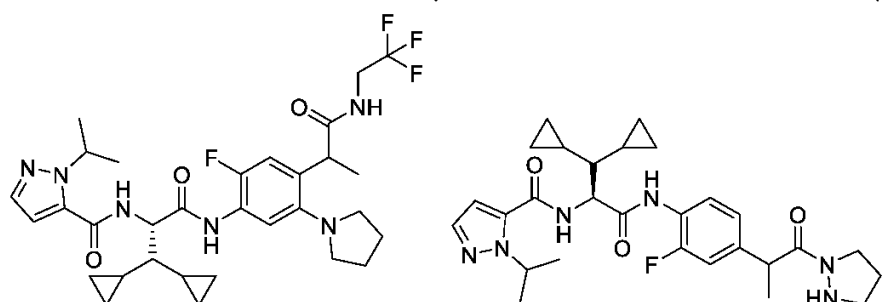
10



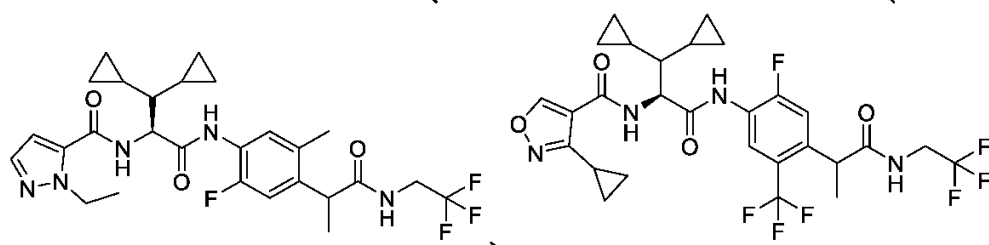
20



30

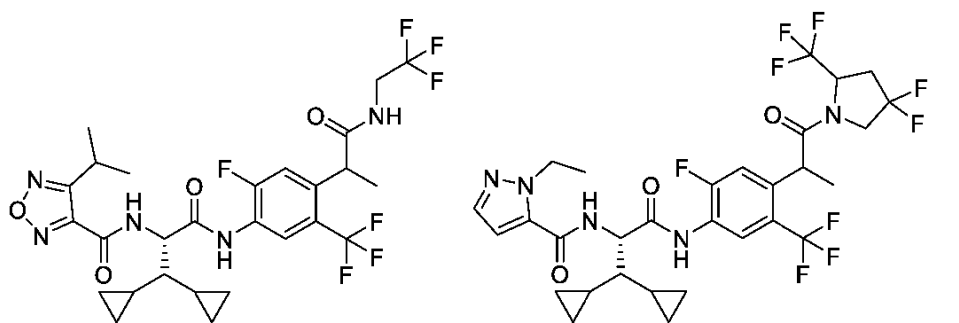


40

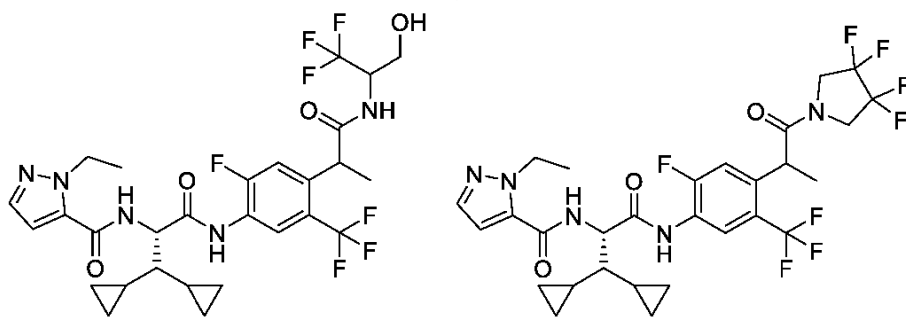


50

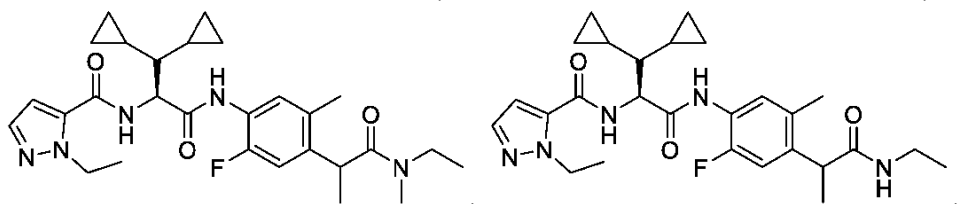
【化 4 8】



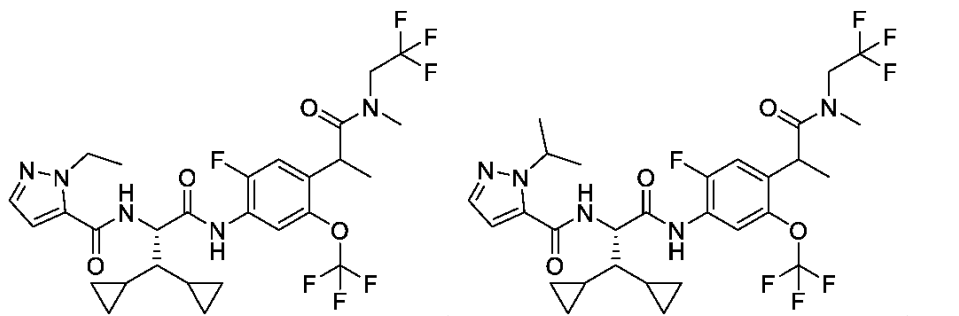
10



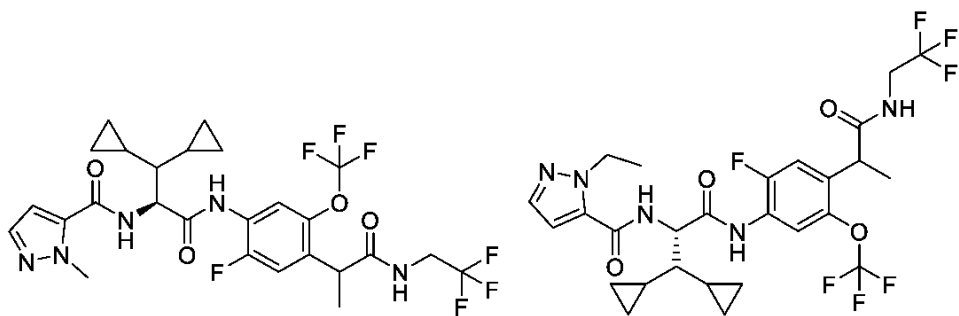
20



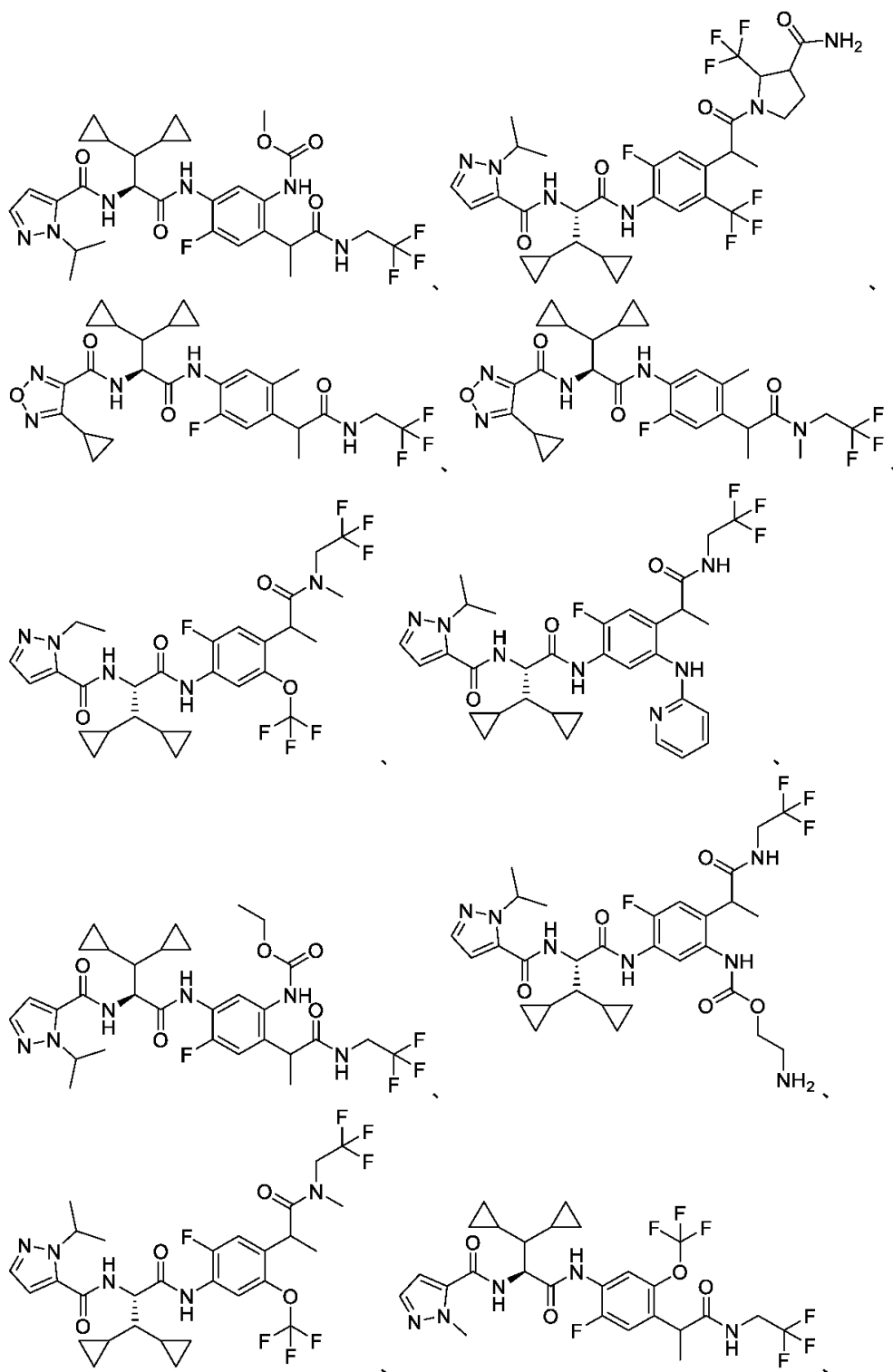
30



40



【化 4 9】



10

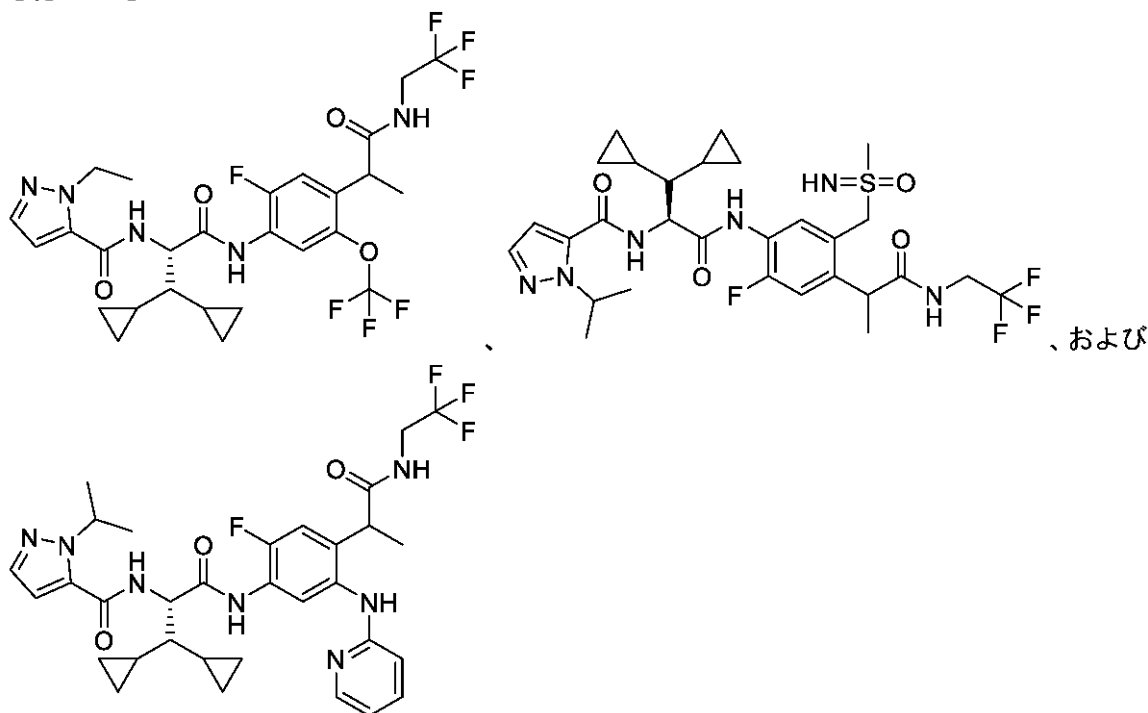
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

から選択される化合物またはそのうちのいずれか 1 つの塩。

【請求項 6 6】

医薬的に許容される賦形剤および請求項 1 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩を含む、医薬組成物。

【請求項 6 7】

調節を必要とする対象における IL-17A を調節する方法であって、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩、あるいは請求項 6 6 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6 8】

炎症性疾患または障害を治療方法であって、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩、あるいは請求項 6 7 に記載の医薬組成物を、治療を必要とする対象に投与することを含む、方法。

30

【請求項 6 9】

前記炎症性疾患または障害が、プラーク乾癬、滴状乾癬、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、掌蹠膿疱症、脊椎関節炎、および非感染性ブドウ膜炎から選択される、請求項 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、参照により各全体の内容が取り込まれる、2021年7月9日提出の米国仮特許出願第 63 / 220, 404 号および 2021年10月20日提出の米国仮特許出願第 63 / 257, 896 号の利益を請求する。

40

【背景技術】

【0002】

IL-17ファミリーは、6個のサイトカイン（IL-17A から IL-17F）からなる。インターロイキン-17A（IL-17A）は、IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、IL-1 β 、PGE2、および IFN- γ 、ならびに多くのケモカインおよび他のエフェクターの誘導に関連する樹立された炎症促進性サイトカインである。IL-17A は、そのファミリーメンバーである IL-17F とホモダイマーまたはヘテロダ

50

イマーを形成することができ、シグナル伝達を介在するために、IL-17受容体のIL-17RAおよびIL-17RCの両方に結合することができる。IL-17Aは、炎症および自己免疫の病態に関連するTh17細胞、さらにCD8+T細胞、 $\gamma\delta$ 細胞、NK細胞、NKT細胞、マクロファージ、および樹状細胞によって発現される主な病原サイトカインである。さらに、IL-17AおよびTh17は、炎症および自己免疫疾患の関与にもかかわらず様々な微生物に対する防御に必須である。また、IL-17Aは、炎症促進効果を介在するために、TNF- α 、IFN- γ 、およびIL-1 β などの他の炎症性サイトカインと協同して作用することができる。

【0003】

これまで、乾癬、強直性脊椎炎、および乾癬性関節炎などの炎症性疾患の治療のためにIL-17Aを調節するために承認された数種類の生物製剤（セクキヌマブおよびイキシズマブ）が存在する。これらの治療は、経口で摂取された場合に腸によって吸収されにくい患者への注射を必要とする。さらに、これらの承認された生物学的製剤の治療は、患者への適用のために高いコストがかかり、それを必要とする患者集団への使用可能性が制限されている。

【0004】

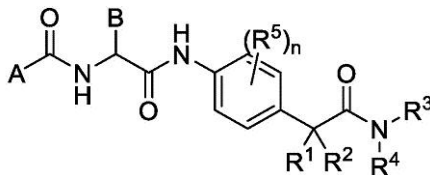
経口投与用に承認されているいくつかのIL-17A低分子調節因子が存在している。しかしながら、これらは経口投与に利便的であり、患者によって低コストであるが、承認された生物学的製剤の有効性が欠如している。よって、炎症性疾患および他の関連する疾患の治療のための強力な低分子IL-17A調節因子の開発について必要性が存在している。

【発明の概要】

【0005】

ある態様において、本開示は、式（I）：

【化1】



（I）

【式中：

Aは、(i)、(ii)、および(iii)から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロ環から選択され：

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

(ii) C_{1-10} アルキルであって：

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

10

20

30

40

50

)₂、 $-N(R^{11})_2S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-10} アルキル

；ならびに

(iii) 3~10員ヘテロ環であって：

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3~10員ヘテロ環；

10

20

B は、 $-CH(R^A)(R^B)$ および C_{3-10} 炭素環から選択されるものであって、 C_{3-10} 炭素環は：

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

30

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよく；

R^A および R^B は、各々独立して：

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

40

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ならびに

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$

50

、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環

から選択され；

R^1 および R^2 は、各々独立して、 (iv) 、 (v) 、 (vi) 、および (vii) から選択され：

(iv) 水素；

(v) ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

(vi) C_{1-6} アルキルであって：

ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 3～10員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

(vii) 3～10員ヘテロ環であって：

ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；

R^3 および R^4 は、各々独立して、 (a) 、 (b) 、 (c) 、および (d) から選択され：

(a) 水素；

(b) C_{1-6} アルキルであって：

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3～10員ヘテロ環であって、これらのいずれもがハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)$

) OR^{15} 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

(c) C_{2-6} アルキルであって：

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル

；ならびに

(d) C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環；あるいは

R^3 および R^4 は、一緒になって、4~12員ヘテロ環であって：

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、

—S(O)R¹⁶、—S(O)₂R¹⁶、—S(O)₂N(R¹⁶)₂、—NO₂、=O、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₁—6アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、4～12員ヘテロ環を形成することができ；

R⁵は：

ハロゲン、—OR¹⁷、—SR¹⁷、—N(R¹⁷)₂、—C(O)R¹⁷、—C(O)OR¹⁷、—OC(O)R¹⁷、—OC(O)N(R¹⁷)₂、—C(O)N(R¹⁷)₂、—N(R¹⁷)C(O)R¹⁷、—N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷、—N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂、—N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷)、—S(O)R¹⁷、—S(O)₂R¹⁷、—S(O)₂N(R¹⁷)₂、—NO₂、および—CN；

10

C₁—6アルキルおよびC₂—6アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、—OR¹⁷、—SR¹⁷、—N(R¹⁷)₂、—C(O)R¹⁷、—C(O)OR¹⁷、—OC(O)R¹⁷、—OC(O)N(R¹⁷)₂、—C(O)N(R¹⁷)₂、—N(R¹⁷)C(O)R¹⁷、—N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷、—N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂、—N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷)、—S(O)R¹⁷、—S(O)₂R¹⁷、—S(O)₂N(R¹⁷)₂、—NO₂、=O、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₁—6アルキルおよびC₂—6アルケニル；ならびに

C₃—10炭素環であって、ハロゲン、—OR^{17B}、—SR^{17B}、—N(R^{17B})₂、—C(O)R^{17B}、—C(O)OR^{17B}、—OC(O)R^{17B}、—OC(O)N(R^{17B})₂、—C(O)N(R^{17B})₂、—N(R^{17B})C(O)R^{17B}、—N(R^{17B})C(O)OR^{17B}、—N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})₂、—N(R^{17B})S(O)₂(R^{17B})、—S(O)R^{17B}、—S(O)₂R^{17B}、—S(O)₂N(R^{17B})₂、—NO₂、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₃—10炭素環から選択され；

20

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R^{14B}、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、およびR^{17B}は、各々独立して、(I)、(II)、および(III)から選択され：

(I) 水素；

30

(II) C₁—6アルキルであって、ハロゲン、—OH、—O—C₁—C₆アルキル、—O—C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NO₂、=O、—CN、C₃—10炭素環、および3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよいC₁—6アルキル（前記C₃—10炭素環および3～10員ヘテロ環は、ハロゲン、—OH、C₁—C₆ハロアルキル、—O—C₁—C₆アルキル、—O—C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NO₂、=O、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい）；ならびに

(III) C₃—10炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、—OH、C₁—C₆ハロアルキル、—O—C₁—C₆アルキル、—O—C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NO₂、=O、および—CN；ならびにC₁—6アルキルであって、ハロゲン、—OH、—O—C₁—C₆アルキル、—O—C₁—C₆ハロアルキル、—NH₂、—NO₂、=O、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよいC₁—6アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₃—10炭素環および3～10員ヘテロ環；ならびに

40

nは、0、1、2、3、および4から選択されるものであって、

nは、1、2、3、および4から選択されるか；あるいは

R¹またはR²のうちの少なくとも1つは、水素である]

の構造によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

[0006]

50

ある実施態様において、本開示は、医薬的に許容される賦形剤および式（I）または（I-a）の化合物または塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0007】

ある実施態様において、本開示は、調節を必要とする対象におけるIL-17Aを調節する方法であって、式（I）または（I-a）の化合物または塩、またはその医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法を提供する。

【0008】

ある実施態様において、本開示は、式（I）または（I-a）の化合物または塩、またはその医薬組成物を対象に投与することを含む、炎症性疾患または障害を治療する方法を提供する。ある実施態様において、前記炎症性疾患または障害は、プラーク乾癬、滴状乾癬、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、掌蹠膿疱症、脊椎関節炎、および非感染性ブドウ膜炎から選択される。

10

【発明を実施するための形態】

【0009】

参照による取り込み

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、および特許出願は、各刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているのと同じの範囲において、参照により本明細書に組み込まれる。

【0010】

20

（発明の詳細な説明）

本発明の好ましい実施態様は、本明細書で示され、記載される一方で、このような実施態様が一例としてのみ供されていることは当業者に明らかである。多くのバリエーション、変更、および置換は、本発明を逸脱することなく当業者によって行われる。本明細書に記載の発明の実施態様に対する様々な代替品が本発明の実施時に用いられうることが理解されるべきである。下記の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定義し、これらの請求項の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物が網羅されることが意図される。

【0011】

定義

特に定義されていない限り、本明細書で用いられる全ての技術および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同一の意味を有する。本明細書で参照される全ての特許と刊行物は、参照により取り込まれる。

30

【0012】

本明細書と特許請求の範囲で用いられるように、単数形「a」、「an」および「the」には、文脈が明確に他のことを示していない限り複数の対象も含む。

【0013】

「アルキル」は、不飽和を含まず、好ましくは、1～12個の炭素原子（すなわち、C₁-C₁₂アルキル）を有する炭素および水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖炭化水素鎖一価基を意味する。アルキルは、単結合により残りの分子に結合している。ある実施態様において、アルキルは、1～12個の炭素原子（すなわち、C₁-C₁₂アルキル）を含む。ある実施態様において、アルキルは、1～8個の炭素原子（すなわち、C₁-C₈アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、1～5個の炭素原子（すなわち、C₁-C₅アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、1～4個の炭素原子（すなわち、C₁-C₄アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、1～3個の炭素原子（すなわち、C₁-C₃アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、1～2個の炭素原子（すなわち、C₁-C₂アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、1個の炭素原子（すなわち、C₁アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、1～15個の炭素原子（すなわち、C₅-C₁₅アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、5～8個の炭素原子（すなわち、C₅-C₈アルキル）を含む。他の実施態様において、アルキルは、2～5個の炭素原子（すなわ

40

50

ち、 C_2-C_5 アルキル)を含む。他の実施態様において、アルキルは、3～5個の炭素原子(すなわち、 C_3-C_5 アルキル)を含む。例えば、アルキル基は、単結合によって分子の残部に結合していてもよく、例えば、メチル、エチル、1-プロピル(n -プロピル)、1-メチルエチル(イソ-プロピル)、1-ブチル(n -ブチル)、1-メチルプロピル(sec -ブチル)、2-メチルプロピル(イソ-ブチル)、1, 1-ジメチルエチル($tert$ -ブチル)、1-ペンチル(n -ペンチル)などである。

【0014】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、好ましくは、2～12個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_{12} アルケニル)を有する炭素および水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。ある実施態様において、アルケニルは、2～8個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_8 アルケニル)を含む。ある実施態様において、アルケニルは、2～6個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_6 アルケニル)を含む。他の実施態様において、アルケニルは、2～4個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_4 アルケニル)を含む。アルケニルは、単結合によって分子の残部に結合していてもよく、例えば、エテニル(すなわち、ビニル)、プロパー-1-エニル(すなわち、アリル)、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1, 4-ジエニルなどである。

10

【0015】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、好ましくは、2～12個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_{12} アルキニル)を有する炭素および水素原子のみからなる直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。ある実施態様において、アルキニルは、2～8個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_8 アルキニル)を含む。他の実施態様において、アルキニルは、2～6個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_6 アルキニル)を含む。他の実施態様において、アルキニルは、2～4個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_4 アルキニル)を含む。アルキニルは、単結合によって分子の残部に結合していてもよく、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。

20

【0016】

「アルキレン」は、不飽和を含まず、好ましくは、1～12個の炭素原子を有する炭素および水素のみからなる分子の残部を基に連結する直鎖二価炭化水素鎖を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合により分子の残部および基に単結合により結合している。アルキレン鎖の分子の残部および基への結合点は、それぞれ末端の炭素による。アルキレン鎖は、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、アルキレンは、1～10個の炭素原子(すなわち、 C_1-C_{10} アルキレン)を含む。ある実施態様において、アルキレンは、1～8個の炭素原子(すなわち、 C_1-C_8 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、1～5個の炭素原子(すなわち、 C_1-C_5 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、1～4個の炭素原子(すなわち、 C_1-C_4 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、1～3個の炭素原子(すなわち、 C_1-C_3 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、1～2個の炭素原子(すなわち、 C_1-C_2 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、1個の炭素原子(すなわち、 C_1 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、5～8個の炭素原子(すなわち、 C_5-C_8 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、2～5個の炭素原子(すなわち、 C_2-C_5 アルキレン)を含む。他の実施態様において、アルキレンは、3～5個の炭素原子(すなわち、 C_3-C_5 アルキレン)を含む。

30

40

【0017】

「アルケニレン」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、好ましくは、2～12個の炭素原子を有する炭素および水素のみからなる分子の残部を基に連結する直鎖二価炭化水素鎖を意味する。アルケニレン鎖は、単結合により分子の残部および基に単結合により結合している。アルケニレン鎖の分子の残部および基への結合点は、それぞれ末端の炭素による。アルケニレン鎖は、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の

50

置換基によって適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、アルケニレンは、2～10個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_{10} アルケニレン）を含む。ある実施態様において、アルケニレンは、2～8個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_8 アルケニレン）を含む。他の実施態様において、アルケニレンは、2～5個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_5 アルケニレン）を含む。他の実施態様において、アルケニレンは、2～4個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_4 アルケニレン）を含む。他の実施態様において、アルケニレンは、2～3個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_3 アルケニレン）を含む。他の実施態様において、アルケニレンは、2個の炭素原子（すなわち、 C_2 アルケニレン）を含む。他の実施態様において、アルケニレンは、5～8個の炭素原子（すなわち、 C_5-C_8 アルケニレン）を含む。他の実施態様において、アルケニレンは、3～5個の炭素原子（すなわち、 C_3-C_5 アルケニレン）を含む。

10

【0018】

「アルキニレン」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、好ましくは、2～12個の炭素原子を有する炭素および水素のみからなる分子の残部を基に連結する直鎖二価炭化水素鎖を意味する。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残部および基に単結合により結合している。アルキニレン鎖の分子の残部および基への結合点は、それぞれ末端の炭素による。アルキニレン鎖は、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、アルキニレンは、2～10個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_{10} アルキニレン）を含む。ある実施態様において、アルキニレンは、2～8個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_8 アルキニレン）を含む。他の実施態様において、アルキニレンは、2～5個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_5 アルキニレン）を含む。他の実施態様において、アルキニレンは、2～4個の炭素原子（すなわち、 C_2-C_4 アルキニレン）を含む。他の実施態様において、アルキニレンは、2個の炭素原子（すなわち、 C_2 アルキニレン）を含む。他の実施態様において、アルキニレンは、5～8個の炭素原子（すなわち、 C_5-C_8 アルキニレン）を含む。他の実施態様において、アルキニレンは、3～5個の炭素原子（すなわち、 C_3-C_5 アルキニレン）を含む。

20

【0019】

用語「 C_x-y 」は、アルキル、アルケニル、またはアルキニルなどの化学部分を組み合わせて用いられる場合、鎖中の $x-y$ 個の炭素を含む基を含むことを意味する。例えば、用語「 C_1-6 アルキル」は、1～6個の炭素を含有する直鎖アルキルおよび分岐鎖アルキル基を含む、置換または無置換飽和炭化水素基を意味する。用語「 $-C_x-y$ アルキレン」は、アルキレン鎖において $x-y$ 個の炭素を有する置換または無置換アルキレン鎖を意味する。例えば、 $-C_1-6$ アルキレンは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレン（これらのいずれか1つは、適宜置換されていてもよい）から選択されてもよい。

30

【0020】

用語「 C_x-y アルケニル」および「 C_x-y アルキニル」は、少なくとも1つの二重もしくは三重結合をそれぞれ含む上記に記載のアルキルと長さおよび可能な置換を有する不飽和脂肪族基類似体を意味する。用語「 $-C_x-y$ アルケニレン」は、アルケニレン鎖において $x-y$ 個の炭素を有する置換または無置換アルケニレン鎖を意味する。例えば、 $-C_2-6$ アルケニレンは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、およびヘキセニレン（これらのいずれか1つは、適宜置換されていてもよい）から選択されてもよい。アルケニレン鎖は、アルケニレン鎖において1個の二重結合または2個以上の二重結合を有していてもよい。用語「 $-C_x-y$ アルキニレン」は、アルキニレン鎖において $x-y$ 個の炭素を有する置換もしくは無置換アルキニレン鎖を意味する。例えば、 $-C_2-6$ アルキニレンは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、およびヘキセニレン（これらのいずれか1つは、適宜置換されていてもよい）から選択されてもよい。アルキニレン鎖は、アルキニレン鎖において1個の三重結合または1個より多い三重結合を有していてもよい。

40

50

【0021】

本明細書で用いられる用語「炭素環」は、環の各原子が炭素である飽和、不飽和、または芳香族環を意味する。炭素環には、3～10員単環式環および6～12員二環式環が含まれる。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和、および芳香族環から選択されてもよい。二環式炭素環は、縮合、架橋またはスピロ環系であってもよい。ある実施態様において、炭素環は、アリールである。ある実施態様において、炭素環は、シクロアルキルである。ある実施態様において、炭素環は、シクロアルケニルである。典型的な実施態様において、芳香族環（例えば、フェニル）は、飽和または不飽和環（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセン）に縮合されていてもよい。飽和、不飽和、および芳香族二環式環のいずれの組み合わせも、原子価が可能な限り、炭素環の定義に含まれる。典型的な炭素環には、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、フェニル、インダニル、およびナフチルが含まれる。炭素環は、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

10

【0022】

「シクロアルキル」は、縮合または架橋環基を含み、好ましくは、3～12個の炭素原子（すなわち、 C_{3-12} シクロアルキル）を有する、炭素および水素原子のみからなる安定な完全な飽和単環式もしくは多環式炭化水素基を意味する。ある実施態様において、シクロアルキルは、3～10個の炭素原子（すなわち、 C_{3-10} シクロアルキル）を含む。他の実施態様において、シクロアルキルは、5～7個の炭素原子（すなわち、 C_{5-7} シクロアルキル）を含む。シクロアルキルは、単結合により分子の残部に結合していてもよい。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、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、およびシクロオクチルが挙げられる。多環状シクロアルキル基には、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル（norbornenyl）、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが含まれる。シクロアルキルは、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

20

【0023】

「シクロアルケニル」は、縮合または架橋環基を含み、好ましくは、3～12個の炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合（すなわち、 C_{3-12} シクロアルケニル）を含む、炭素および水素原子のみからなる安定な不飽和非芳香族単環式もしくは多環式炭化水素基を意味する。ある実施態様において、シクロアルケニルは、3～10個の炭素原子（すなわち、 C_{3-10} シクロアルケニル）を含む。他の実施態様において、シクロアルケニルは、5～7個の炭素原子（すなわち、 C_{5-7} シクロアルケニル）を含む。シクロアルケニルは、単結合により分子の残部に結合していてもよい。単環式シクロアルケニルの例として、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。シクロアルケニルは、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

30

【0024】

「アリール」は、水素原子を環炭素原子から除去することによって芳香族単環式または芳香族多環状炭化水素環基から生じる基を意味する。芳香族単環式または芳香族多環状炭化水素環基は、水素および炭素のみを含み、5～18個の炭素原子を有し、環基中の環の少なくとも1つは、芳香族であり、すなわち、ヒュッケル法によると、環状非局在化（ $4n+2$ ） π -電子系を含有する。アリール基が派生する環基には、以下に限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基が含まれる。アリールは、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

40

【0025】

「 C_{x-y} 炭素環」は、環中に $x \sim y$ 個の炭素を含む基を含むものとされる。例えば、用語「 C_{3-6} 炭素環」は、3～6個の炭素原子を含有する飽和、不飽和または芳香族環

50

基であって、それらのいずれかが本明細書で供されるように適宜置換されていてもよいものでありうる。

【0026】

本明細書で用いられる用語「ヘテロ環」は、1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和、不飽和、非芳香族、または芳香族環を意味する。典型的なヘテロ原子には、N、O、Si、P、B、およびS原子が含まれる。ヘテロ環には、3～10員単環式環および6～12員二環式環が含まれる。二環式ヘテロ環の各環は、飽和、不飽和、および芳香族環から選択されてもよい。ある実施態様において、ヘテロ環には、酸素、窒素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロ環は、酸素、窒素、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロ環は、酸素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ヘテロ環は、原子価が許容されるヘテロ環のいずれかの原子、例えば、ヘテロ環の炭素または窒素原子を介して分子の残部に結合していてもよい。ある実施態様において、ヘテロ環は、ヘテロアリアルである。ある実施態様において、ヘテロ環は、ヘテロシクロアルキルである。典型的なヘテロ環としては、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ペリリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル、インダゾリル、インドリル、およびキノリニルが挙げられる。ヘテロ環は、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。二環式ヘテロ環は、縮合、架橋またはスピロ環系であってもよい。典型的な実施態様において、ヘテロ環、例えば、ピリジルは、飽和または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに縮合されていてもよい。ヘテロ環は、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

10

20

【0027】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～12個の炭素原子および少なくとも1つのヘテロ原子を含む安定な3～12員非芳香族環基を意味するものであって、各ヘテロ原子は、N、O、Si、P、B、およびS原子から選択されうる。ある実施態様において、ヘテロシクロアルキルは、酸素、窒素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロシクロアルキルは、酸素、窒素、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロシクロアルキルは、酸素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ヘテロシクロアルキルは、単環式または二環式、および縮合または架橋環基から選択されてもよい。ヘテロシクロアルキル基のヘテロ原子は、適宜酸化されてもよい。1つまたはそれ以上の窒素原子は、存在する場合、適宜四級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、部分的にまたは完全に飽和されている。ヘテロシクロアルキルは、原子価が許容される限り、ヘテロシクロアルキルのいずれかの原子、例えば、ヘテロシクロアルキルのいずれかの炭素または窒素原子を介して分子の残部に結合している。ヘテロシクロアルキル基の例としては、以下に限定されないが、ジオキサニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソペラジニル、2-オキソペリリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、4-ペリリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チ

30

40

50

オモルホリニルが挙げられる。ヘテロシクロアルキルは、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

【0028】

用語「ヘテロアリアル」は、1～12個の炭素原子および少なくとも1つのヘテロ原子を含む3～12員芳香族環基から生じる基を意味するものであって、各ヘテロ原子は、N、O、およびSから選択されうる。ある実施態様において、ヘテロアリアルは、酸素、窒素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロアリアルは、酸素、窒素、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロアリアルは、酸素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロアリアルは、酸素、窒素、硫黄、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。本明細書で用いられるように、ヘテロアリアル環は、単環式または二環式および縮合または架橋環基の環から選択されるものであってもよく、前記環基中の環の少なくとも1つは、芳香族であり、すなわち、ヒュッケル法によると、環状非局在化($4n+2$) π -電子系を含有する。ヘテロアリアル基中のヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい。1個またはそれ以上の窒素原子は、存在する場合、適宜四級化されていてもよい。ヘテロアリアルは、原子価が許容される場合、ヘテロアリアルのいずれかの原子、例えば、ヘテロアリアルの炭素または窒素原子を介して分子の残部に結合していてもよい。ヘテロアリアルには、芳香族単環構造、好ましくは、5～6員環が含まれ、前記環構造には、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、1～4個のヘテロ原子、より好ましくは、1または2個のヘテロ原子が含まれる。ヘテロアリアル基には、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが含まれる。ヘテロアリアルは、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。ヘテロアリアルにはまた、2つまたはそれ以上の環を有する多環式環基が含まれ、2つまたはそれ以上の原子が2つの隣接する環で享有されており、前記環の少なくとも1つは、ヘテロ芳香族であり、例えば、他の環は、芳香族または非芳香族炭素環、またはヘテロ環であってもよい。ヘテロアリアルは、本明細書に記載の置換基などの1個またはそれ以上の置換基によって適宜置換されていてもよい。

10

20

30

【0029】

「X員ヘテロ環」は、環内原子数、すなわち、環におけるX個を意味する。例えば、5員ヘテロアリアル環もしくは5員芳香族ヘテロ環は、5個の環内原子を有し、例えば、トリアゾール、オキサゾール、チオフェンなどである。

【0030】

「アルコキシ」は、式-O-アルキルの酸素原子を介して結合している基であって、アルキルは、上記に定義されるアルキル鎖である基を意味する。

【0031】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、およびヨード置換基などのハロゲン置換基を意味する。

40

【0032】

本明細書で用いられるように、用語「ハロアルキル」または「ハロアルカン」は、1個またはそれ以上のハロゲン基によって置換されている上記で定義されるアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、ブロモメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。ある実施態様において、フルオロアルキル基のアルキル部分は、さらに適宜置換されていてもよい。ハロゲン置換アルカン(「ハロアルカン」)の例としては、ハロメタン(例えば、クロロメタン、ブロモメタン、フルオロメタン、ヨードメタン)、ジ-およびトリハロメタン(例えば、トリクロロメタン、トリブロモメタン、トリフルオロメタン、トリヨードメタン)、1-ハロエタン、2-ハロエタン、1,2-ジハロエタン、1-ハロプロパン、2-ハロプ

50

ロパン、3-ハロプロパン、1, 2-ジハロプロパン、1, 3-ジハロプロパン、2, 3-ジハロプロパン、1, 2, 3-トリハロプロパン、ならびにアルカン（または置換アルカン）およびハロゲン（例えば、Cl、Br、F、およびI）のいずれか他の適切な組み合わせが挙げられる。アルキル基が1個より多いハロゲン基で置換される場合、各ハロゲンは、独立して、例えば、1-クロロ、2-フルオロエタンから選択されてもよい。

【0033】

用語「置換された」は、1個またはそれ以上の炭素または置換可能なヘテロ原子上の水素を置換する置換基を有する部分を意味し、例えば、化合物のNHまたはNH₂である。

「置換」または「置換された」には、置換は、置換された原子およびその置換基の原子価が許可されること、かつ前記置換は、安定な化合物、すなわち、例えば、再構成、環化、排除などの変換が自然に生じない化合物を生じることという暗黙の条件が含まれることが理解される。ある実施態様において、「置換された」は、同一の炭素原子上の2個の水素原子を置換する置換基を有する部分を意味し、例えば、単一の炭素上の2個の水素原子をオキソ、イミノ、またはチオキソ基で置換することである。本明細書で用いられるように、用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容可能な置換が含まれるものとされる。広範な態様において、許容可能な置換基には、有機化合物の非環状および環状、直鎖状および非直鎖状、炭素環およびヘテロ環、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。許容可能な置換基は、適当な有機化合物について1個またはそれ以上であり、同一または異なっている。

【0034】

ある実施態様において、置換基には、本明細書で記載されるいずれの置換基が含まれてもよく、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、イミノ(=N-H)、オキシモ(=N-OH)、ヒドラジノ(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a（式中、tは、1または2である）、-R^b-S(O)_tR^a（式中、tは、1または2である）、-R^b-S(O)_tOR^a（式中、tは、1または2である）、および-R^b-S(O)_tN(R^a)₂（式中、tは、1または2である）；ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルであって、それらのいずれもが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、イミノ(=N-H)、オキシモ(=N-OH)、ヒドラジン(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a（式中、tは、1または2である）、-R^b-S(O)_tR^a（式中、tは、1または2である）、-R^b-S(O)_tOR^a（式中、tは、1または2である）、および-R^b-S(O)_tN(R^a)₂（式中、tは、1または2である）によって適宜置換されていてもよく；各R^aは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルから選択されるものであって、各R^aは、原子価が許可される場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、イミノ(=N-H)、オキシモ(=N-OH)、ヒドラジン(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-

$O) - OR^a$ 、 $-R^b - OC(O) - N(R^a)_2$ 、 $-R^b - N(R^a)_2$ 、 $-R^b - C(O)R^a$ 、 $-R^b - C(O)OR^a$ 、 $-R^b - C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b - O - R^c - C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b - N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b - N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b - N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は、1または2である)、 $-R^b - S(O)_tR^a$ (式中、 t は、1または2である)、 $-R^b - S(O)_tOR^a$ (式中、 t は、1または2である)、および $-R^b - S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は、1または2である)で適宜置換されていてもよく；各 R^b は、独立して、直接結合、あるいは直鎖または分岐鎖のアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン鎖から選択され、各 R^c は、直鎖または分岐鎖のアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン鎖である。置換基自体が適宜されていてもよいことが当業者によって理解される。

10

【0035】

用語「塩」または「医薬的に許容される塩」は、当業者に周知である様々な有機および無機対イオンに由来する塩を意味する。医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸とともに形成することができる。医薬的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基とともに形成することができる。

【0036】

用語「医薬的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内であって、過剰な毒性、刺激、アレルギー性反応、または他の問題または合併症なくヒトおよび動物の組織との接触における使用に適合し、合理的な利益／リスク比に一致する化合物、物質、組成物、および／または剤形を意味するように本明細書で用いられる。

20

【0037】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される賦形剤」または「医薬的に許容される担体」は、医薬的に許容される物質、組成物、またはベヒクルを意味し、例えば、液体または固形の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化物質である。各担体は、製剤の他の成分と適合し、患者に有害ではないという意味において「許容される」必要がある。

【0038】

用語「対象」、「個体」、および「患者」は、交換可能に用いられ、ヒト、ならびに非ヒト哺乳類（例えば、非ヒト霊長類、イヌ、ウマ、ネコ、ブタ、ウシ、有蹄動物、ウサギなど）を意味する。様々な実施態様において、対象は、病院で医師または他の医療従事者のケアの下、外来患者として、または他の臨床状況下におけるヒト（例えば、成人男性、成人女性、思春期男性、思春期女性、男子児童、女子児童）でありうる。ある実施態様において、対象は、医師または他の医療従事者のケアまたは処方下になくてもよい。

30

【0039】

本明細書で用いられるように、用語「それを必要とする対象」は、本明細書に記載される化合物または塩で予防上または治療上処置されるべき病因にかかっているか、またはそのリスクを有する下記に記載の対象を意味する。

【0040】

用語「投与する (administer)」、「投与された (administered)」、「投与する (administers)」および「投与 (administering)」は、組成物を対象に、下記に限定されないが、静脈内、動脈内、経口、非経口、パッカル、局所的な、経皮、直腸、筋肉内、皮下、骨内、経粘膜、または腹腔内の投与経路を含む当該分野で公知の経路を介して提供することと定義される。ある実施態様において、組成物を投与する経口経路を用いることができる。化合物を「投与する (administer)」、「投与された (administered)」、「投与する (administers)」および「投与 (administering)」なる用語は、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを、それを必要とする個体に提供することを意味するものと理解されるべきである。

40

【0041】

本明細書で用いられるように、「治療」または「治療する」は、下記に限定されないが、治療上の利益および／または予防上の利益を含む、疾患、障害、または医学的状态に関

50

して利益的な結果または所望される結果を得るための手段を意味する。ある実施態様において、治療または治療するは、本明細書に開示の化合物または組成物を対象に投与することに関連する。治療上の利益には、治療されるべき根底にある障害の根絶または改善が含まれる。または、治療上の利益は、対象が根底にある障害にまだ罹っている可能性があるにも関わらず対象における改善が観察されることなどの根底にある障害に関連する生理学的症状のうちの1つまたはそれ以上の根絶または改善によって達成されてもよい。ある実施態様において、予防上の利益について、組成物は、その疾患の診断がなされていない場合であっても、特定の疾患を発症するリスクのある対象に、または疾患の生理学的症状のうちの1つまたはそれ以上が報告されている対象に投与される。治療するには、例えば、疾患または障害の症状うちの1つまたはそれ以上の重症度を軽減し、遅延させ、または緩和することが含まれてもよく、あるいは疾患、不具合、障害、または悪化した状態などの症状を患者が経験する頻度を減少させることが含まれる。治療するは、疾患または障害の一定レベルの治療または改善を生じる方法を意味するために本明細書で用いることができ、総体的な状態の予防を含むが、これに限定されない目的に関する結果の範囲が含まれてもよい。

10

【0042】

ある実施態様において、疾患または障害に関連する用語「予防する (prevent)」または「予防 (preventing)」は、統計学的なサンプルにおいて、治療されていない対照サンプルと比較して治療されたサンプルで障害または病気の発生率を減少し、あるいは治療されていない対照サンプルと比較して、障害または病気の症状のうちの1つまたはそれ以上の開始を遅延させ、またはその重症度を減少させる化合物を意味する。

20

【0043】

「治療上の効果」は、この用語が本明細書で用いられるように、上記に記載される治療上の利益および／または予防上の利益を包含する。予防上の効果には、疾患または障害の出現を遅延させ、または排除し、疾患または障害の症状の開始を遅延させ、または排除し、疾患または障害の進行を遅延させ、停止させ、または逆転させ、あるいはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

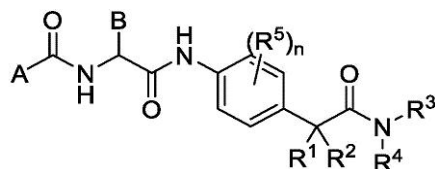
【0044】

化合物

ある態様において、本開示は、式 (I) :

30

【化2】



(I)

【式中：

Aは、(i)、(ii)、および(iii)から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロ環から選択され：

40

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

(ii) C_{1-10} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)$

50

) $2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル；ならびに

(iii) 3～10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；

Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ および C_{3-10} 炭素環から選択されるものであって、前記 C_{3-10} 炭素環が、

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよく；

R^A および R^B は、各々独立して、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$

10

20

30

40

50

、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

；ならびに

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環

から選択され；

R^1 および R^2 は、各々独立して、(iv)、(v)、(vi)、および(vii)から選択され；

(iv) 水素；

(v) ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

(vi) C_{1-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$

；ならびに

3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

；ならびに

(vii) 3～10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；

R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)、(b)、(c)、および(d)から選択され；

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環；

(c) C_{2-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル；ならびに

(d) C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環；あるいは

R^3 および R^4 は、一緒になって、4～12 員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

10

20

30

40

50

) $2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに
 C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、4～12員ヘテロ環を形成することができ；

R^5 は、

ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル；ならびに

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{14B} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{17B} は、各々独立して、(I)、(II)、および(III)から選択され；

(I) 水素；

(II) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル（前記 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい）；ならびに

(III) C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員

10

20

30

40

50

ヘテロ環；ならびに

n は、0、1、2、3、および4から選択されるものであって、

n は、1、2、3、および4から選択されるか；または

R^1 または R^2 の少なくとも1つは、水素である]

の構造によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0045】

ある実施態様において、式 (I) の化合物または塩について、 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_3-10 炭素環から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_3-6 炭素環から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、適宜置換されていてもよい飽和 C_3-6 炭素環である。ある実施態様において、 R^5 は、適宜置換されていてもよい C_6 アリールである。ある実施態様において、 R^5 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、およびフェニルから選択されるものであって、これらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^5 は、適宜置換されていてもよいシクロプロピルである。ある実施態様において、 R^5 は、

10

20

【化3】



によって表される。

【0046】

ある実施態様において、式 (I) の化合物または塩について、 R^1 または R^2 のうちの1つは、 C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに3~10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-6 アルキルから選択される。

30

40

【0047】

ある実施態様において、式 (I) の化合物または塩について、 R^1 または R^2 のうちの1つは、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択されるものであって、これらの各々が、3~10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-SR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-OC(O)R^{14B}$ 、 $-OC(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})C(O)R^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})C(O)N(R^{14B})_2$ 、 $-N(R^{14B})S(O)_2(R^{14B})$ 、 $-S(O)R^{14B}$ 、 $-S(O)_2R^{14B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14B})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-6 アルキルから選択される。

50

B、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{14\text{B}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ ；ならびに3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{SR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{14\text{B}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

10

【0048】

ある実施態様において、式(I)の化合物または塩について、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、 C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{SR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{14\text{B}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ ；ならびに3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{SR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{14\text{B}})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから選択される。

20

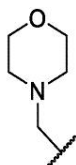
30

【0049】

ある実施態様において、式(I)の化合物または塩について、 R^1 または R^2 のうちの1つは、 C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14\text{B}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{B}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^1 または R^2 のうちの1つは、5～6員飽和ヘテロ環で置換された C_{1-6} アルキルであって、前記5～6員飽和ヘテロ環は、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チアン、ジチアン、モルホリン、およびチオモルホリンから選択されるものであって、それらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^1 または R^2 のうちの1つは、

40

【化4】



によって表される。

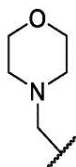
50

【0050】

ある実施態様において、式（I）の化合物または塩について、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、 C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、5～6員飽和ヘテロ環で置換された C_{1-6} アルキルであって、前記5～6員飽和ヘテロ環は、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チアン、ジチアン、モルホリン、およびチオモルホリンから選択され、これらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、

10

【化5】



によって表される。

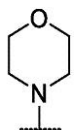
20

【0051】

ある実施態様において、式（I）の化合物または塩について、 R^1 または R^2 のうちの1つは、5～6員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロ環である。ある実施態様において、 R^1 または R^2 のうちの1つは、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チアン、ジチアン、モルホリン、およびチオモルホリンから選択される5～6員ヘテロ環であって、これらのいずれか1つは、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^1 または R^2 のうちの1つは、

30

【化6】



によって表される。

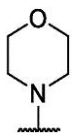
【0052】

ある実施態様において、式（I）の化合物または塩について、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、5～6員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{14B}$ 、 $-N(R^{14B})_2$ 、 $-C(O)R^{14B}$ 、 $-C(O)OR^{14B}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロ環である。ある実施態様において、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、チアン、ジチアン、モルホリン、およびチオモルホリンから選択される5～6員ヘテロ環であって、これらのいずれか1つは、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、

40

50

【化 7】



によって表される。

【0053】

ある実施態様において、式 (I) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、 C_1 アルキルであって、

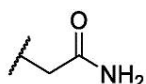
ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3 ~ 10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3 ~ 10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される。

【0054】

ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、 C_1 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、 $-C(O)NH_2$ で適宜置換されていてもよい C_1 アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、

【化 8】

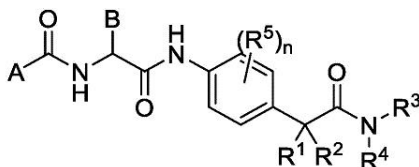


によって表される。

【0055】

ある態様において、本開示は、式 (I-a)：

【化 9】



(I-a)

[式中：

A は、(i)、(ii)、および (iii) から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロ環から選択され：

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})$

)₂、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

(i i) C_{1-10} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル；ならびに

(i i i) 3～10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環；

Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ および C_{3-10} 炭素環から選択されるものであって、 C_{3-10} 炭素環は、

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよく；

R^A および R^B は、各々独立して、

ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})_2S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

10

；ならびに

C_{3-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環

20

から選択され；

R^1 および R^2 は、各々独立して、

水素；

ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

30

から選択され；

R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)、(b)、(c)、および(d)から選択され；

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

40

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$

50

)、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

(c) C_2-6 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_1-6$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキル；ならびに

(d) C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、それらのいずれもが、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環；あるいは

R^3 および R^4 は、一緒になって、4~12員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})S(O)_2(R^{16})$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、4~

12員ヘテロ環を形成することができ；

R^5 は、

ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル

10

から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} は、各々独立して、(I)、(II)、および(III)から選択され；

(I) 水素；

(II) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環、および3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（前記 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい）；ならびに

20

(III) C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環；ならびに

30

n は、0、1、2、3、および4から選択されるものであって、

n は、1、2、3、および4から選択されるか；あるいは

R^1 または R^2 の少なくとも1つは、水素である]

の構造によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0056】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 n は、1、2、3、および4から選択される。ある実施態様において、 n は、0、1、2、および3から選択される。ある実施態様において、 n は、0、1、および2から選択される。ある実施態様において、 n は、0および1から選択される。ある実施態様において、 n は、2、3、および4から選択される。ある実施態様において、 n は、3および4から選択される。ある実施態様において、 n は、1および2から選択される。ある実施態様において、 n は、4である。ある実施態様において、 n は、3である。ある実施態様において、 n は、2である。ある実施態様において、 n は、1である。ある実施態様において、 n は、0である。

40

【0057】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)$

50

OR^{16} 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、ハロゲン、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、 C_1-6 アルキルおよび C_2-6 アルケニルから選択されるものであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^5 は、 C_1-6 アルキルおよび C_2-6 アルケニルから選択されるものであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^5 は、ハロゲン、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。 C_1-3 アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^5 は、 C_2-3 アルケニルから選択されるものであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^5 は、ハロゲン、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ ；ならびに C_1-3 アルキルおよび C_2-3 アルケニルであって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。 C_1-3 アルキルおよび C_2-3 アルケニルから選択される。

10

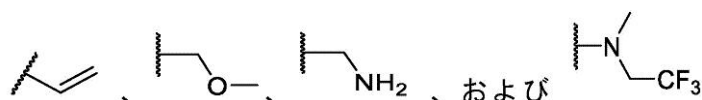
20

30

【0058】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^5 は、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{CN}$ ； C_1-3 アルキルおよび C_2-3 アルケニルから選択されるものであって、これらの各々が、クロロ、フルオロ、 $-\text{OR}^{17}$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^5 は、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、

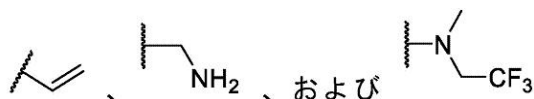
【化10】



40

から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、

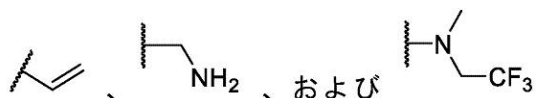
【化11】



から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-\text{CN}$ 、メチル、およびエチルから選択される。ある実施態様において、 R^5 は、

50

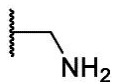
【化 1 2】

から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、

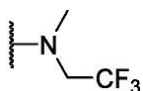
【化 1 3】

である。ある実施態様において、 R^5 は、

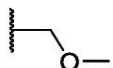
【化 1 4】

である。ある実施態様において、 R^5 は、

【化 1 5】

である。ある実施態様において、 R^5 は、

【化 1 6】

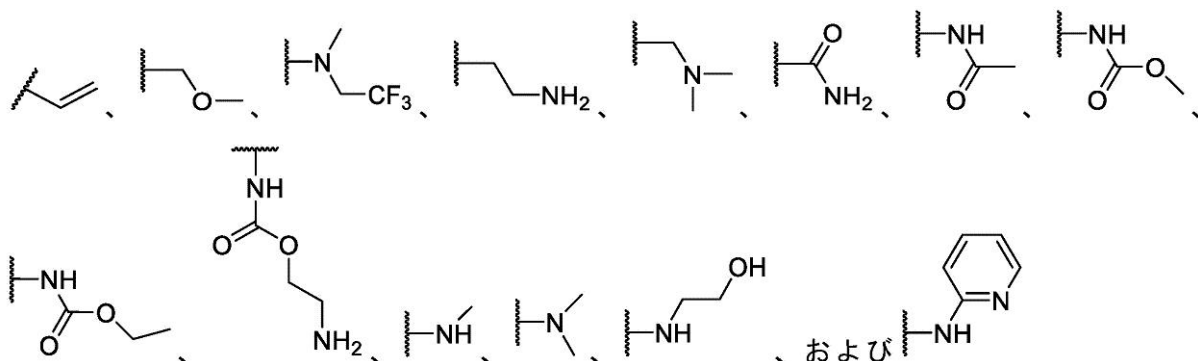


である。

【0059】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^5 は、is selected from ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-CN$ ； C_1-3 アルキルおよび C_2-3 アルケニルから選択されるものであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、および $-N(R^{17})_2$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^5 は、クロロ、フルオロ、 $-CN$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化 1 7】



から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、クロロ、フルオロ、 $-CN$ 、メチル、エチル、

10

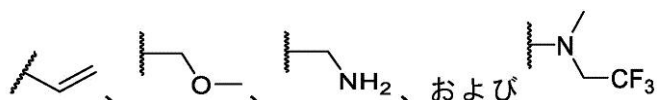
20

30

40

50

【化 18】



から選択される。

【0060】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A は、適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A の適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールは、窒素、酸素、硫黄、およびこれらの組み合わせから選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、A の適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールは、窒素、酸素、およびこれらの組み合わせから選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、A の適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールは、窒素、硫黄、およびこれらの組み合わせから選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、A の適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールは、酸素、硫黄、およびこれらの組み合わせから選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、A の適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールは、1 個またはそれ以上の窒素ヘテロ原子を含む。ある実施態様において、A の適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールは、窒素および酸素から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む。

【0061】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A は、(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A は、(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールから選択される。

【0062】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(ii) C_{1-10} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-10} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(ii) C_{1-10} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-10} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。

【0063】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(i i) C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(i i) C_{1-10} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(i i) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(i i) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_{3-6} 炭素環および 4～6 員飽和ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(i i) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_{3-6} 炭素環、4～6 員飽和ヘテロ環、および 5～6 員ヘテロアリールから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6 員ヘテロアリールから選択される。

[0064]

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A は、5～6 員ヘテロアリールであって、(i i i) 3～10 員ヘテロ環であって、ハロゲン、

$-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Aは、5～6員ヘテロアリールであって、(iii) 3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Aは、5～6員ヘテロアリールであって、(iii) 3～6員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロアリールから選択される。

10

20

30

40

50

【0065】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aは、5～6員ヘテロアリールであって、(iii) 3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2(R^{11})$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Aは、5～6員ヘテロアリールであって、(iii) 3～10員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Aは、5～6員ヘテロアリールであって、(iii) 3～6員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで適宜置換されていてもよい、3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5～6員ヘテロアリールから選択される。

【0066】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aは、5～6員ヘテロアリールであって、
 (ii) C_{1-10} アルキルであって、
 ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)$

R^{11} 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-10 アルキル；ならびに

(iii) 3~10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-6 アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、5~6員ヘテロアリールから選択される。

10

【0067】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aは、適宜置換されていてもよい5員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Aは、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、およびピリジンから選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、Aは、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールから選択されるものであって、これらのいずれもが、

20

(ii) C_1-10 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-10 アルキル；ならびに

(iii) 3~10員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-6 アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3~10員ヘテロ環

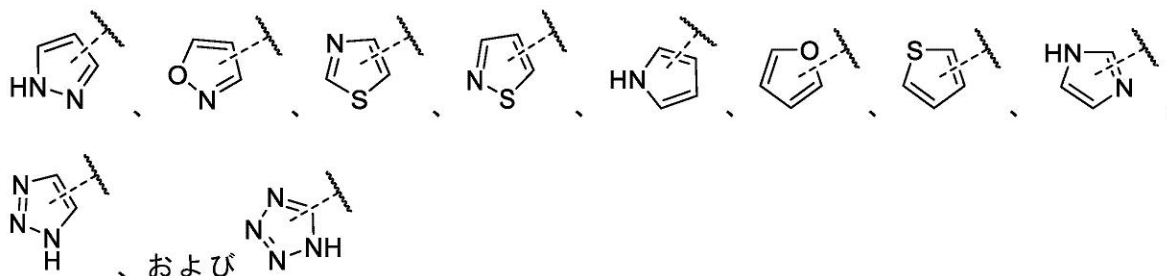
30

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0068】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aは、
【化19】

40



から選択されるものであって、これらのいずれもが、

(ii) C_1-10 アルキルであって、

50

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-10 アルキル；ならびに

(iii) 3~10員ヘテロ環であって、

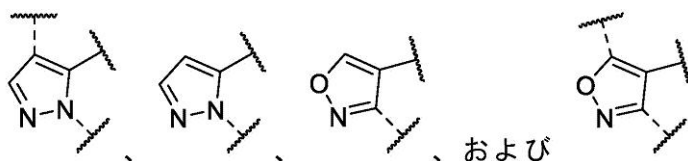
ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-6 アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

10

【0069】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aは、適宜置換されていてもよいピラゾールおよび適宜置換されていてもよいイソキサゾールから選択される。ある実施態様において、Aは、

【化20】



20

から選択されるものであって、これらの各々は、適宜置換されていてもよく；式中、

【化21】



は、任意の置換基との結合を示し、

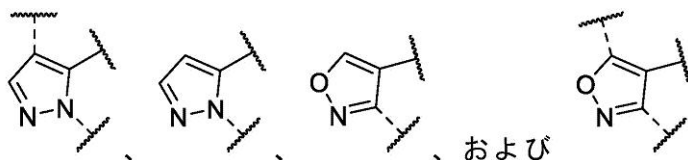
【化22】



30

は、Aの式Iの残部との結合を示す。ある実施態様において、Aは、

【化23】



から選択されるものであって、これらの各々は、適宜置換されていてもよく；

40

【化24】



は、第1の結合を示し；

【化25】



は、第2の結合を示すものであって、前記第1の結合は、Aから任意の置換基までであり、前記第2の結合は、Aと式(I)または式(I-a)の構造との結合を示す。

50

【0070】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環は、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、(i)、(ii)、および (iii) から独立して選択される：

(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；

(ii) C_{1-6} アルキルであって、
ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

(iii) 3 ～ 10 員ヘテロ環であって、
ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；およびハロゲンで適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3 ～ 10 員ヘテロ環。

【0071】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環は、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、(i) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される。

【0072】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環は、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、(ii) C_{1-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、(ii) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、(ii) C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$

、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～10員飽和ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される。ある実施態様において、Aの5～6員ヘテロ環上の置換基は、 $(ii)C_{1-6}$ アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～6員飽和ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される。ある実施態様において、Aの5～6員ヘテロ環上の置換基は、 $(ii)C_{1-6}$ アルキルであって、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、およびチオモルホリンから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよく、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される。

10

【0073】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aの5～6員ヘテロ環は、1個またはそれ以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、Aの5～6員ヘテロ環上の置換基は、 (iii) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～10員ヘテロ環から独立して選択される。ある実施態様において、Aの5～6員ヘテロ環上の置換基は、 (iii) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～10員飽和ヘテロ環から独立して選択される。ある実施態様において、Aの5～6員ヘテロ環上の置換基は、 (iii) ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい3～6員飽和ヘテロ環から独立して選択される。

20

30

【0074】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Aの5～6員ヘテロ環は、1個またはそれ以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、Aの5～6員ヘテロ環上の置換基は、 (ii) および (iii) から独立して選択される：

$(ii)C_{1-6}$ アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

40

$(iii)3\sim10$ 員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；およびハロゲンで適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10員ヘテロ環。

【0075】

50

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環は、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、(ii) および (iii) から独立して選択される：

(ii) C_{1-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；ならびに

C_{3-10} 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環

10

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

(iii) 3 ～ 6 員ヘテロ環であって、

ハロゲン、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；およびハロゲンで適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

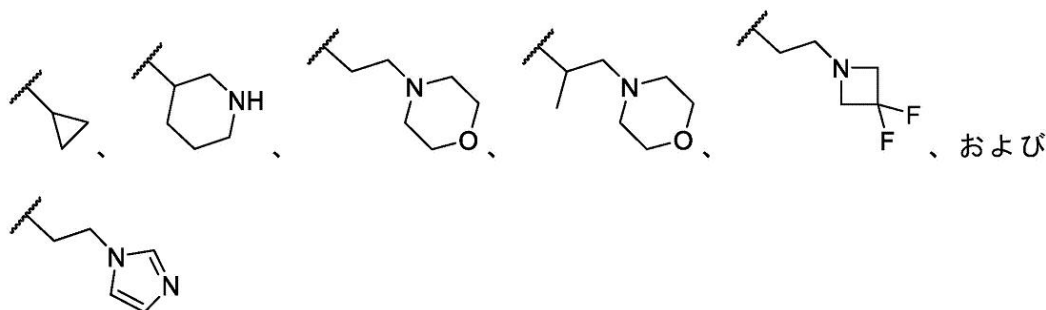
から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3 ～ 6 員ヘテロ環。

【0076】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、フッ素、メチル、エチル、イソプロピル、

20

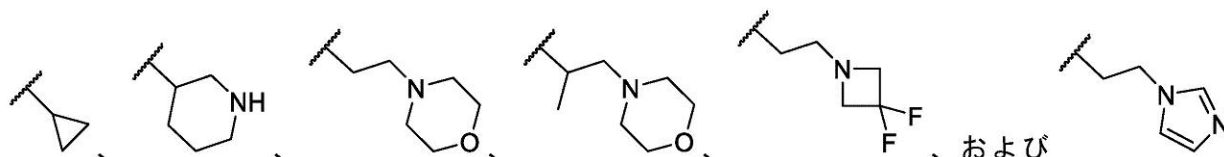
【化 2 6】



30

から独立して選択される。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロアリアルは、ピラゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、およびピリジンから独立して選択されるものであって、これらの各々は、フッ素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

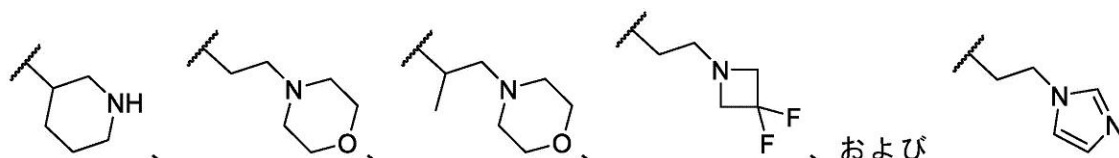
【化 2 7】



40

から選択される置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A の 5 ～ 6 員ヘテロ環上の置換基は、フッ素、メチル、エチル、イソプロピル、

【化 2 8】

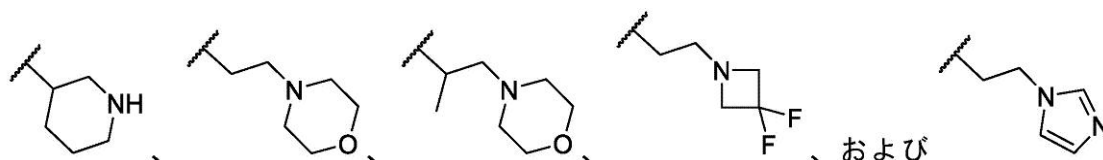


から独立して選択される。ある実施態様において、A の 5 ～ 6 員ヘテロアリアルは、ピラ

50

ゾール、イソキサゾール、およびピリジンから独立して選択されるものであって、これらの各々は、フッ素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

【化 2 9】



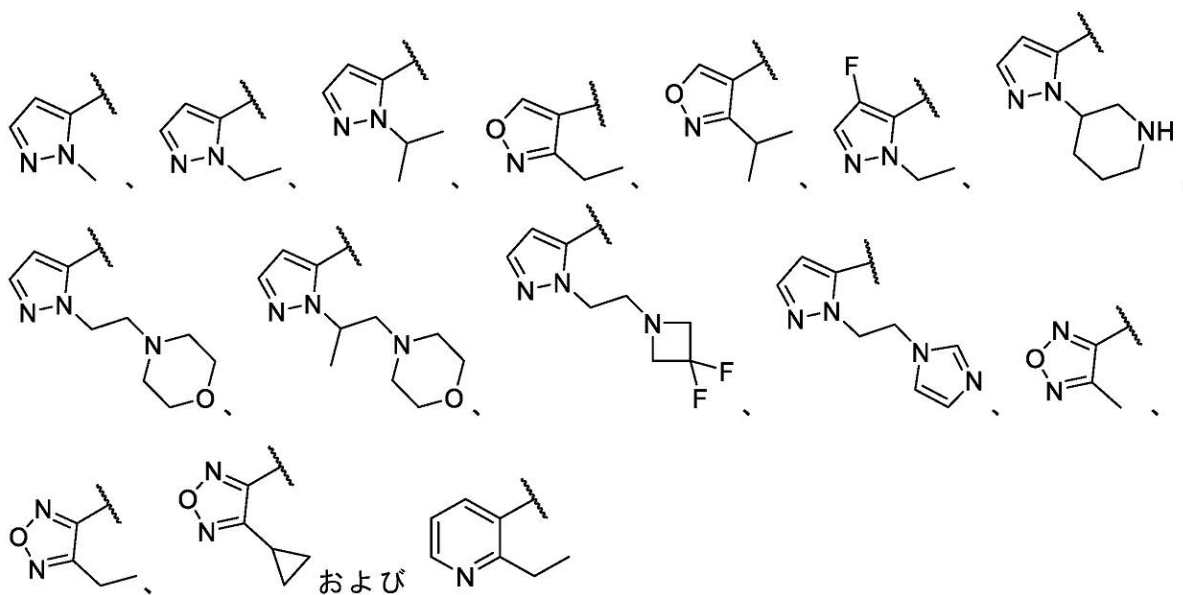
から選択される置換基で適宜置換されていてもよい。

【 0 0 7 7 】

10

ある実施態様において、式 (I) または (I - a) の化合物または塩について、A は、

【化 3 0】



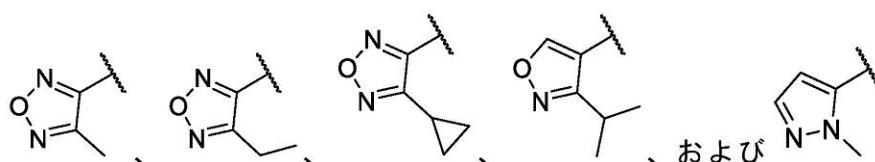
から選択される。

【 0 0 7 8 】

30

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、A は、

【化 3 1】



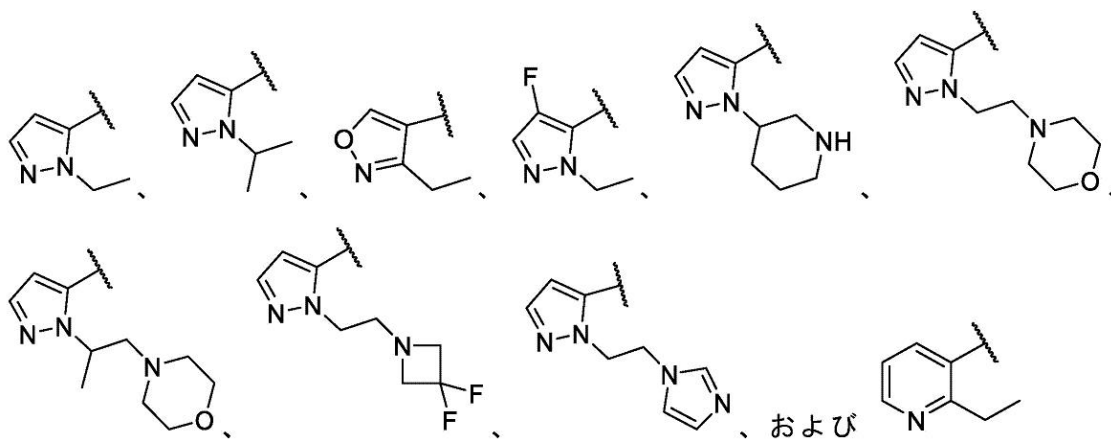
から選択される。

【 0 0 7 9 】

ある実施態様において、式 (I) または (I - a) の化合物または塩について、A は、

40

【化 3 2】



10

から選択される。

【0080】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、B は、
 $-\text{CH}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ および適宜置換されていてもよい C_3-10 炭素環から選択される。
 ある実施態様において、B は、 $-\text{CH}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ であり、 R^A および R^B の各々は、

20

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル
 ; ならびに

30

C_3-10 炭素環であって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環

から独立して選択される。

【0081】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、B は、
 $-\text{CH}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ であり、 R^A および R^B の各々は、

40

C_1-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1-6 アルキル ; ならびに

C_3-10 炭素環であって、ハロゲン、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環

から独立して選択される。

【0082】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、B は、
 $-\text{CH}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$ から選択され、 R^A および R^B の各々は、

50

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル；ならびに

C_{3-6} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環から独立して選択される。

【0083】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ から選択され、 R^A および R^B の各々は、

メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で各々適宜置換されていてもよい、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピル；ならびに

C_{3-6} 飽和炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 飽和炭素環から独立して選択される。

【0084】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ から選択され、 R^A および R^B の各々は、

メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピル；ならびに

C_6 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_6 炭素環から独立して選択される。

【0085】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、Bは、 $-CH(R^A)(R^B)$ から選択され、 R^A および R^B の各々は、

メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピル；ならびに

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、およびフェニルであって、これらの各々は、ハロゲン、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、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、およびフェニルから独立して選択される。

【0086】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^A および R^B は、各々独立して、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびフェニルから選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、Bは、

10

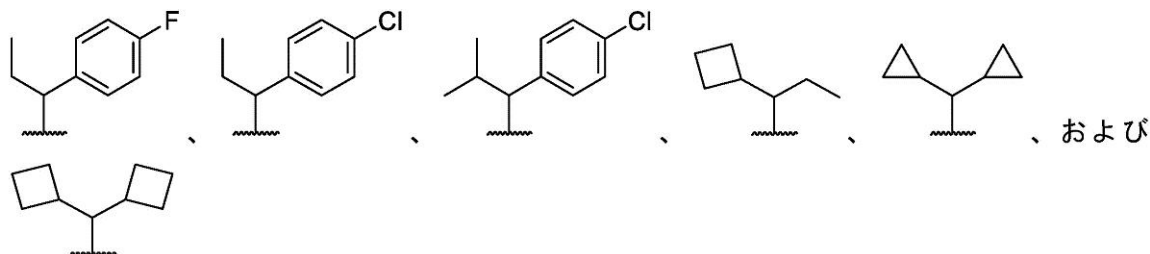
20

30

40

50

【化 3 3】



から選択される。

10

【0087】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、B は、適宜置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環である。ある実施態様において、B は、適宜置換されていてもよい飽和 C_{3-10} 炭素環である。ある実施態様において、B は、適宜置換されていてもよい不飽和 C_{3-10} 炭素環である。ある実施態様において、B は、 C_3 炭素環、 C_4 炭素環、 C_5 炭素環、 C_6 炭素環、 C_7 炭素環、 C_8 炭素環、 C_9 炭素環、 C_{10} 炭素環から選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、B は、 C_{4-10} 炭素環、 C_{5-10} 炭素環、 C_{6-10} 炭素環、 C_{7-10} 炭素環、 C_{8-10} 炭素環、および C_{9-10} 炭素環から選択されるものであって、これらのいずれもが、適宜置換されていてもよい。

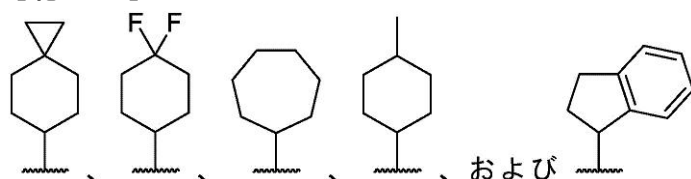
20

【0088】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、B は、適宜置換されていてもよい C_{5-8} シクロアルキルまたは適宜置換されていてもよい C_{7-10} 二環式炭素環である。ある実施態様において、B は、 C_{5-8} シクロアルキルおよび C_{7-10} 二環式炭素環から選択され、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、および $-C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、B は、適宜置換されていてもよいシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ [2.5] オクタニル、およびインダニルから選択される適宜置換されていてもよい C_{6-10} 炭素環である。ある実施態様において、B は、適宜置換されていてもよい C_{6-10} 炭素環であって、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、および $-C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよいシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ [2.5] オクタニル、およびインダニルから選択される、適宜置換されていてもよい C_{6-10} 炭素環である。ある実施態様において、B は、

30

【化 3 4】



40

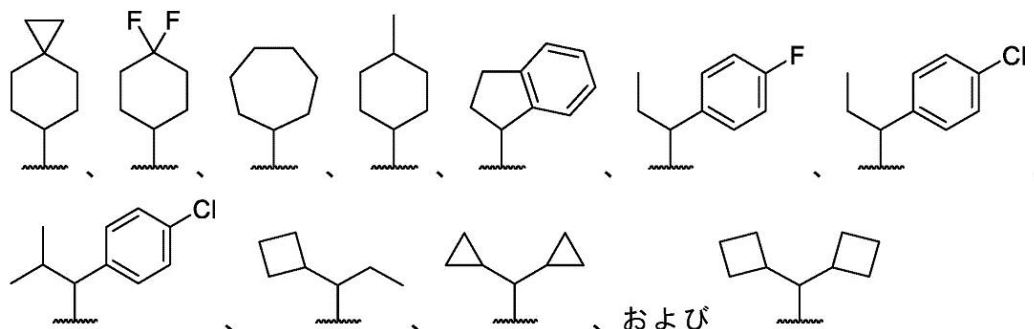
から選択される。

【0089】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、B は、

50

【化 3 5】



10

から選択される。

【0090】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^1 および R^2 は、各々独立して、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から選択される。

20

【0091】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^1 および R^2 は、各々、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである。

30

【0092】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^1 および R^2 は、各々、水素である。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、

40

水素、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

から選択される。

50

【0093】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^1 および R^2 は、各々、水素である。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、

水素、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

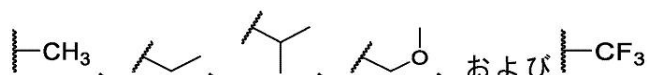
C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})S(O)_2(R^{14})$ 、 $-S(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2N(R^{14})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル

から選択される。

【0094】

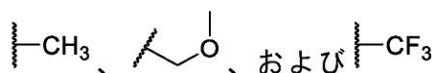
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、

【化36】



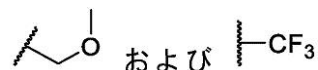
から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、

【化37】



から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、

【化38】



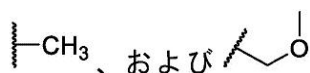
から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素および

【化39】



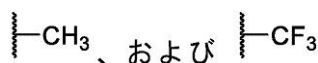
から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々、水素、

【化40】



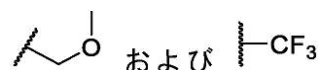
から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、

【化41】



から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、

【化42】



から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、異なる置換基から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 のうちの1つは、水素である。ある実施態様において、 R^1 および R^2 のうちの1つは、 C_{1-3} アルキルである。ある実施態様において、 R^1 および R^2 のうちの1つは、メチル、エチル、およびプロピルから選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 のうちの1つは、メチルである。ある実施態様において、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびブチルから選択されるものであって、これらの各々は、クロロ、フルオロ、ブromo、および $-OR^{1,4}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^1 は、水素であり；ならびに R^2 は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択されるものであって、これらの各々は、クロロ、フルオロ、ブromo、および $-OR^{1,4}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、および

10

【化43】



から選択される。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素、および

【化44】



20

から選択される。

【0095】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、水素から選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、水素から選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、(a)から選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、(b)から選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、(c)から選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、(d)から選択される。

30

【0096】

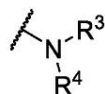
ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 の各々は、(c)から選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 の各々は、ハロゲン、 $-OR^{1,5}$ 、 $-SR^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,5})_2$ 、 $-C(O)R^{1,5}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)R^{1,5}$ 、 $-OC(O)N(R^{1,5})_2$ 、 $-C(O)N(R^{1,5})_2$ 、 $-N(R^{1,5})C(O)R^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,5})C(O)OR^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,5})C(O)N(R^{1,5})_2$ 、 $-N(R^{1,5})S(O)_2(R^{1,5})$ 、 $-S(O)R^{1,5}$ 、 $-S(O)_2R^{1,5}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1,5})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{2-6} アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 の各々は、 C_{3-10} 炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{2-6} アルキルから選択されるものであって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{1,5}$ 、 $-SR^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,5})_2$ 、 $-C(O)R^{1,5}$ 、 $-C(O)OR^{1,5}$ 、 $-OC(O)R^{1,5}$ 、 $-OC(O)N(R^{1,5})_2$ 、 $-C(O)N(R^{1,5})_2$ 、 $-N(R^{1,5})C(O)R^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,5})C(O)OR^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,5})C(O)N(R^{1,5})_2$ 、 $-N(R^{1,5})S(O)_2(R^{1,5})$ 、 $-S(O)R^{1,5}$ 、 $-S(O)_2R^{1,5}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1,5})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、 R^3 および R^4 の各々は、ハロゲン、

40

50

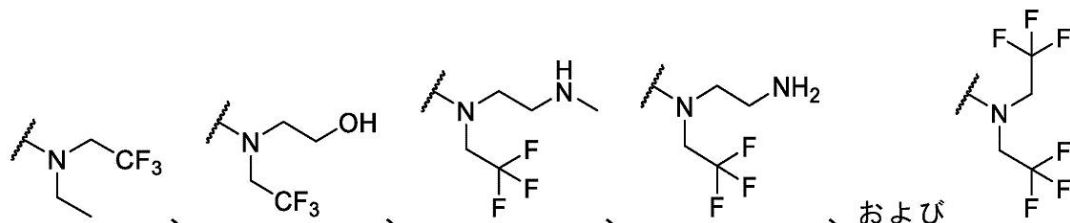
$-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_2-6 アルキルから選択される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 の各々は、適宜置換されていてもよい C_2-6 アルキルから選択され、

【化45】



は、

【化46】



によって表される。

【0097】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)および(b)から選択される：

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-6$ -アルキル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{15})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{15})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環。

【0098】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)および(b)から選択される：

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1 アルキル；

C_3-10 炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および $-\text{CN}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環およ

び 3 ～ 10 員ヘテロ環。

【0099】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a) および (b) から選択される：

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

C_3-6 炭素環および 3 ～ 6 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-6 炭素環および 3 ～ 6 員ヘテロ環。

10

【0100】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、 R^3 および R^4 のもう一方は、 C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_1-6$ アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

20

C_3-10 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および 3 ～ 10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される。

30

【0101】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、 R^3 および R^4 は、 C_1 アルキルであって、

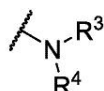
ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_3-6 炭素環および 3 ～ 6 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-6 炭素環および 3 ～ 6 員ヘテロ環

40

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される。ある実施態様において、

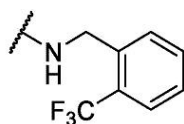
【化 47】



は、

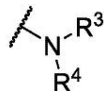
50

【化 48】



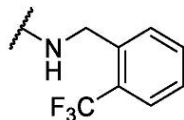
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 49】



は、

【化 50】



によって表される。

【0102】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a) および (c) から選択される：

(a) 水素；および

(c) C_2-6 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_1-6$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキル；

C_3-10 炭素環および 3~10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-10 炭素環および 3~10 員ヘテロ環。

【0103】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a) および (c) から選択される：

(a) 水素；ならびに

(c) C_2-6 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_1-6$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキル。ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a) および (

10

20

30

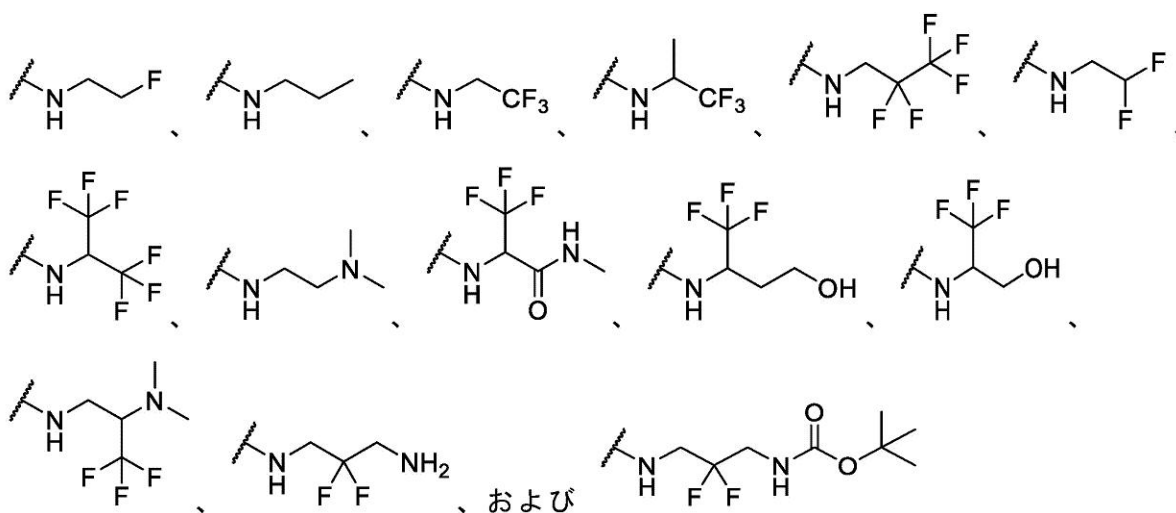
40

50

10

$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^3 \\ \diagdown \\ \text{---} \text{R}^4 \end{array}$$

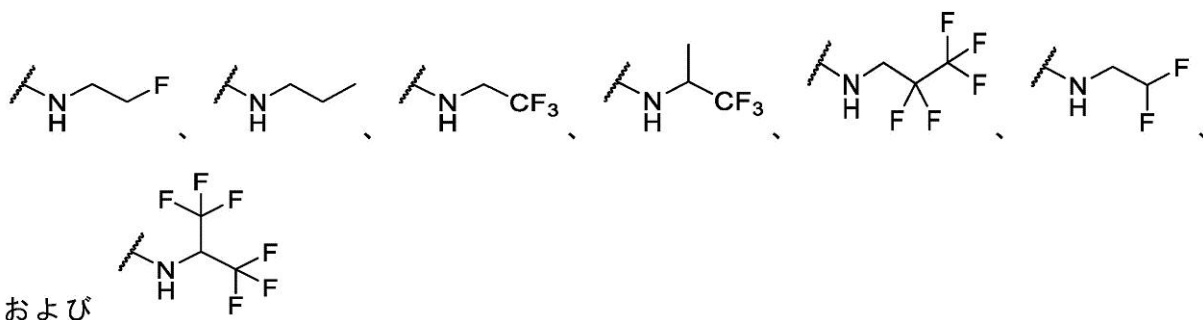
20



30

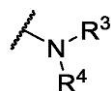
$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^3 \\ \diagdown \\ \text{---} \text{R}^4 \end{array}$$

40



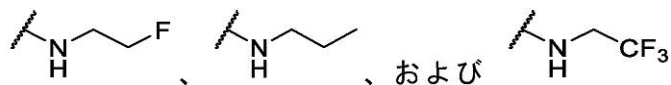
50

【化 5 5】



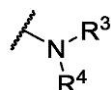
は、

【化 5 6】



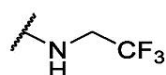
によって表される。ある実施態様において、

【化 5 7】



は、

【化 5 8】

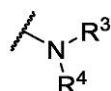


によって表される。

【 0 1 0 5 】

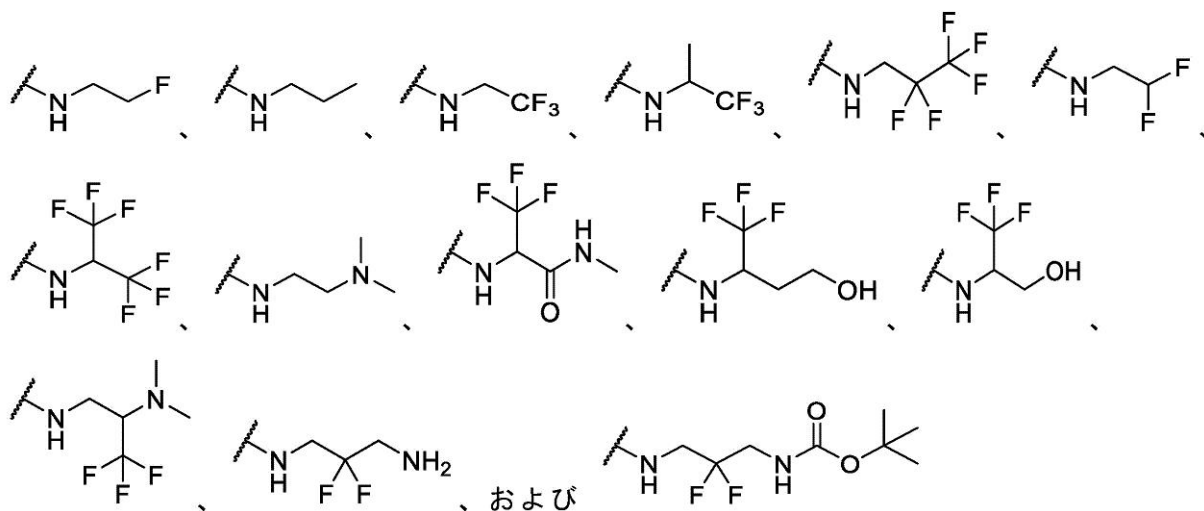
ある実施態様において、式 (I) または (I - a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 5 9】



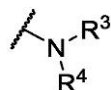
は、

【化 6 0】



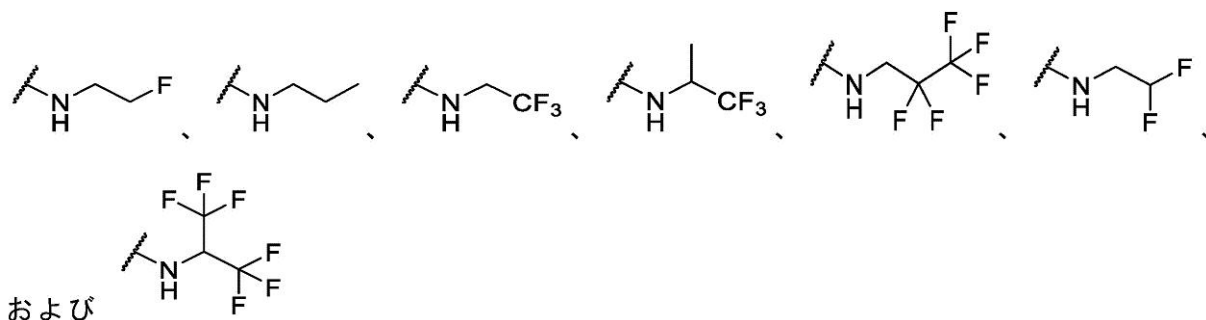
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、水素であり、

【化 6 1】



は、

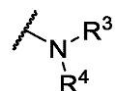
【化 6 2】



10

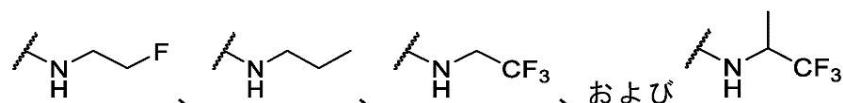
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 6 3】



は、

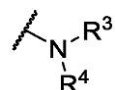
【化 6 4】



20

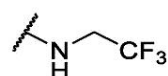
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 6 5】



は、

【化 6 6】



30

によって表される。

【0106】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a) および (c) から選択される：

(a) 水素；

(c) C_{2-6} アルキルであって、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル。

40

【0107】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 お

50

よび R^4 は、各々独立して、(a) および (c) から選択される：

(a) 水素；

(c) C_{2-6} アルキルであって、 C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル。

【0108】

10

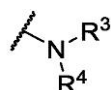
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a) および (c) から選択される：

(a) 水素；

(c) C_{2-6} アルキルであって、ハロゲン； C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル。ある実施態様において、

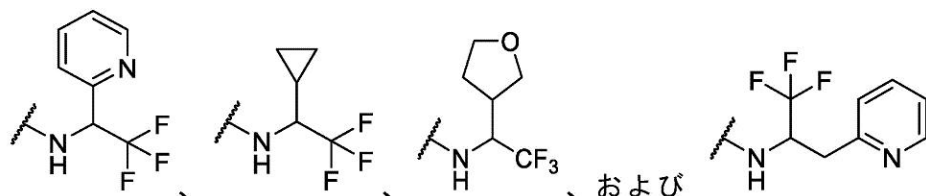
【化 67】

20



は、

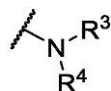
【化 68】



30

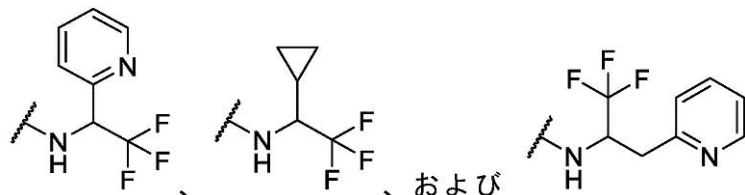
によって表される。ある実施態様において、

【化 69】



は、

【化 70】



40

によって表される。

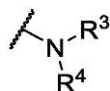
【0109】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、 R^3 および R^4 のもう一方は、 C_{2-6} アルキルであって、ハロゲン； C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環であって、これらの各々が、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、

50

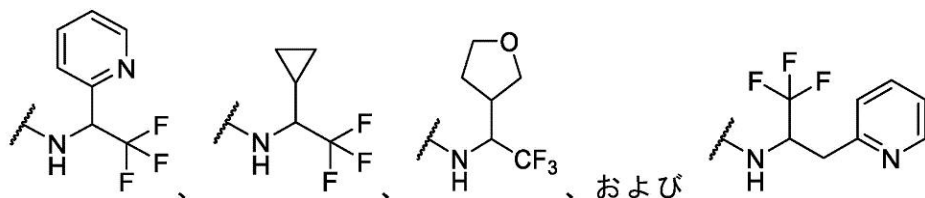
—NO₂、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよいC₃—6炭素環および3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₂—6アルキルである。ある実施態様において、R³およびR⁴のうちの1つは、水素であり、

【化71】



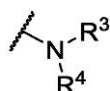
は、

【化72】



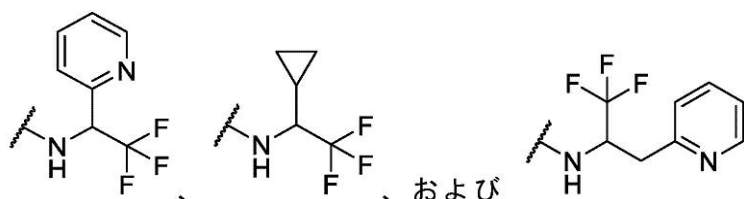
によって表される。ある実施態様において、R³およびR⁴のうちの1つは、水素であり、

【化73】



は、

【化74】



によって表される。

【0110】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、R³およびR⁴は、各々独立して、(a)および(d)から選択される：

(a) 水素；ならびに

(d) C₃—10炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、

ハロゲン、—OR¹⁵、—SR¹⁵、—N(R¹⁵)₂、—C(O)R¹⁵、—C(O)OR¹⁵、—OC(O)R¹⁵、—OC(O)N(R¹⁵)₂、—C(O)N(R¹⁵)₂、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁵、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁵、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁵)₂、—N(R¹⁵)S(O)₂(R¹⁵)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—S(O)₂N(R¹⁵)₂、—NO₂、および—CN

40

；ならびに

C₁—6アルキルであって、ハロゲン、—OR¹⁵、—SR¹⁵、—N(R¹⁵)₂、—C(O)R¹⁵、—C(O)OR¹⁵、—OC(O)R¹⁵、—OC(O)N(R¹⁵)₂、—C(O)N(R¹⁵)₂、—N(R¹⁵)C(O)R¹⁵、—N(R¹⁵)C(O)OR¹⁵、—N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁵)₂、—N(R¹⁵)S(O)₂(R¹⁵)、—S(O)R¹⁵、—S(O)₂R¹⁵、—S(O)₂N(R¹⁵)₂、—NO₂、および—CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₁—6アルキル

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₃

50

— C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環。

【0111】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)および(d)から選択される：

(a) 水素；ならびに

(d) C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環。

10

【0112】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)および(d)から選択される：

(a) 水素；ならびに

(d) C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環。

20

【0113】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)および(d)から選択される：

(a) 水素；ならびに

(d) C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環であって、それらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および3～10員ヘテロ環。

30

【0114】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)および(d)から選択される：

(a) 水素；ならびに

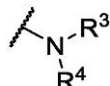
(d) C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルで適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環。

40

【0115】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、

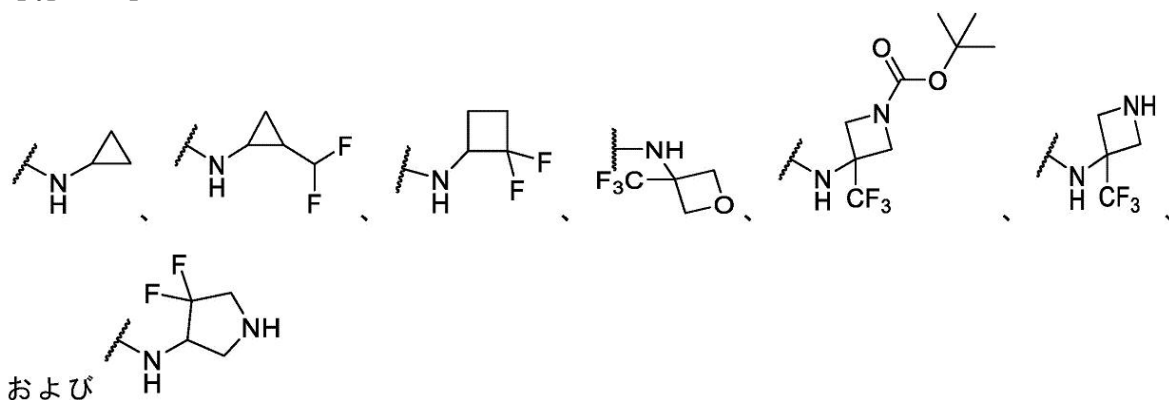
【化75】



は、

50

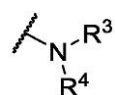
【化 7 6】



10

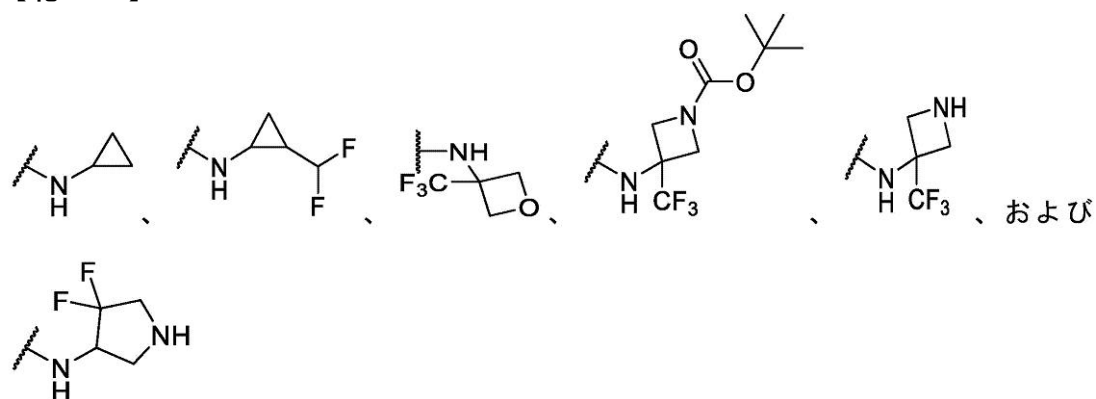
によって表される。ある実施態様において、

【化 7 7】



は、

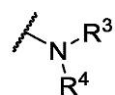
【化 7 8】



20

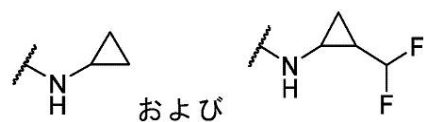
によって表される。ある実施態様において、

【化 7 9】



は、

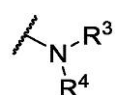
【化 8 0】



40

によって表される。ある実施態様において、

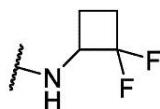
【化 8 1】



は、

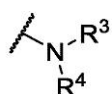
50

【化 8 2】



である。ある実施態様において、

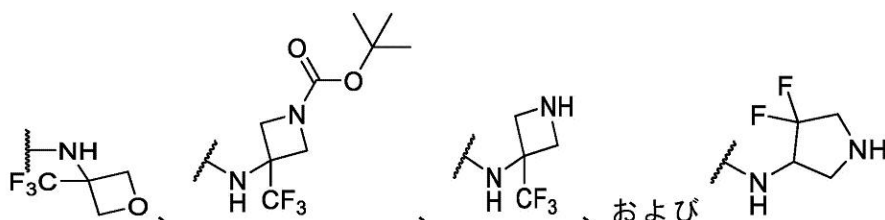
【化 8 3】



10

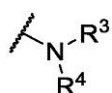
は、

【化 8 4】



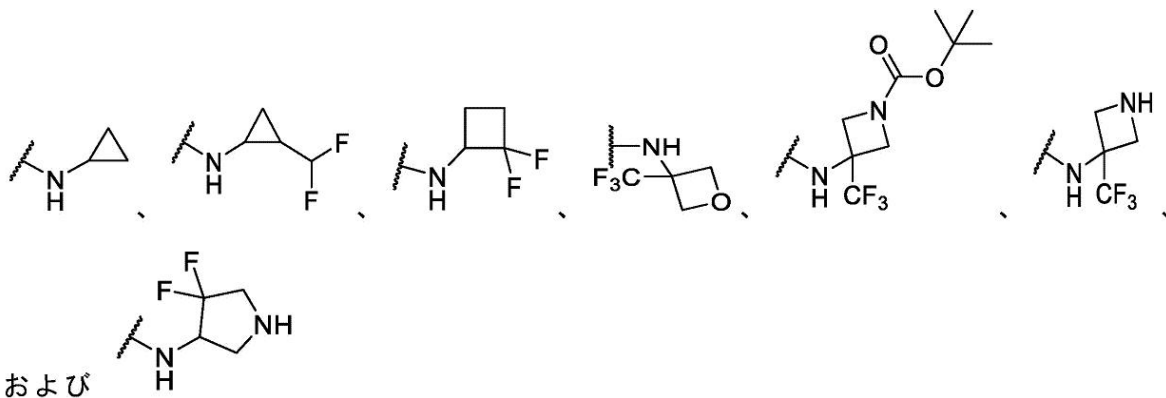
によって表される。ある実施態様において、式 (I) または (I - a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 8 5】



は、

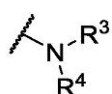
【化 8 6】



30

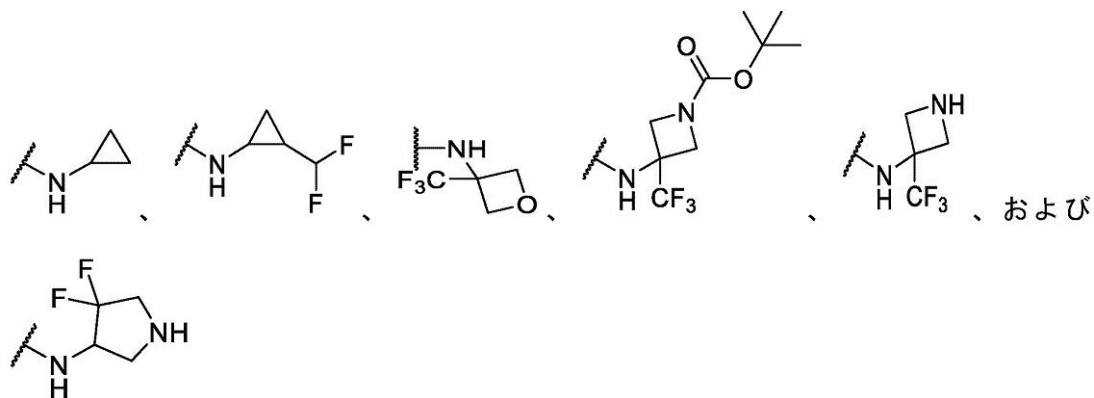
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、水素であり、

【化 8 7】



は、

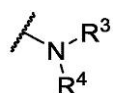
【化 8 8】



10

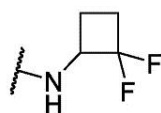
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 8 9】



は、

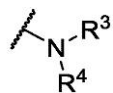
【化 9 0】



20

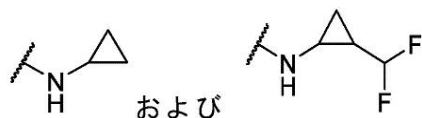
である。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

【化 9 1】



は、

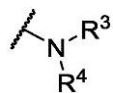
【化 9 2】



30

によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの 1 つは、水素であり、

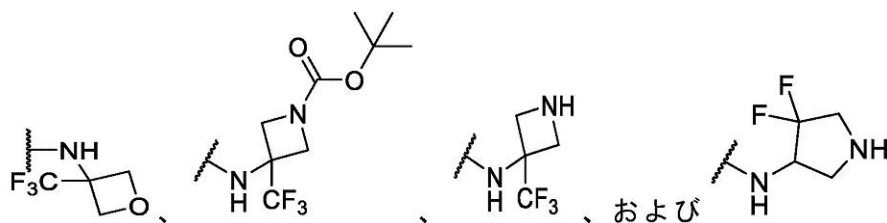
【化 9 3】



40

は、

【化 9 4】



50

によって表される。

【0116】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(b) および (c) から選択される：

(b) C_1 アルキルであって

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

10

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

20

(c) C_{2-6} アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環

30

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル。

【0117】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(b) および (c) から選択される：

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

40

C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環

から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

(c) C_{2-6} アルキルであって、

50

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

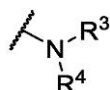
C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-6 炭素環および3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキル。

【0118】

10

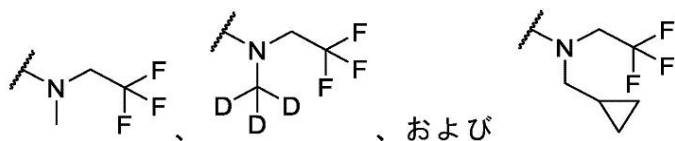
ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、

【化95】



は、

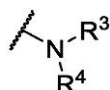
【化96】



20

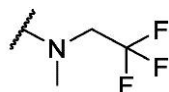
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、メチルであり、

【化97】



は、

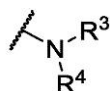
【化98】



30

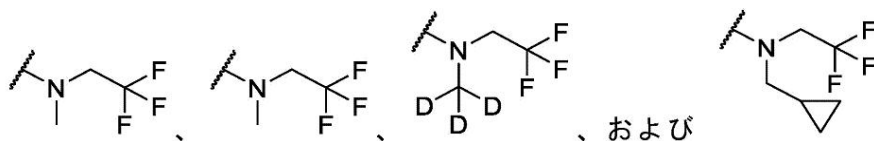
によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、適宜置換されていてもよいメチルであり、

【化99】



は、

【化100】

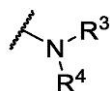


40

によって表される。ある実施態様において、

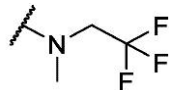
50

【化 1 0 1】



は、

【化 1 0 2】



である。

10

【0 1 1 9】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(b) および (d) から選択される：

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ 、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；ならびに

20

(d) C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに

30

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環。

40

【0 1 2 0】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(b) および (d) から選択される：

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 C

50

1-6ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-6 炭素環および3~6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；ならびに

(d) C_3-6 炭素環および3~6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびに

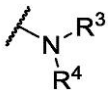
C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_3-6 炭素環および3~6員ヘテロ環。

10

【0121】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、

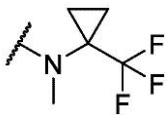
【化103】



20

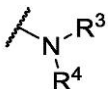
は、

【化104】



によって表される。ある実施態様において、 R^3 および R^4 のうちの1つは、メチルであり、

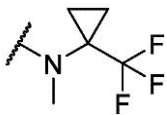
【化105】



30

は、

【化106】



によって表される。

40

【0122】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)、(b)、および(c)から選択される：

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、

ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2(R^{15})$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；

50

C₃-10炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹⁵、-OC(O)N(R¹⁵)₂、-C(O)N(R¹⁵)₂、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁵、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁵、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁵)₂、-N(R¹⁵)S(O)₂(R¹⁵)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂N(R¹⁵)₂、-NO₂、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₃-10炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₁アルキル；ならびに

10

(c) C₂-6アルキルであって、

ハロゲン、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-C(O)-O-C₁-6-アルキル、-OC(O)R¹⁵、-OC(O)N(R¹⁵)₂、-C(O)N(R¹⁵)₂、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁵、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁵、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁵)₂、-N(R¹⁵)S(O)₂(R¹⁵)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂N(R¹⁵)₂、-NO₂、および-CN；ならびに

C₃-10炭素環および3~10員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-OC(O)R¹⁵、-OC(O)N(R¹⁵)₂、-C(O)N(R¹⁵)₂、-N(R¹⁵)C(O)R¹⁵、-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁵、-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁵)₂、-N(R¹⁵)S(O)₂(R¹⁵)、-S(O)R¹⁵、-S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂N(R¹⁵)₂、-NO₂、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₃-10炭素環および3~10員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₂-6アルキル。

20

【0123】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、R³およびR⁴は、各々独立して、(a)、(b)、および(c)から選択される：

30

(a) 水素；

(b) C₁アルキルであって、

ハロゲン、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-OC(O)R¹⁵、-NO₂、-CN；

C₃-6炭素環および3~6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹⁵、-NO₂、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₃-6炭素環および3~6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₁アルキル；ならびに

40

(c) C₂-6アルキルであって、

ハロゲン、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-OC(O)R¹⁵、-NO₂、および-CN；ならびに

C₃-6炭素環および3~6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹⁵、-NO₂、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されているもよい、C₃-6炭素環および3~6員ヘテロ環

50

から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル。

【0124】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、各々独立して、(a)、(b)、(c)、および(d)から選択される：

(a) 水素；

(b) C_1 アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{3-6} 炭素環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキル；

(c) C_{2-6} アルキルであって、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ； C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキル；ならびに

(d) C_{3-6} 炭素環および3～6員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびにハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-3} アルキル。

【0125】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、 C_1 アルキルであって、ハロゲン、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-OR^{15}$ ；ならびにシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルであって、これらの各々が、ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキルおよび／または $-OR^{15}$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、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、およびフェニルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_1 アルキルから選択される。

【0126】

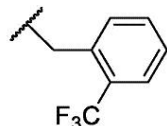
ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、メチル、

【化107】



、および

【化108】



から選択される。

【0127】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、 C_{2-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、 $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ； C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環であって、これらのいずれもが、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-6} 炭素環および 3～6 員ヘテロ環から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{2-6} アルキルから選択される。

10

【0128】

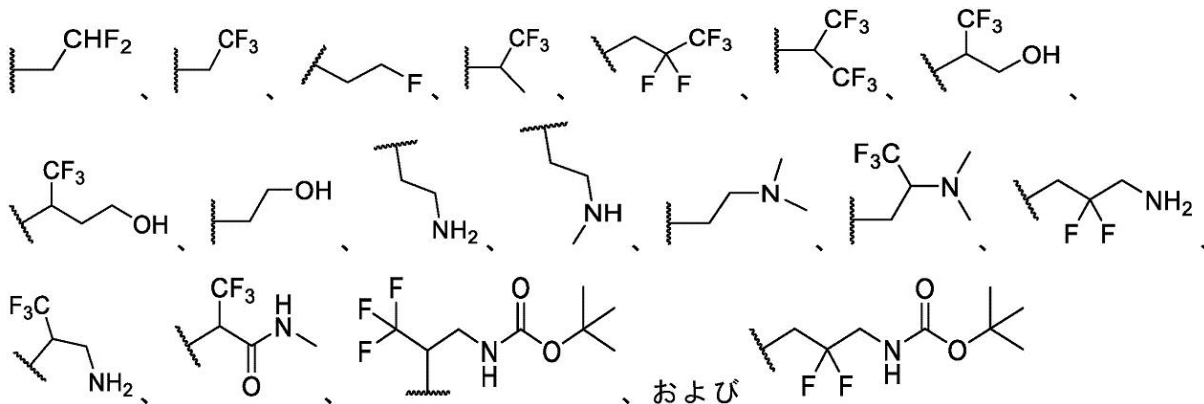
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、およびブチルから選択されるものであって、これらの各々は、クロロ、フルオロ、ブromo、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})_2$ 、および $-N(R^{15})C(O)OR^{15}$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0129】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、

【化109】

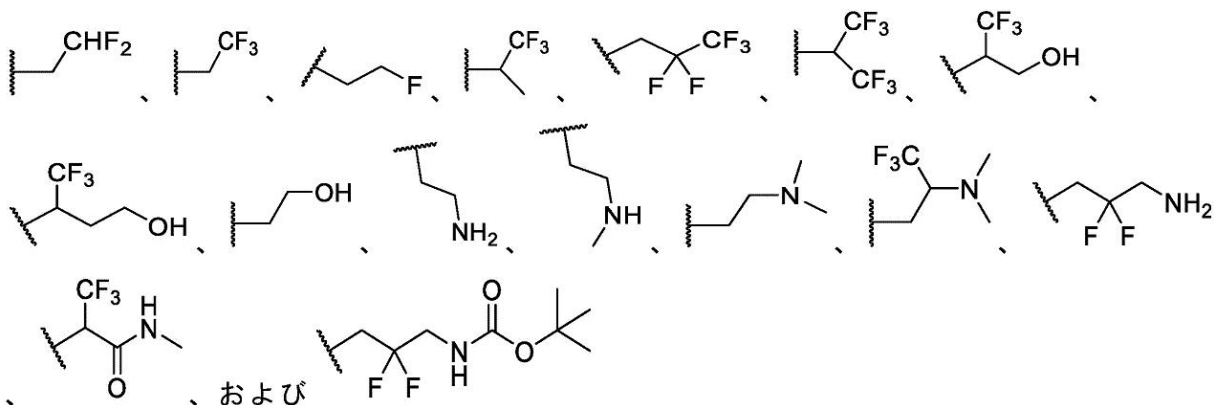
20



30

から選択される。ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、

【化110】



40

から選択される。

【0130】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、 C_{2-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個または

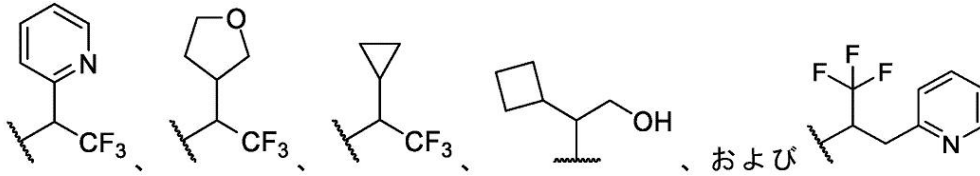
50

それ以上の置換基でいずれも適宜置換されていてもよいハロゲン、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 C_3-6 炭素環、ならびに3～6員ヘテロ環から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_2-6 アルキルから選択される。

【0131】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、

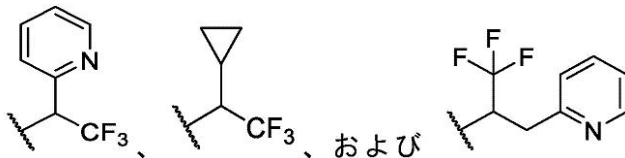
【化111】



10

から選択される。ある実施態様において、 R^3 または R^4 は、

【化112】



20

から選択される。

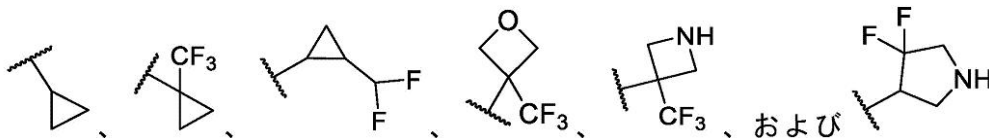
【0132】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 または R^4 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、フェニル、オキサニル、アゼチジン、ピロリジニル、およびピリジニルから選択されるものであって、これらの各々は、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；ならびにクロロ、フルオロ、ブロモ、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C_1-3 アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0133】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 または R^4 は、

【化113】



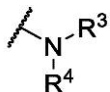
30

から選択される。

【0134】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、

【化114】



40

の R^3 および R^4 は、一緒になって、4～12員ヘテロ環であって、これらのいずれか1つが、

ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{16})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})C$

50

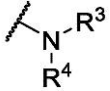
O) $N(R^{16})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ ；ならびに

C_{1-6} アルキルであって、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、4～12員ヘテロ環を形成する。

【0135】

ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、

【化115】

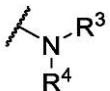


の R^3 および R^4 は、一緒になって、酸素、窒素、硫黄、およびこれらのいずれかの組み合わせから選択される1つより多くのヘテロ原子を含む、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環を形成する。

【0136】

ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、酸素、窒素、およびこれらのいずれかの組み合わせから選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、酸素、硫黄、およびこれらのいずれかの組み合わせから選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、窒素および硫黄ならびにこれらのいずれかの組み合わせから選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、酸素および窒素から選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、酸素および硫黄から選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、窒素および硫黄から選択される1個より多くのヘテロ原子を含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、酸素および窒素から選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、酸素および硫黄から選択される1個より多くのヘテロ原子を適宜含む。ある実施態様において、適宜置換されていてもよい4～12員ヘテロ環は、1つの窒素ヘテロ原子を含む。ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、4～12員ヘテロ環は、飽和4～8員ヘテロ環および6～12員不飽和ヘテロ環から選択されるものであって、これらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい。ある実施態様において、

【化116】



の R^3 および R^4 は、一緒になって、飽和4～8員ヘテロ環を形成するものであって、これらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい。

【0137】

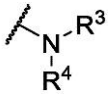
ある実施態様において、式(I)または(I-a)の化合物または塩について、 R^3 および R^4 は、一緒になって、飽和4～8員ヘテロ環を形成し、前記飽和4～8員ヘテロ環は、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、オキサゼパン、およびアザスピロ[3.3]ヘプタンから選択されるものであって、これらのいずれか1つは、クロロ、フルオロ、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-N(R^{16})C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ ；ならびに C_{1-3} アルキルであって、クロロ、フルオロ、 OR^{16} 、 $-NO_2$ 、および $-CN$ から独立して選択される1個またはそれ以上の置

換基で適宜置換されていてもよい C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0138】

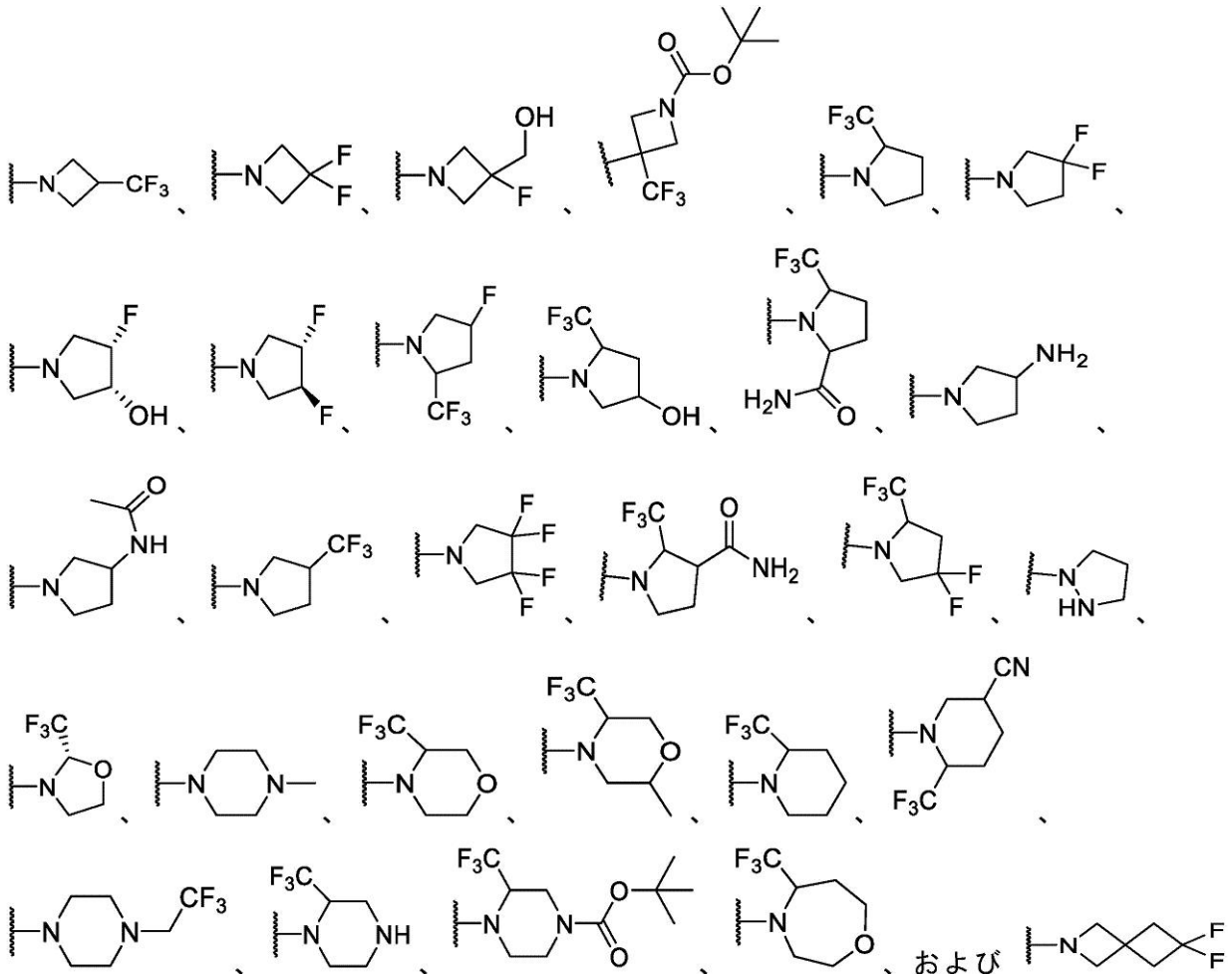
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、

【化117】



の R^3 および R^4 は、一緒になって、飽和 4～8 員ヘテロ環を形成し、前記 4～8 員ヘテロ環は、

【化118】

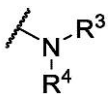


から選択される。

【0139】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、

【化119】



の R^3 および R^4 は、一緒になって、飽和 4～8 員ヘテロ環を形成し、前記 4～8 員ヘテロ環は、

10

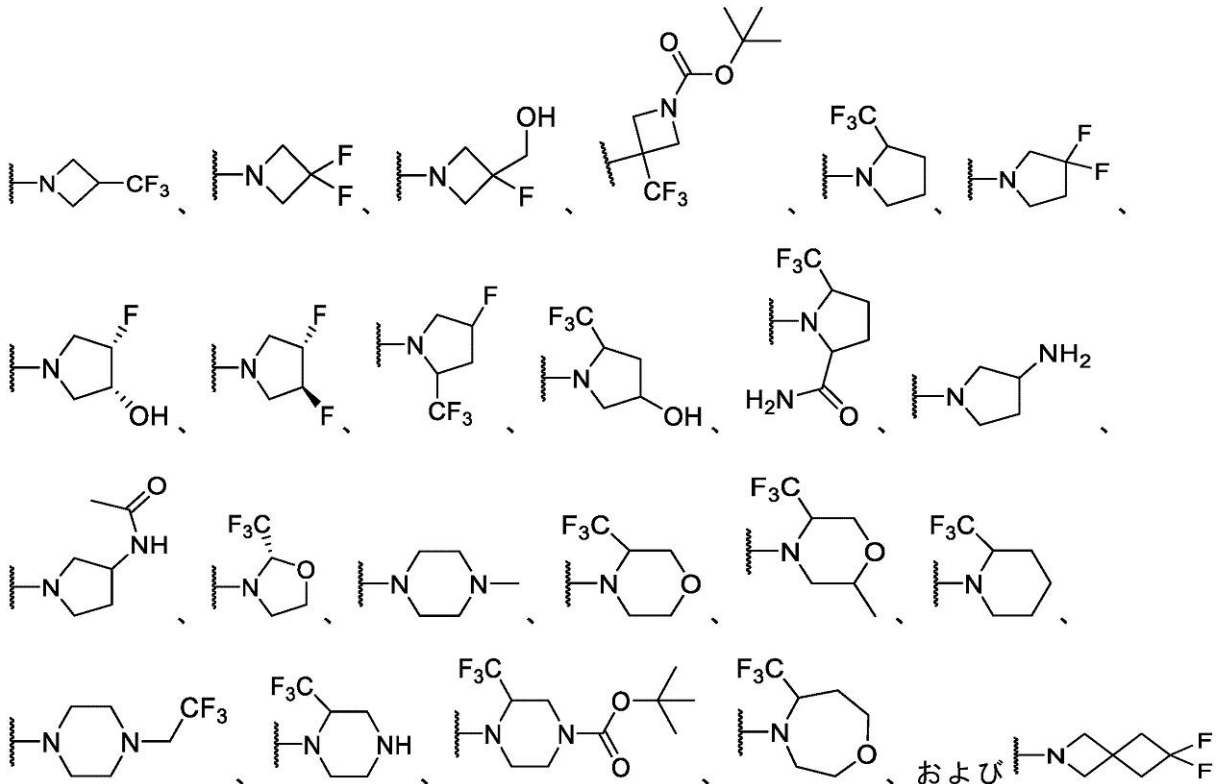
20

30

40

50

【化 1 2 0】



10

20

から選択される。

【0 1 4 0】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、R³ および R⁴ は、一緒になって、飽和 4～8 員ヘテロ環を形成し、前記飽和 4～8 員ヘテロ環は、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、オキサゼパン、およびアザスピロ [3. 3] ヘプタンから選択されるものであって、これらのいずれか 1 つは、クロロ、フルオロ、-OR¹⁶、-NO₂、および-CN；ならびに C₁₋₃ アルキルであって、クロロ、フルオロ、OR¹⁶、-NO₂、および-CN から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

30

【0 1 4 1】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、R³ および R⁴ は、一緒になって、飽和 4～8 員ヘテロ環を形成し、前記飽和 4～8 員ヘテロ環は、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、オキサゼパン、およびアザスピロ [3. 3] ヘプタンから選択されるものであって、これらのいずれか 1 つは、クロロ、フルオロ、-OR¹⁶、-NO₂、-C(O)N(R¹⁶)₂、および-CN；ならびに C₁₋₃ アルキルであって、クロロ、フルオロ、OR¹⁶、-NO₂、および-CN から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルから独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい。

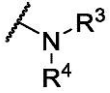
40

【0 1 4 2】

ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、

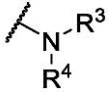
50

【化 1 2 1】



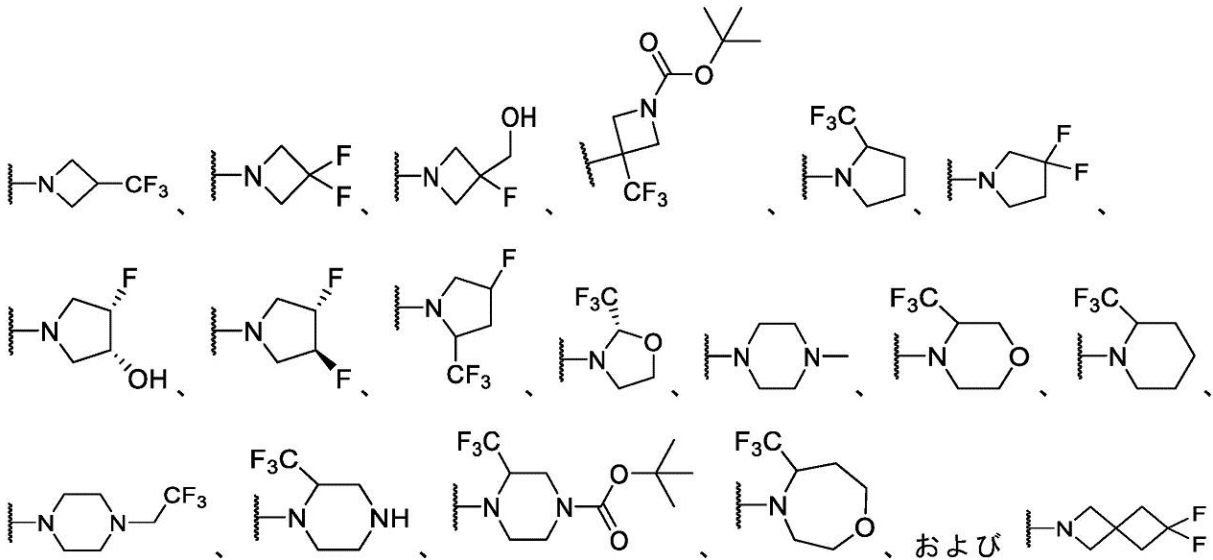
の R^3 および R^4 は、一緒になって、飽和 4 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、

【化 1 2 2】



は、

【化 1 2 3】

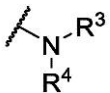


から選択される。

【0 1 4 3】

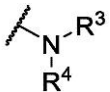
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、

【化 1 2 4】



の R^3 および R^4 は、一緒になって、飽和 4 ～ 8 員ヘテロ環を形成し、

【化 1 2 5】



は、

10

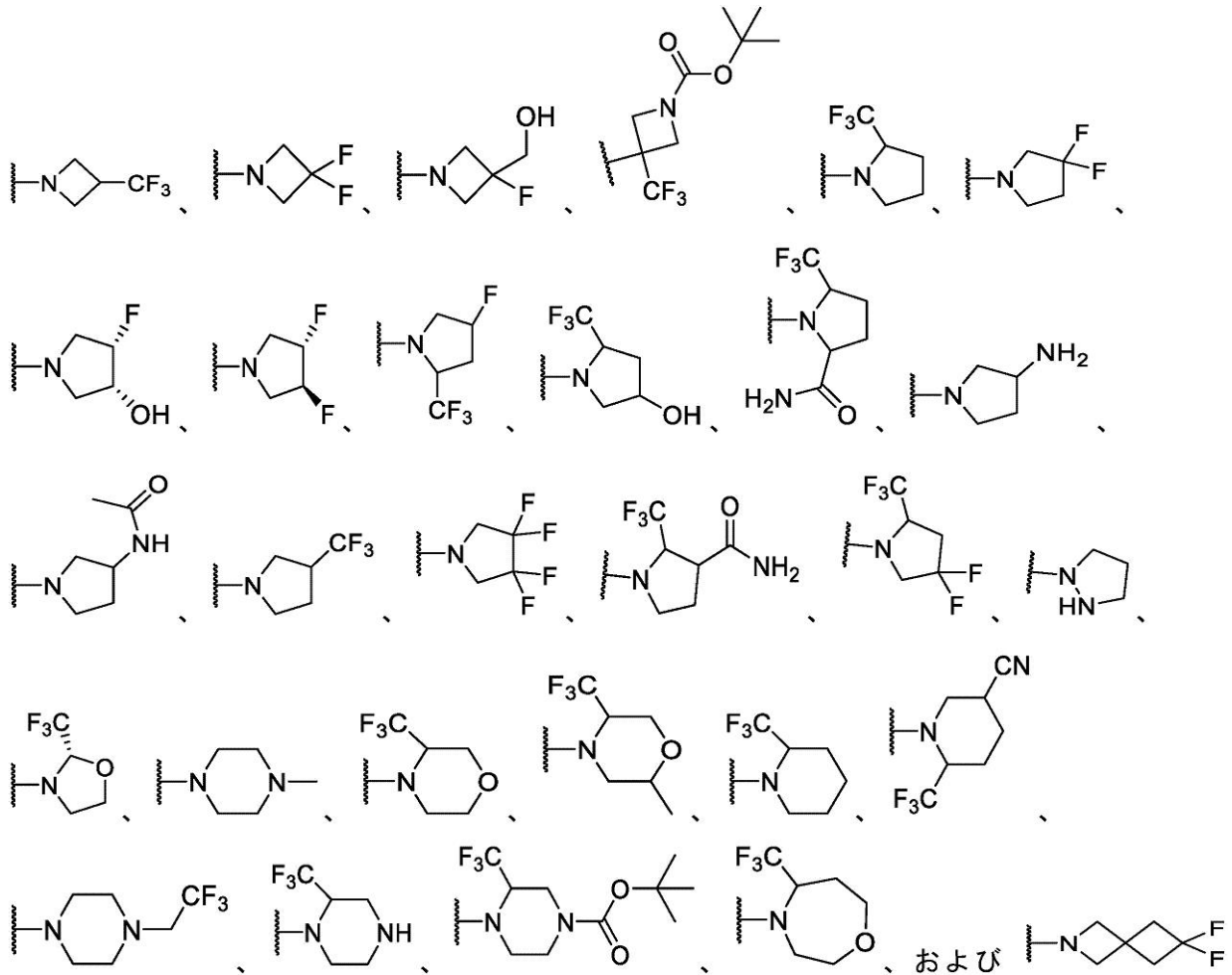
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

20

から選択される。

【0 1 4 4】

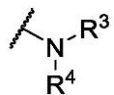
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、4～12員ヘテロ環は、不飽和4～12員ヘテロ環であって、これらのいずれか1つが、適宜置換されていてもよい。

30

【0 1 4 5】

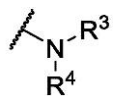
ある実施態様において、式 (I) または (I-a) の化合物または塩について、

【化 1 2 7】



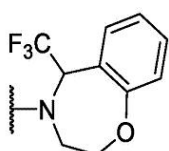
の R³ および R⁴ は、一緒になって、不飽和4～12員ヘテロ環を形成し、

【化 1 2 8】



は、

【化 1 2 9】



40

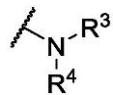
50

によって表される。

【0146】

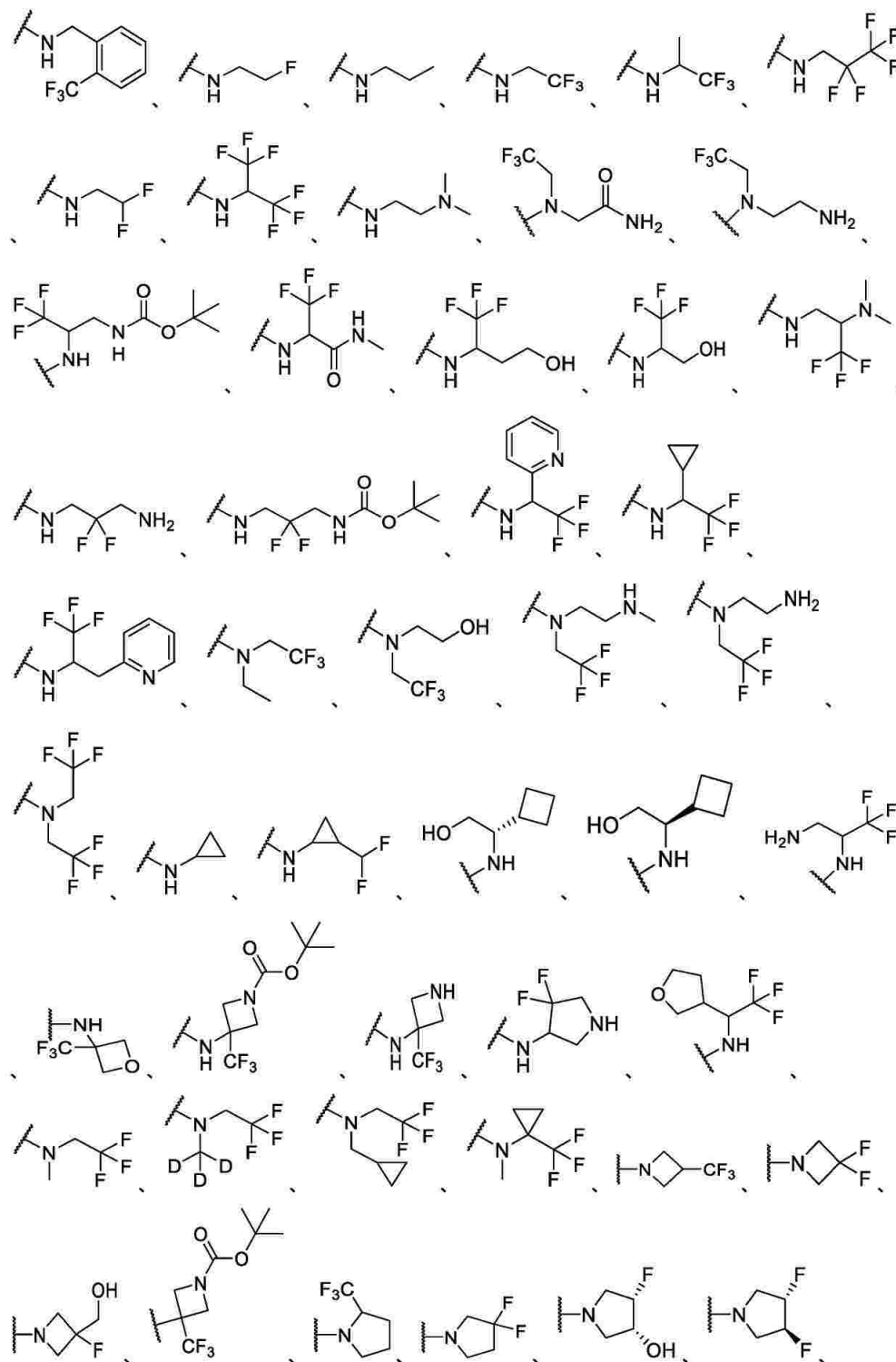
ある実施態様において、式（I）または（I-a）の化合物または塩について、

【化130】



は、

【化131】



10

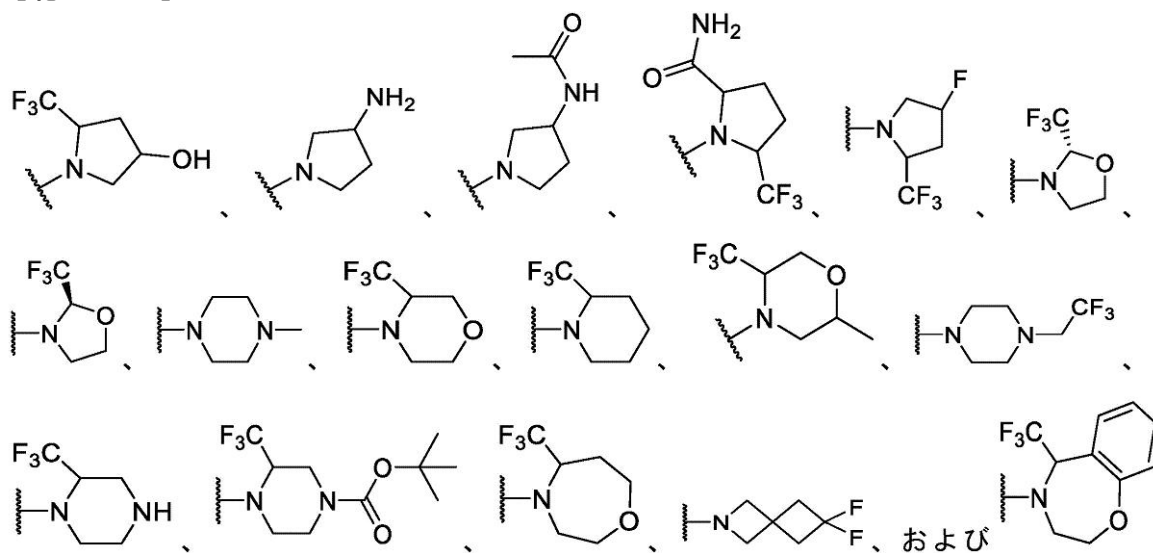
20

30

40

50

【化 1 3 2】

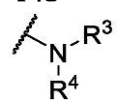


から選択される。

【 0 1 4 7 】

ある実施態様において、式 (I) または (I - a) の化合物または塩について、

【化 1 3 3】



は、

10

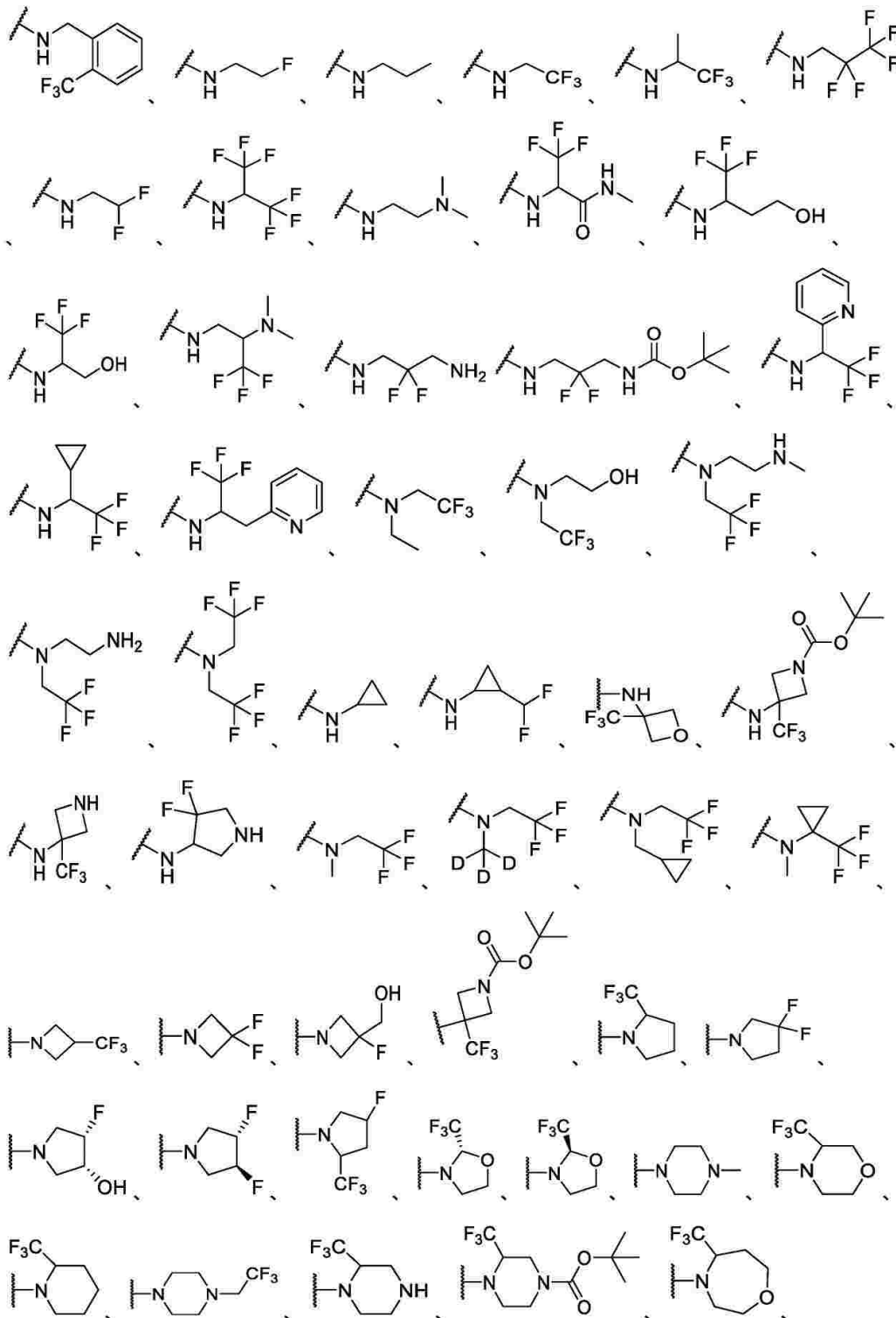
20

30

40

50

【化 1 3 4】



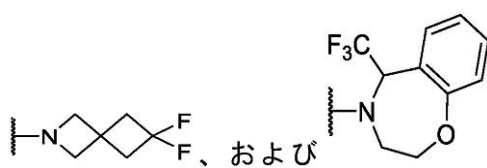
10

20

30

40

【化 1 3 5】



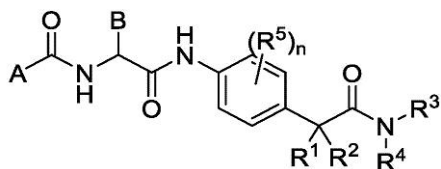
から選択される。

【0 1 4 8】

別の態様において、本開示は、式 (I I) :

50

【化 1 3 6】



(I I) ;

[式中、

A、B、R¹、R²、R³、R⁴、およびnは、式(I)または式(I-a)で定義されたとおりであり、ならびに

R⁵は、

ハロゲン、-OR¹⁷、-SR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)N(R¹⁷)₂、-C(O)N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)C(O)R¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷)、-S(O)R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-S(O)₂N(R¹⁷)₂、-NO₂、および-CN；

C₁₋₆アルキルおよびC₂₋₆アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、-OR¹⁷、-SR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-C(O)R¹⁷、-S(=O)(=NR¹⁷)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)N(R¹⁷)₂、-C(O)N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)C(O)R¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷)、-S(O)R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-S(O)₂N(R¹⁷)₂、-NO₂、=O、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₁₋₆アルキルおよびC₂₋₆アルケニル；ならびに

C₃₋₁₀炭素環および3~10員ヘテロ環であって、ハロゲン、-OR^{17B}、-SR^{17B}、-N(R^{17B})₂、-C(O)R^{17B}、-C(O)OR^{17B}、-OC(O)R^{17B}、-OC(O)N(R^{17B})₂、-C(O)N(R^{17B})₂、-N(R^{17B})C(O)R^{17B}、-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}、-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})₂、-N(R^{17B})S(O)₂(R^{17B})、-S(O)R^{17B}、-S(O)₂R^{17B}、-S(O)₂N(R^{17B})₂、-NO₂、=O、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₃₋₁₀炭素環および3~10員ヘテロ環から選択される]

の構造によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0149】

ある実施態様において、式(I I)の化合物または塩について、R⁵は、

ハロゲン、-OR¹⁷、-SR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-OC(O)N(R¹⁷)₂、-C(O)N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)C(O)R¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷)、-S(O)R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-S(O)₂N(R¹⁷)₂、-NO₂、および-CN；ならびに

C₃₋₁₀炭素環および3~10員ヘテロ環であって、ハロゲン、-OR^{17B}、-SR^{17B}、-N(R^{17B})₂、-C(O)R^{17B}、-C(O)OR^{17B}、-OC(O)R^{17B}、-OC(O)N(R^{17B})₂、-C(O)N(R^{17B})₂、-N(R^{17B})C(O)R^{17B}、-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}、-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})₂、-N(R^{17B})S(O)₂(R^{17B})、-S(O)R^{17B}、-S(O)₂R^{17B}、-S(O)₂N(R^{17B})₂、-NO₂、=O、および-CNから独立して選択される1個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、C₃₋₁₀炭素環および3~10員ヘテロ環

から選択される。

【0150】

ある実施態様において、式 (II) の化合物または塩について、 R^5 は、

C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルであって、これらの各々が、ハロゲン、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-S(=O)(=NR^{17})R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-OC(O)R^{17}$ 、 $-OC(O)N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$ 、 $-S(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{17}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニル；ならびに

C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から選択される。

【0151】

ある実施態様において、式 (II) の化合物または塩について、 R^5 は、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、 C_{3-10} 炭素環および 3～10 員ヘテロ環から選択される。

【0152】

ある実施態様において、 R^5 は、3～10 員ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい 3～10 員ヘテロ環である。ある実施態様において、 R^5 は、3～10 員飽和ヘテロ環であって、ハロゲン、 $-OR^{17B}$ 、 $-SR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)R^{17B}$ 、 $-C(O)OR^{17B}$ 、 $-OC(O)R^{17B}$ 、 $-OC(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})C(O)R^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)OR^{17B}$ 、 $-N(R^{17B})C(O)N(R^{17B})_2$ 、 $-N(R^{17B})S(O)_2(R^{17B})$ 、 $-S(O)R^{17B}$ 、 $-S(O)_2R^{17B}$ 、 $-S(O)_2N(R^{17B})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、および $-CN$ から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基で適宜置換されていてもよい、3～10 員飽和ヘテロ環である。ある実施態様において、 R^5 は、

10

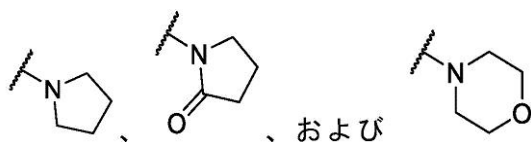
20

30

40

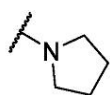
50

【化 1 3 7】



から選択される。ある実施態様において、 R^5 は、

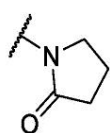
【化 1 3 8】



10

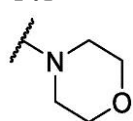
である。ある実施態様において、 R^5 は、

【化 1 3 9】



である。ある実施態様において、 R^5 は、

【化 1 4 0】



20

である。

【0 1 5 3】

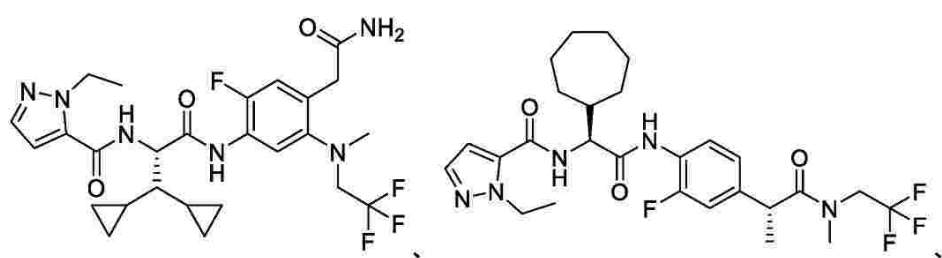
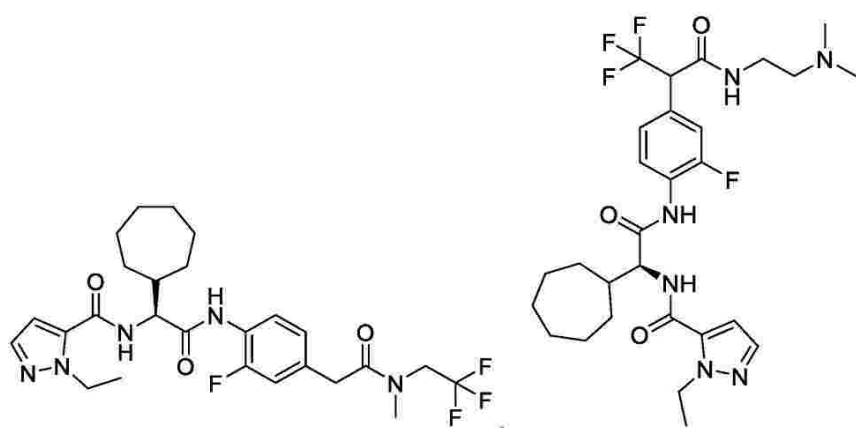
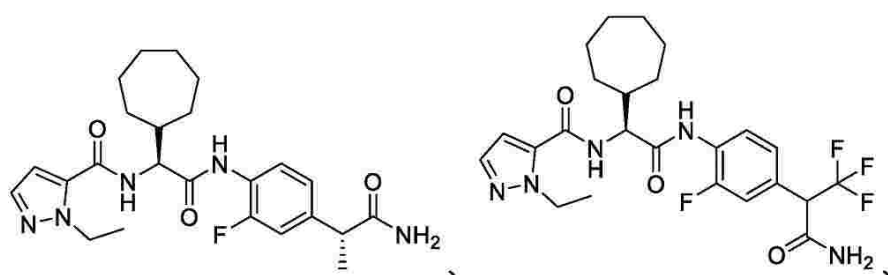
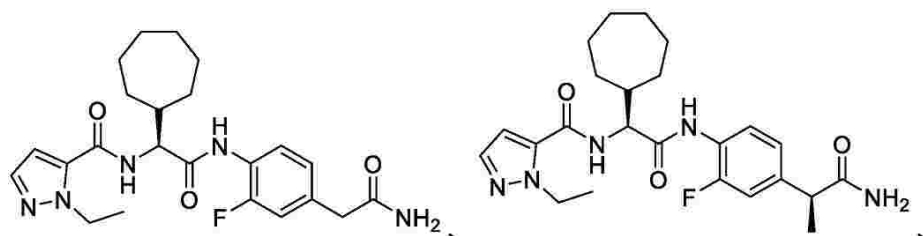
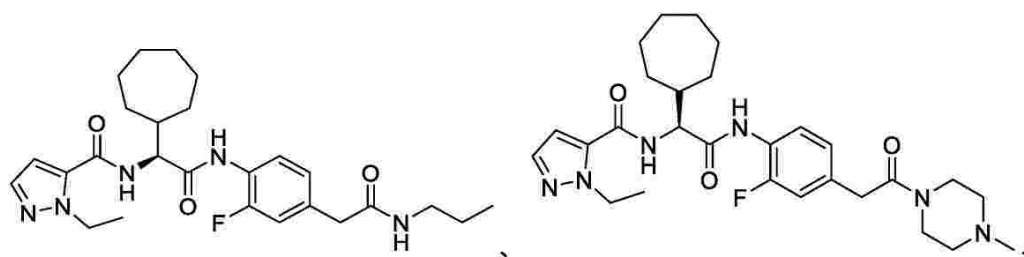
ある態様において、式 (I)、(I-a)、または (II) の化合物または塩は、

30

40

50

【化 1 4 1】



10

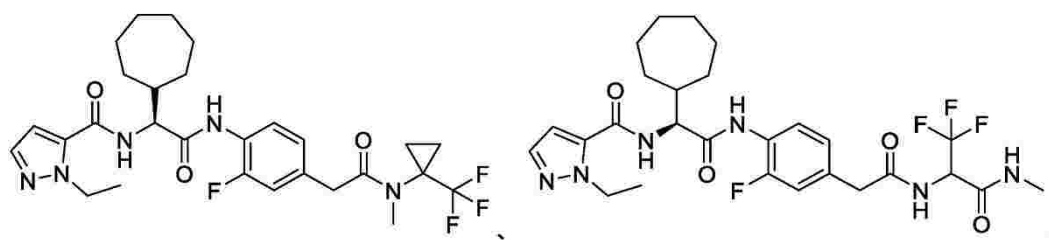
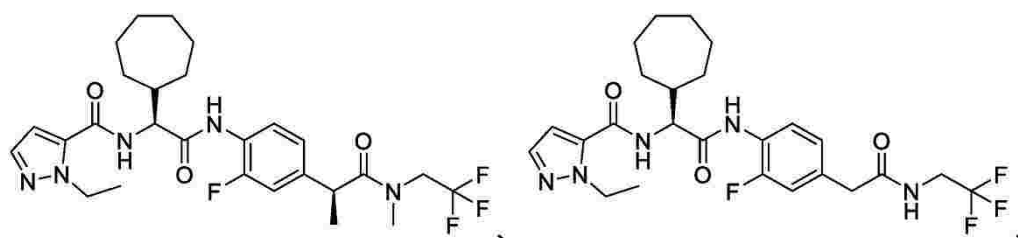
20

30

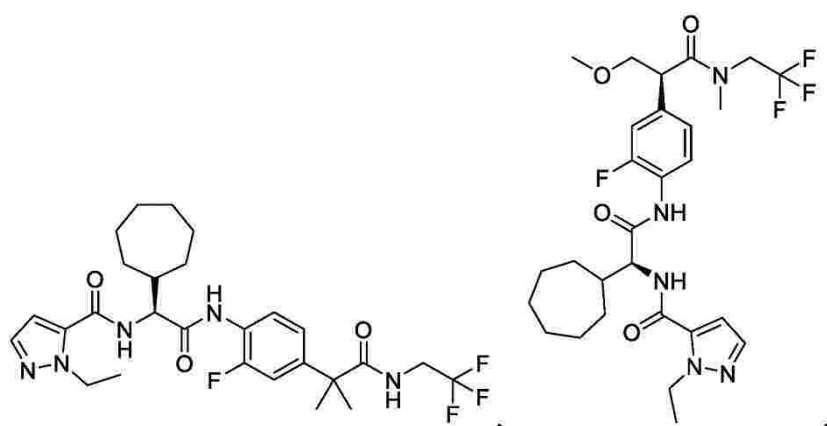
40

50

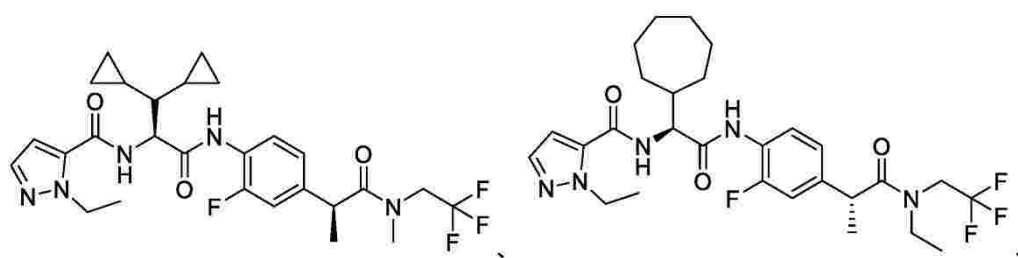
【化 1 4 2】



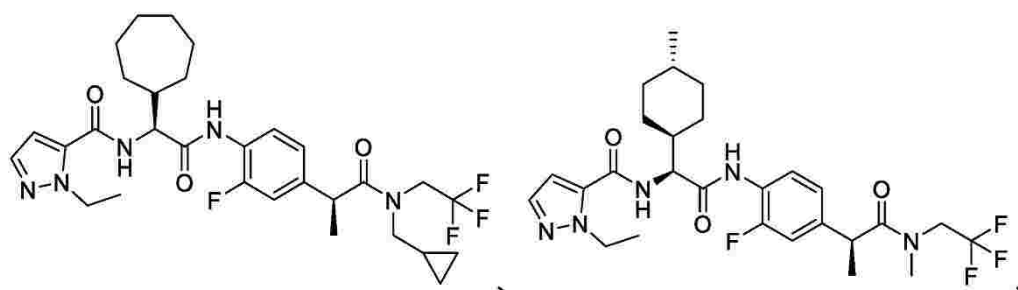
10



20



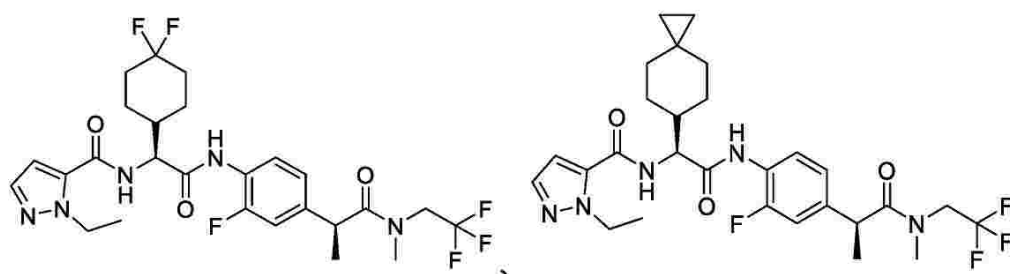
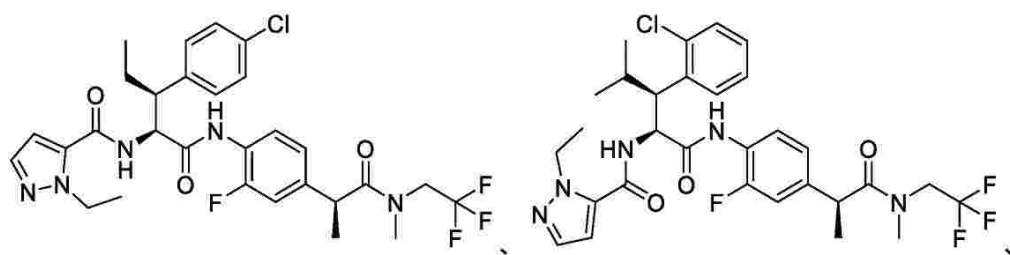
30



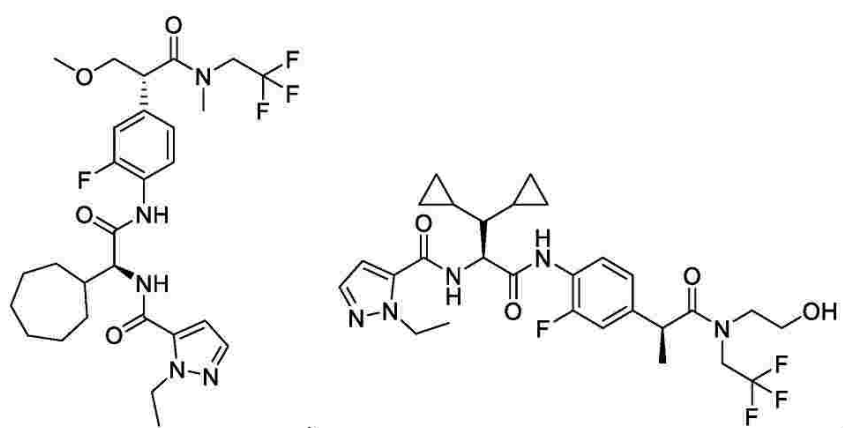
40

50

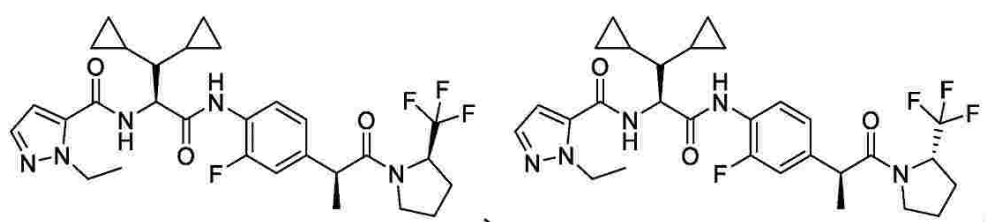
【化 1 4 3】



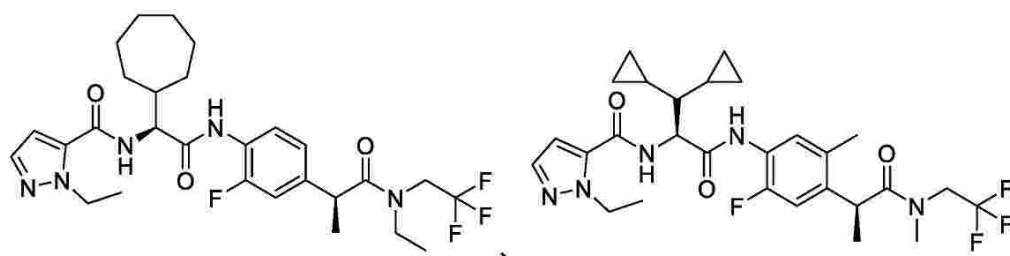
10



20



30



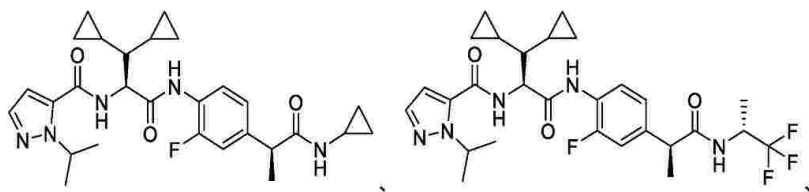
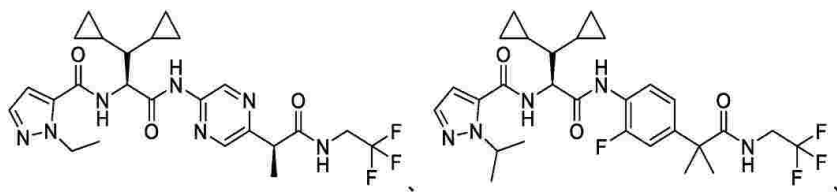
40

50

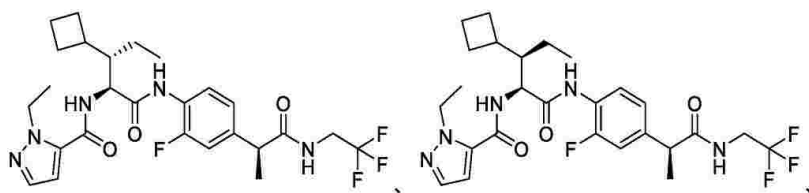
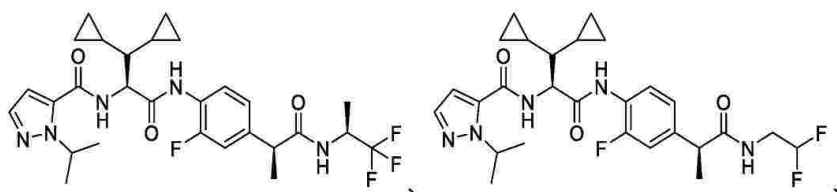
10



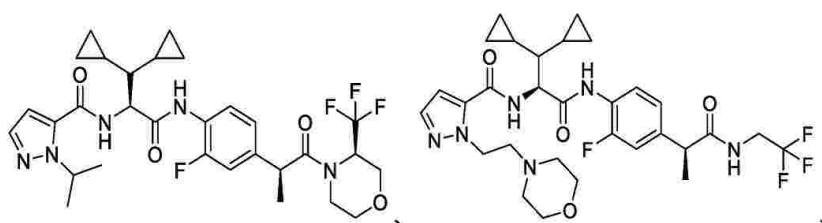
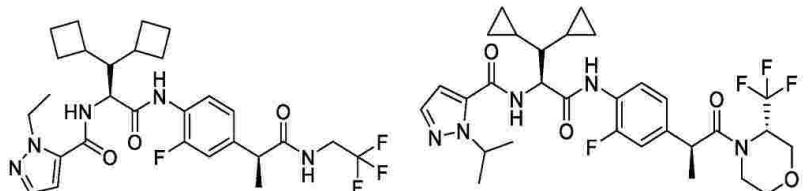
【化 1 4 5】



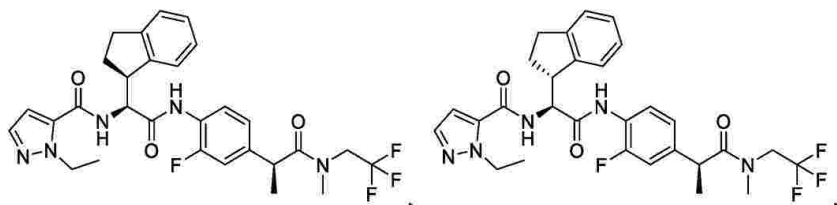
10



20



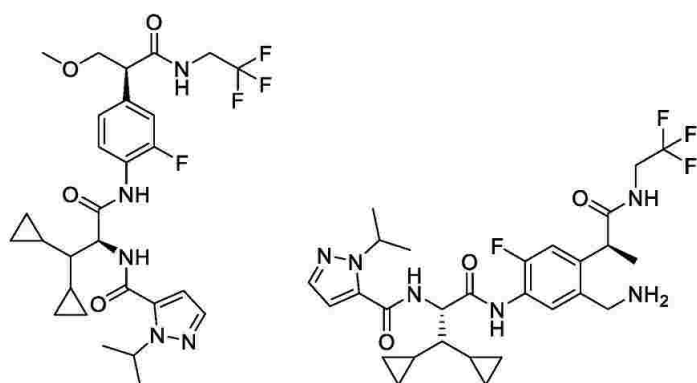
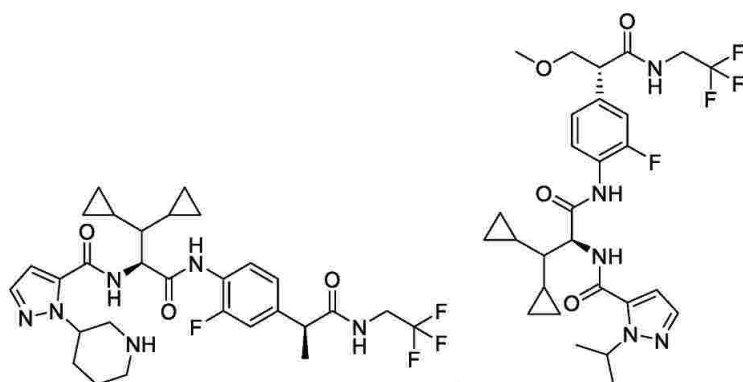
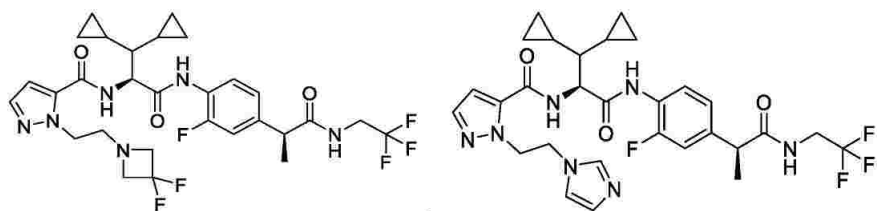
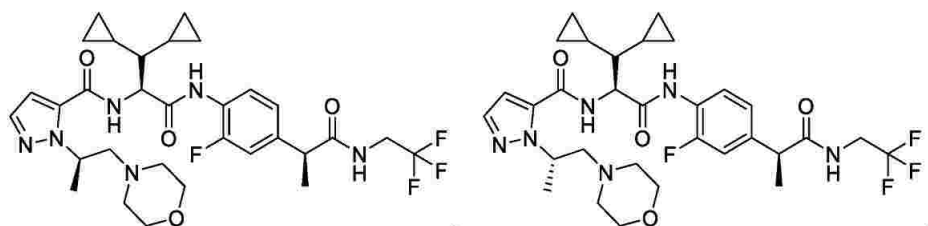
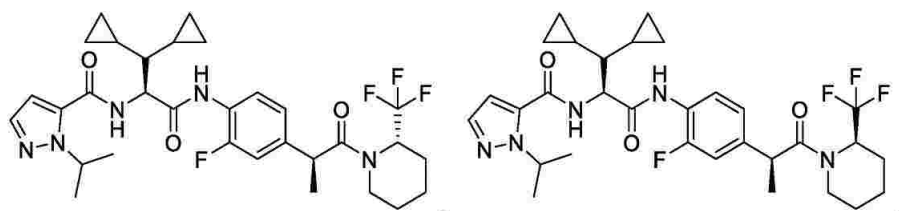
30



40

50

【化 1 4 6】



10

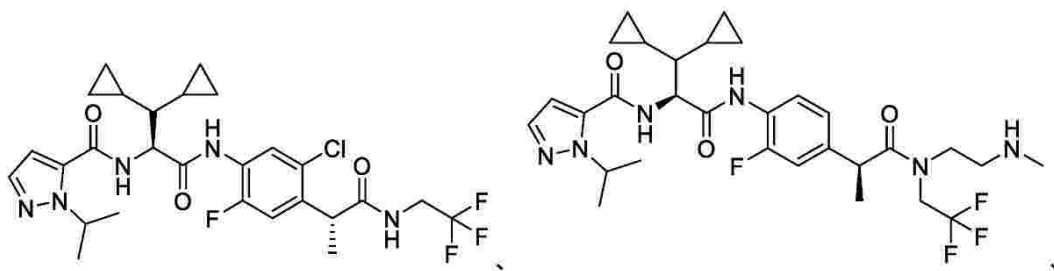
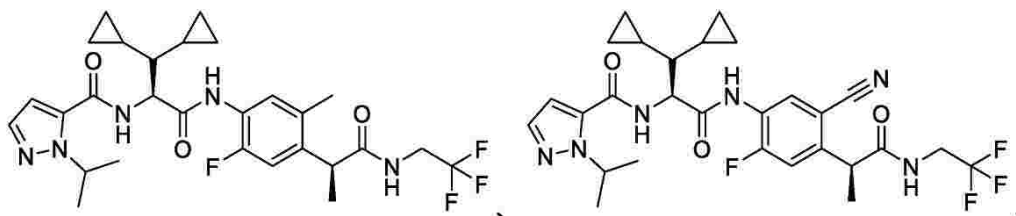
20

30

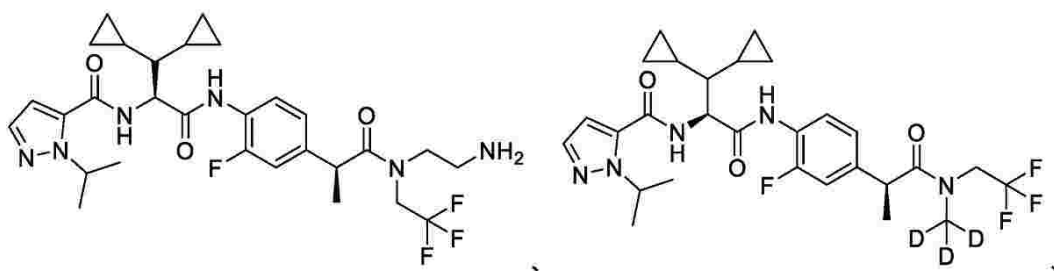
40

50

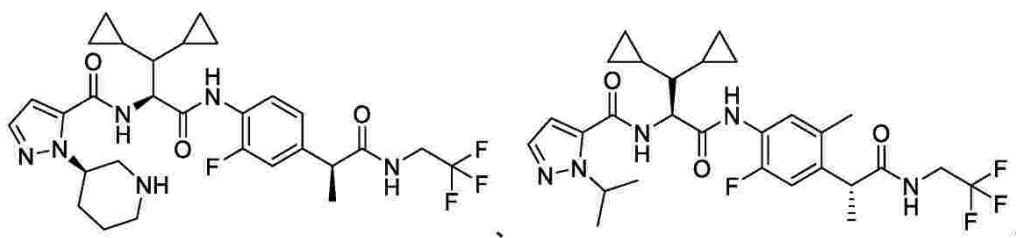
【化 1 4 7】



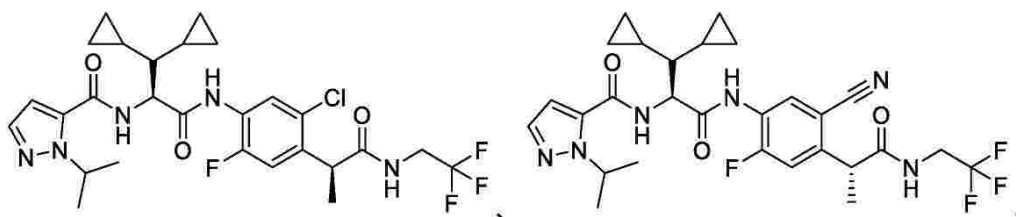
10



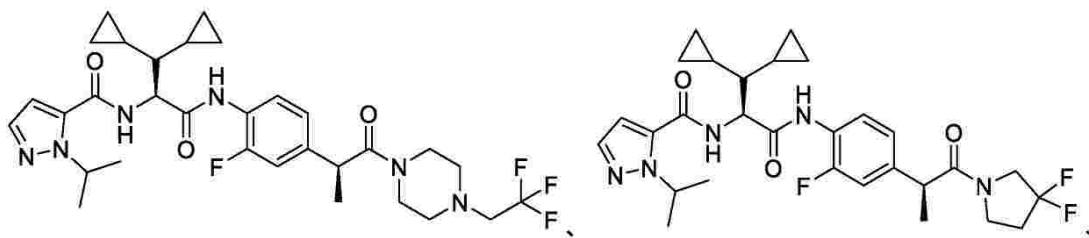
20



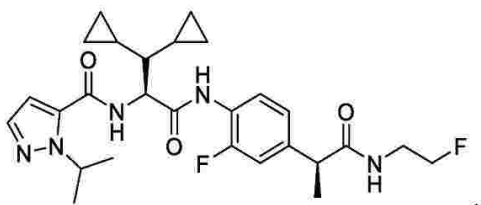
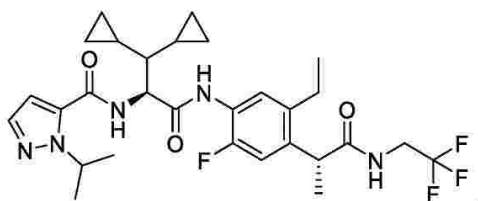
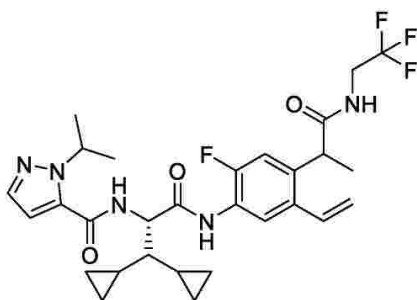
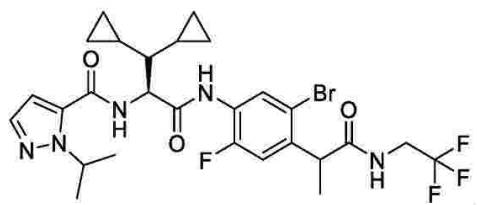
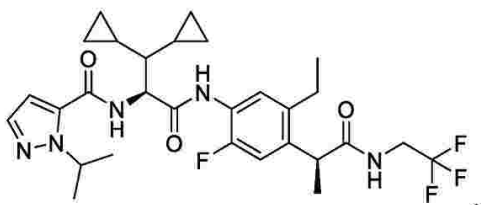
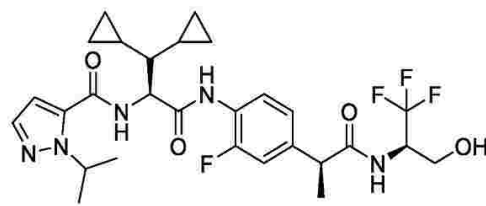
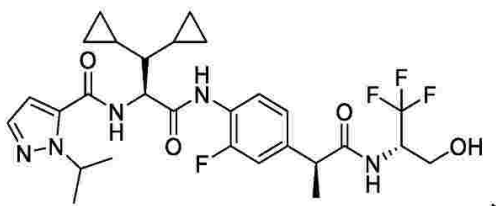
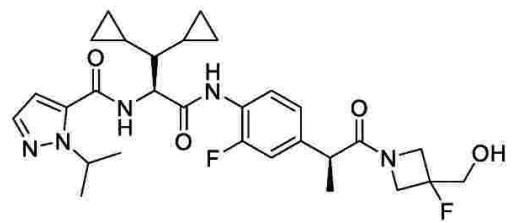
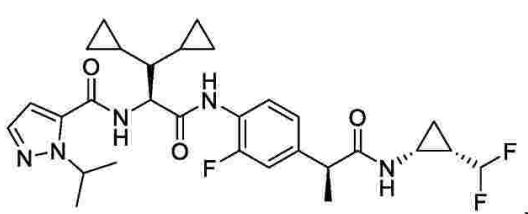
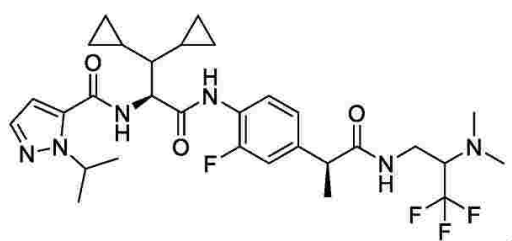
30



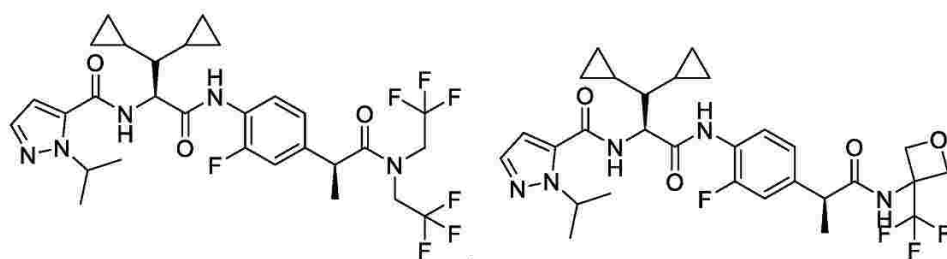
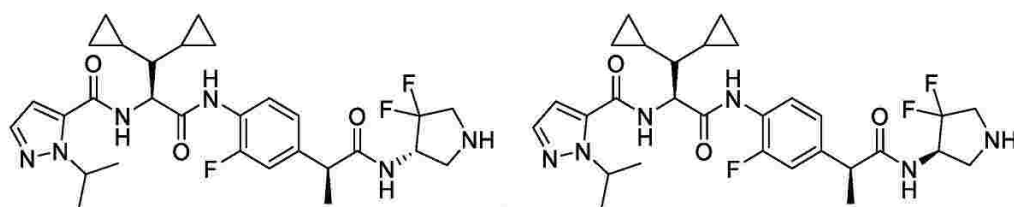
40



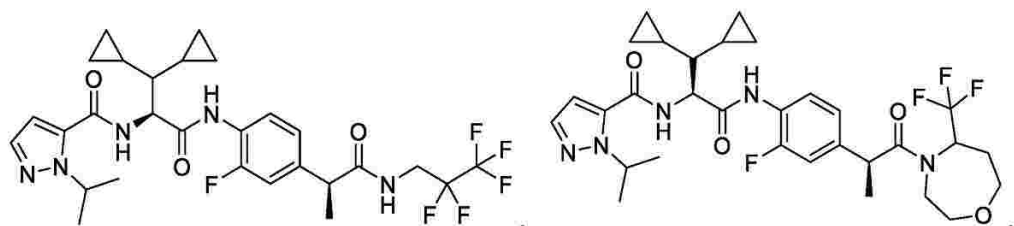
50

CC1=CN2C(=O)NC(C2=N1)C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N3CC[C@H](F)[C@H]3O)C4=CC=C(C=C4)F

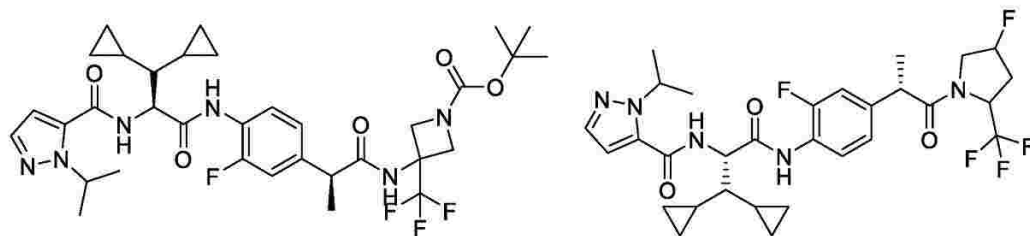
【化 150】



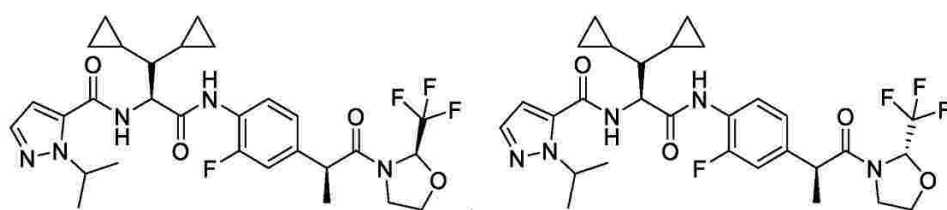
10



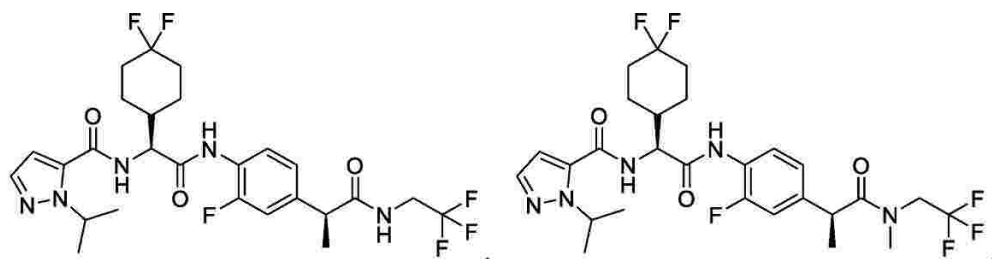
20



30

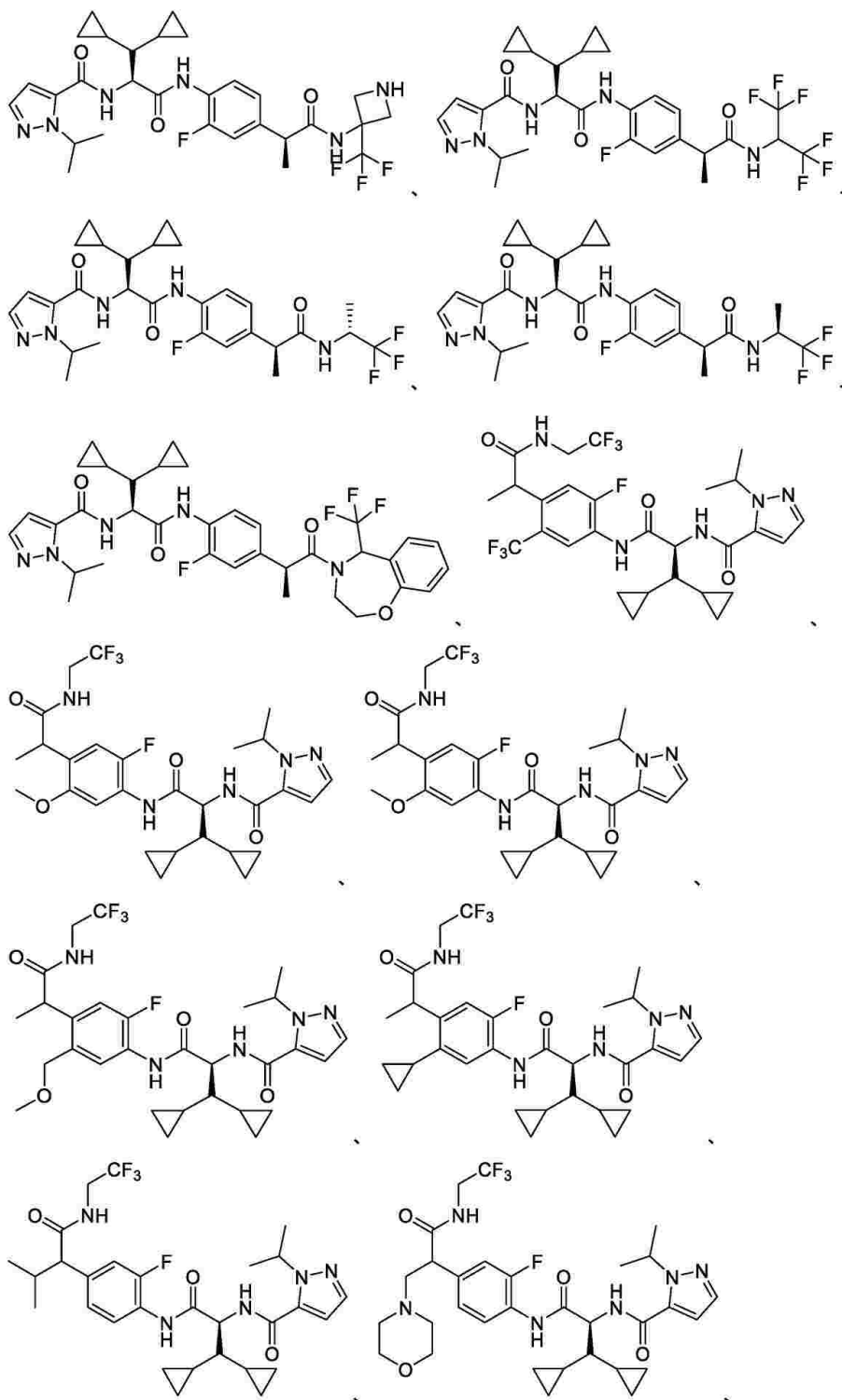


40



50

【化 1 5 1】



10

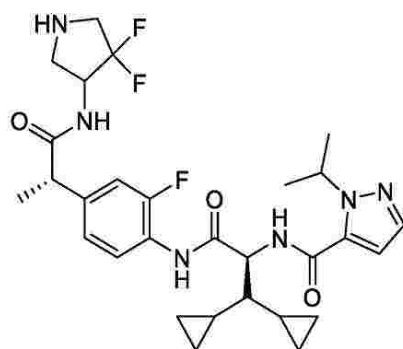
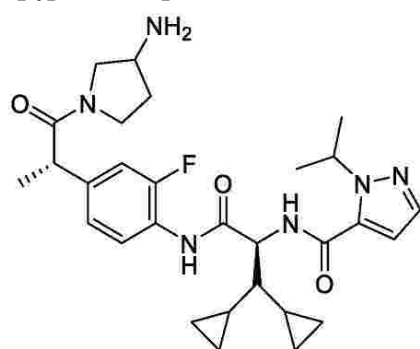
20

30

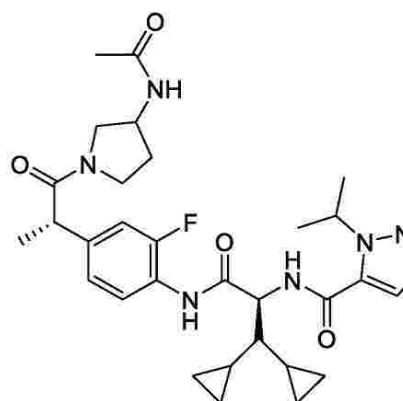
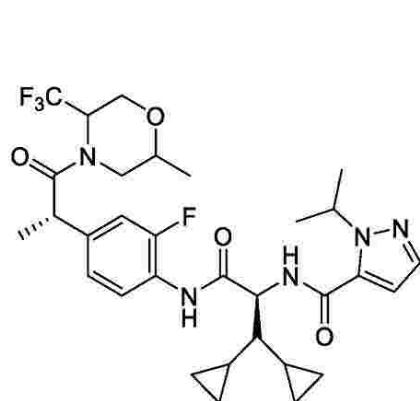
40

50

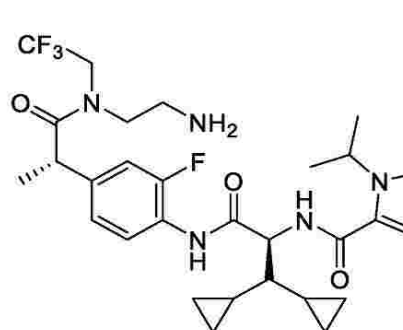
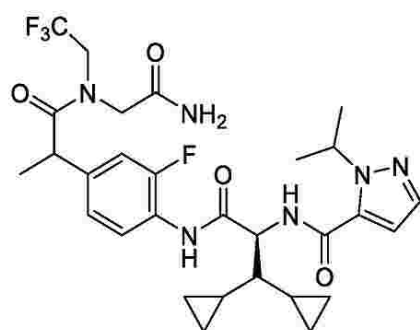
【化 1 5 2】



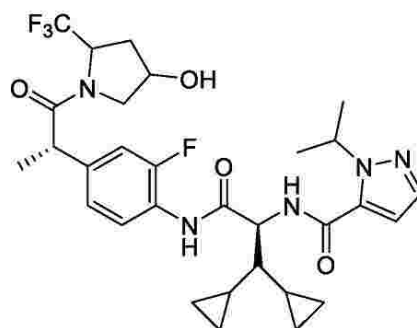
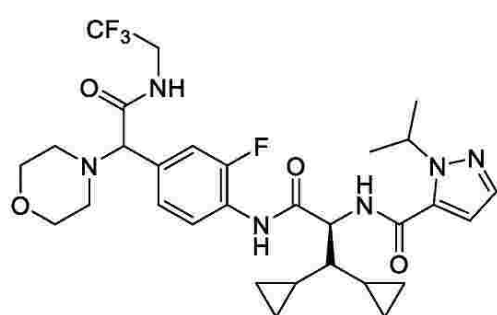
10



20



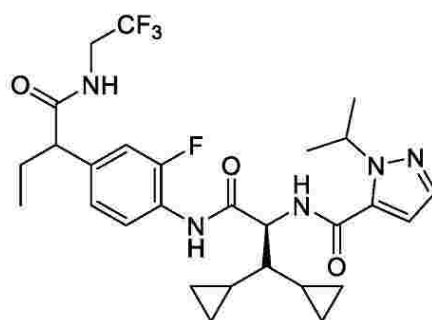
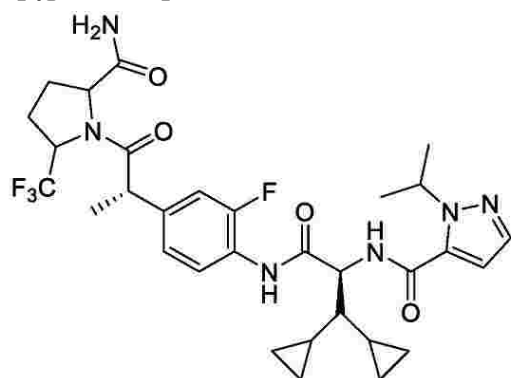
30



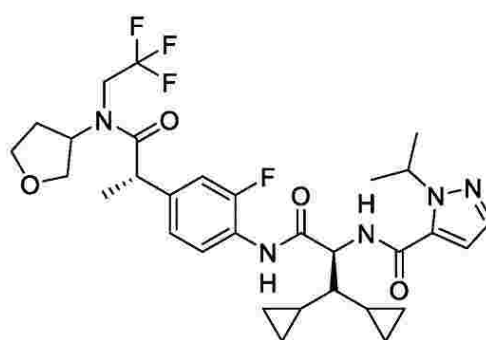
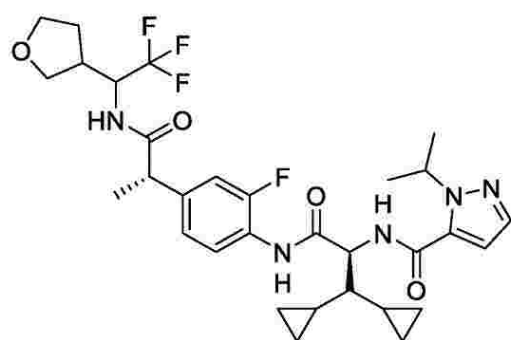
40

50

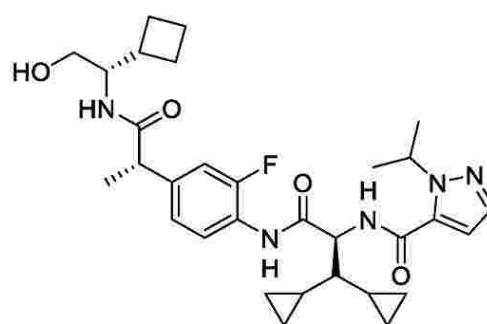
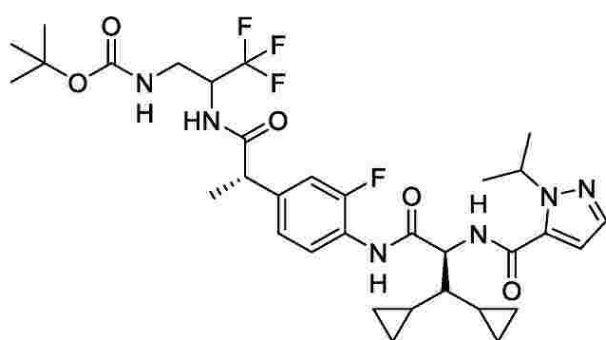
【化 1 5 3】



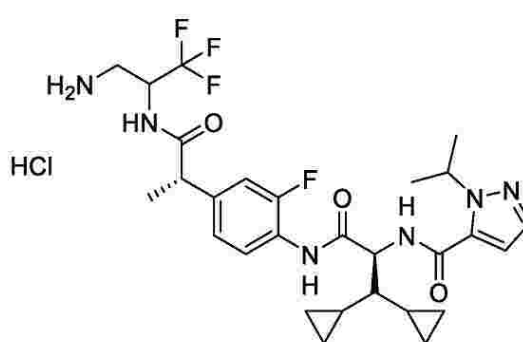
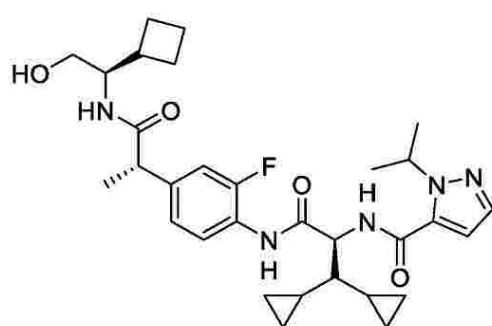
10



20



30

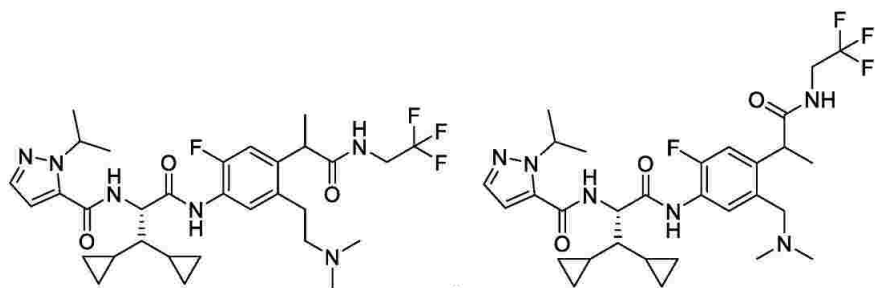


HCl

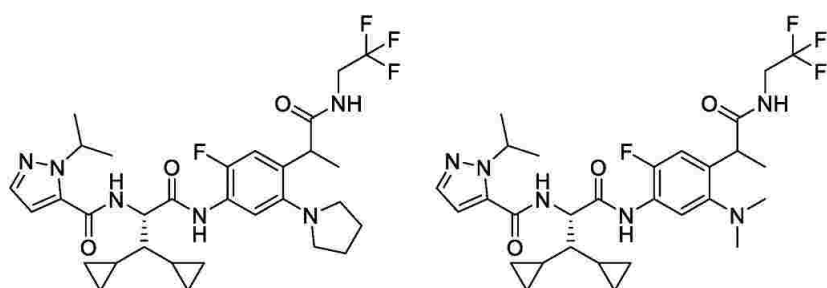
40

50

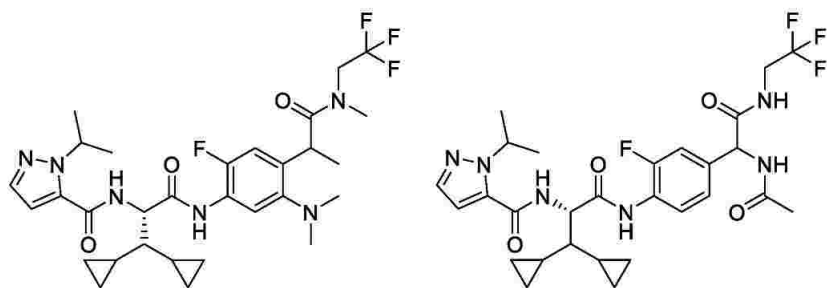
【化 1 5 4】



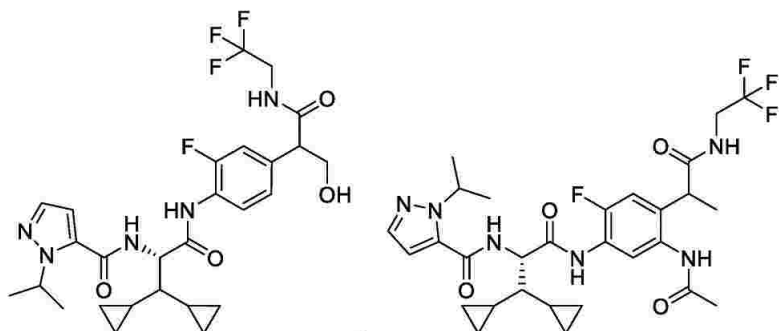
10



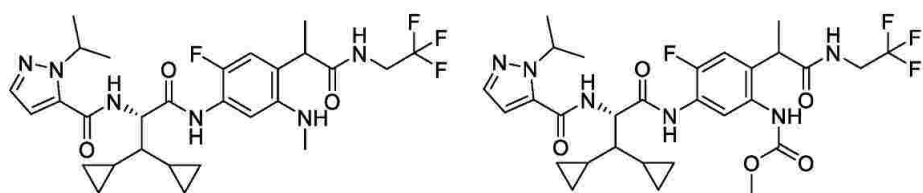
20



30

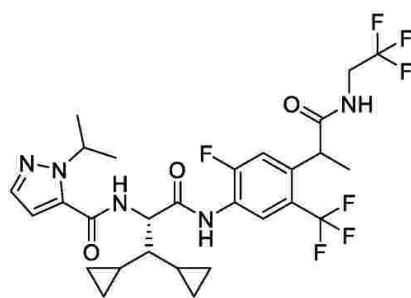
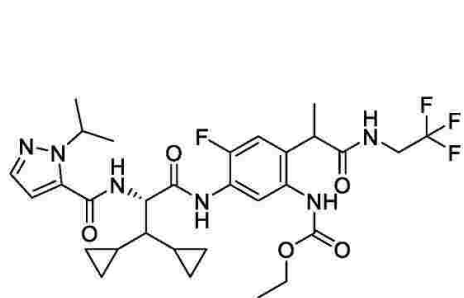


40

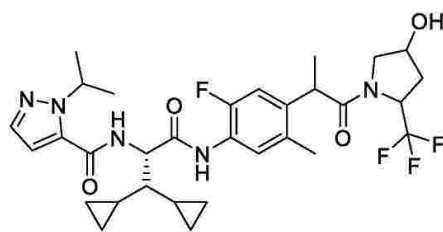
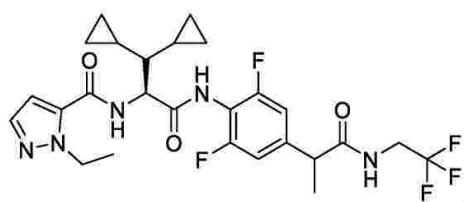


50

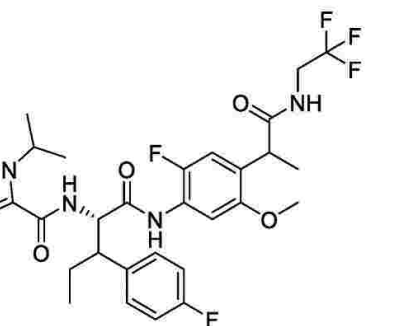
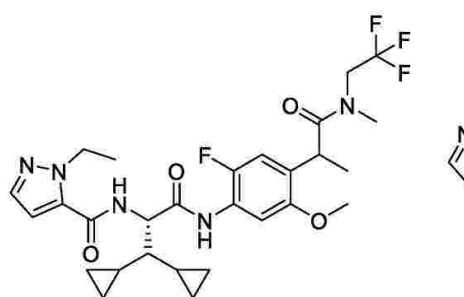
【化 1 5 5】



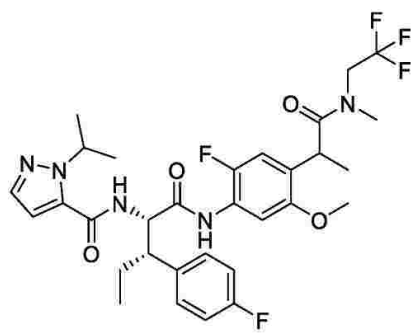
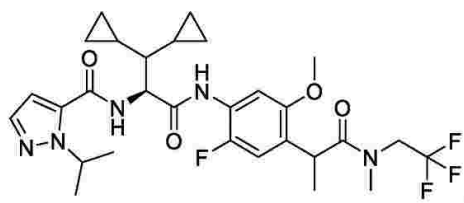
10



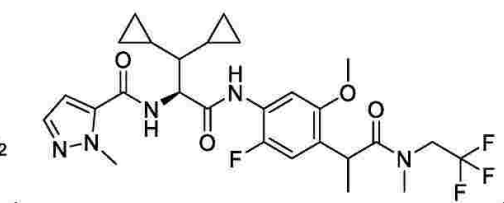
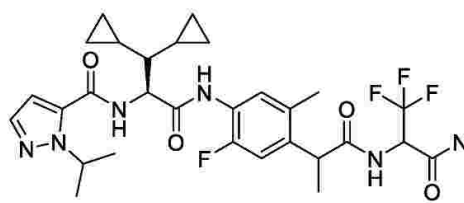
20



30

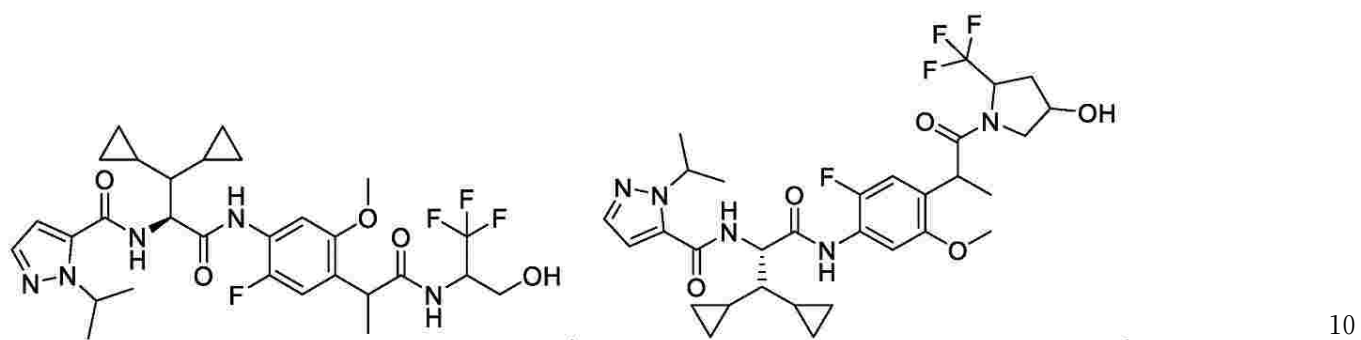


40

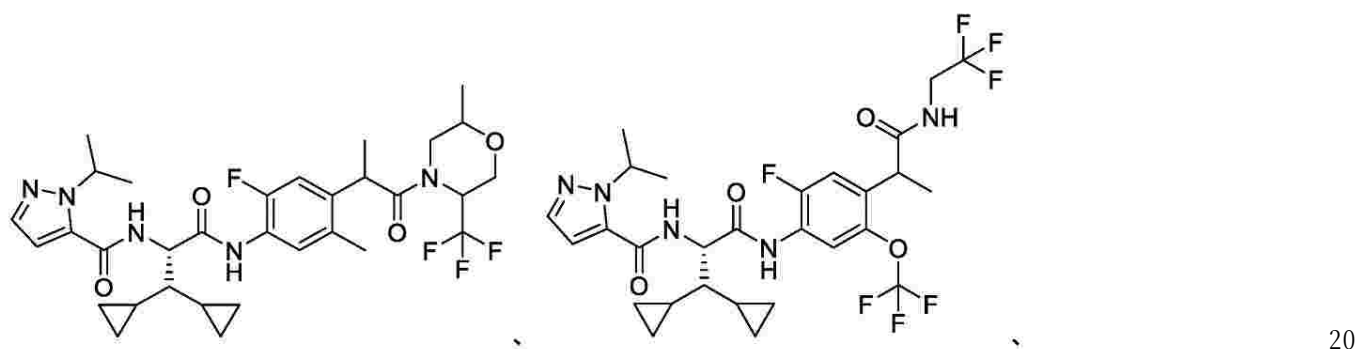


50

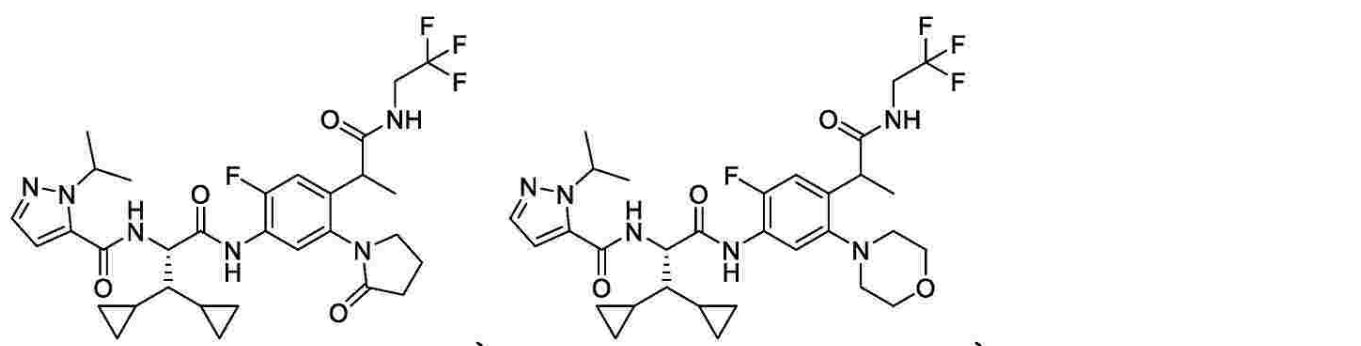
【化 1 5 6】



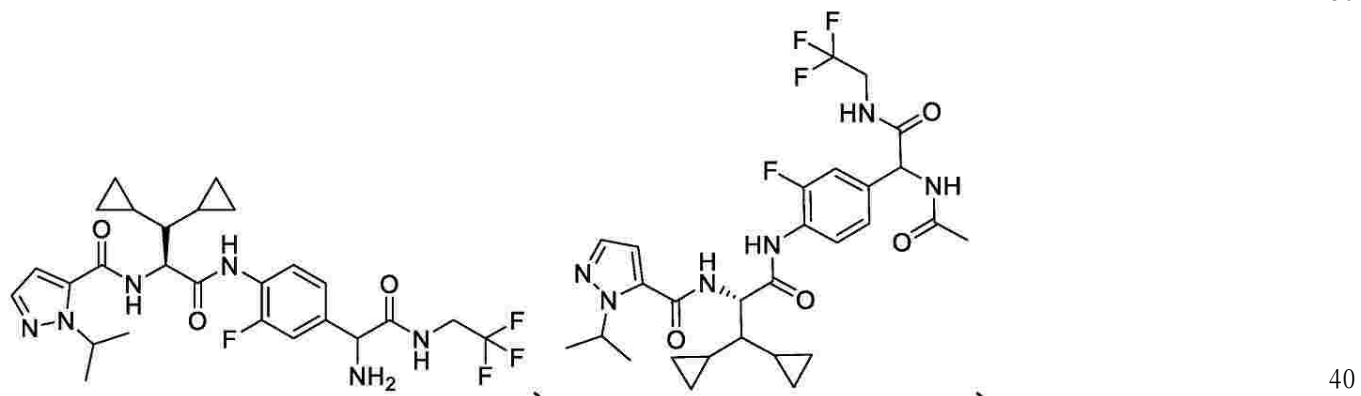
10



20



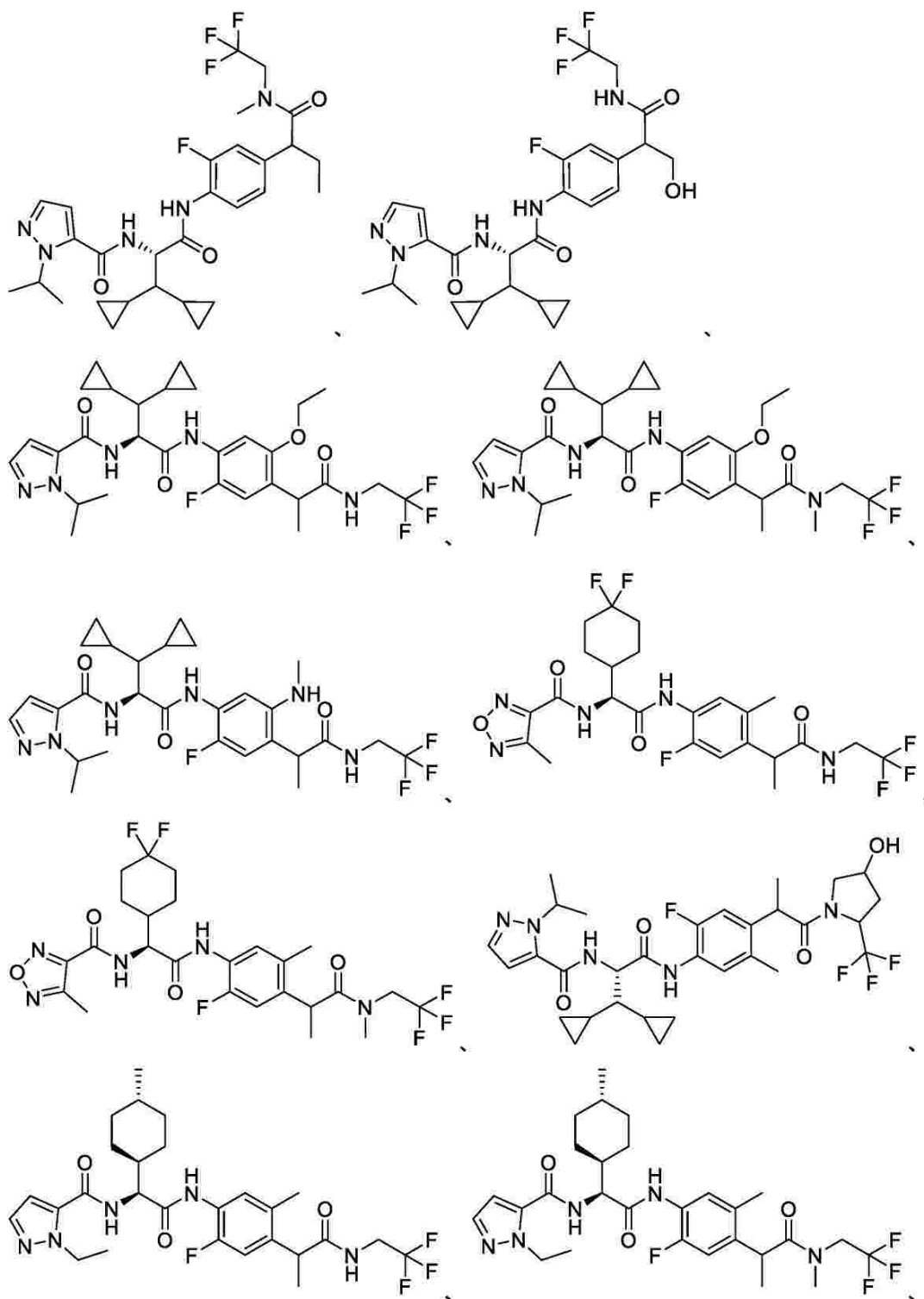
30



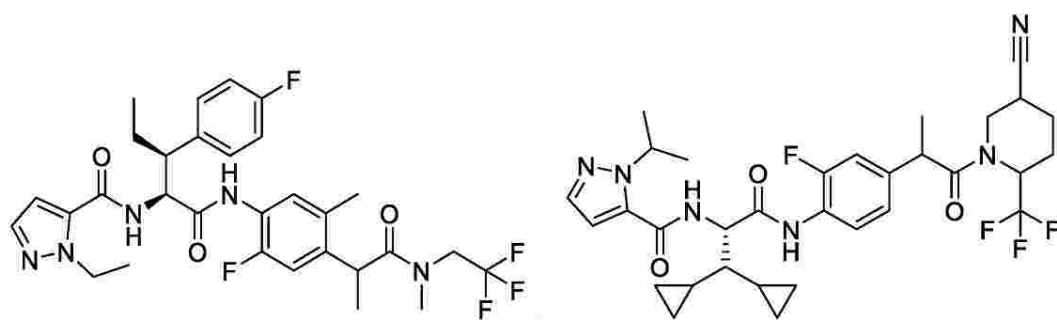
40

50

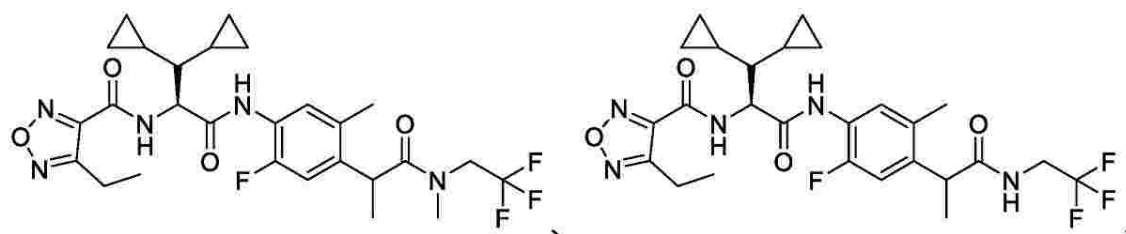
【化 1 5 7】



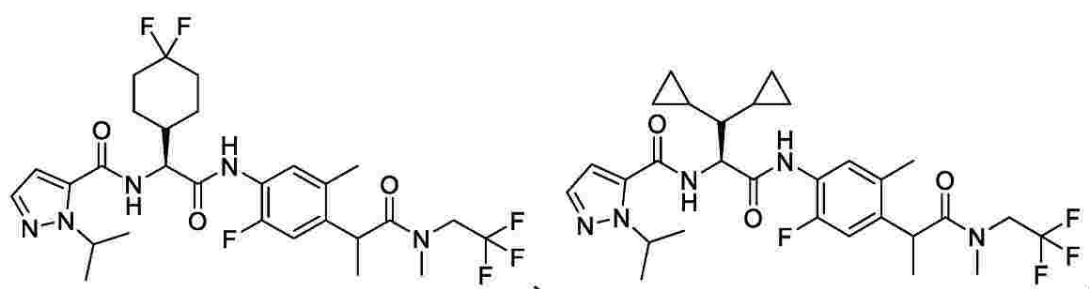
【化 1 5 8】



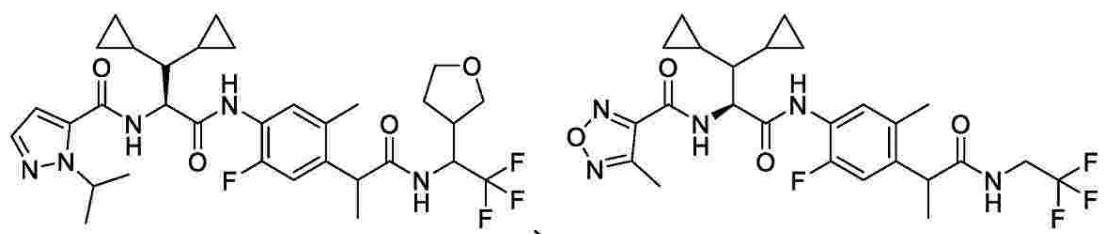
10



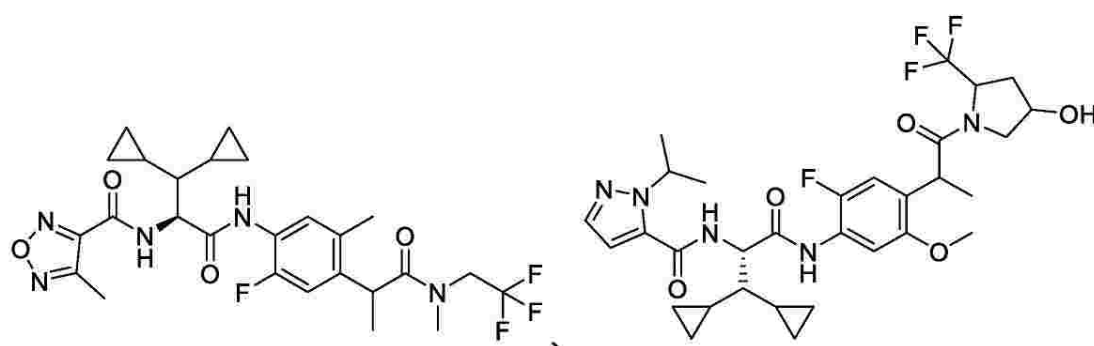
20



30

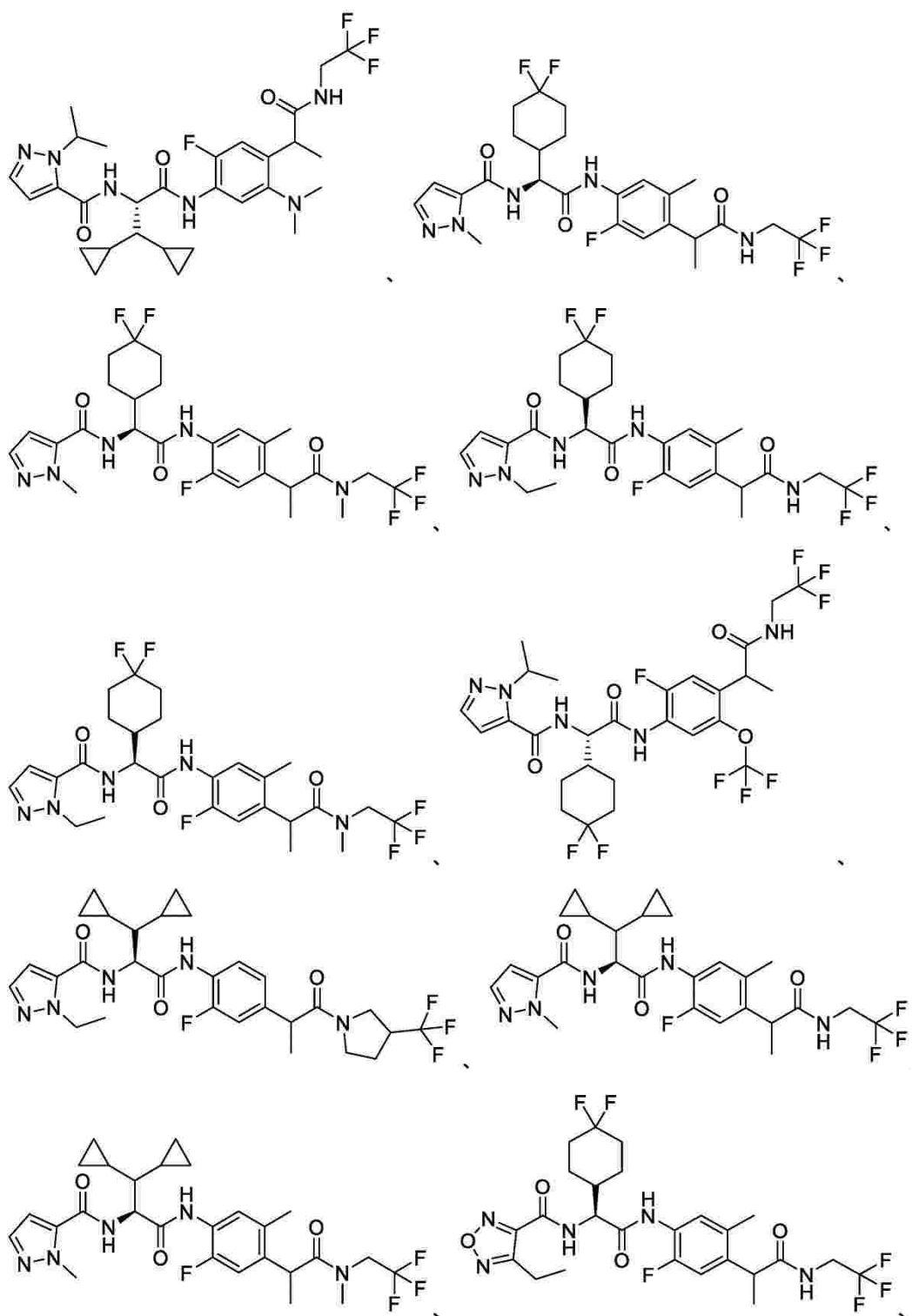


40



50

【化 1 5 9】



10

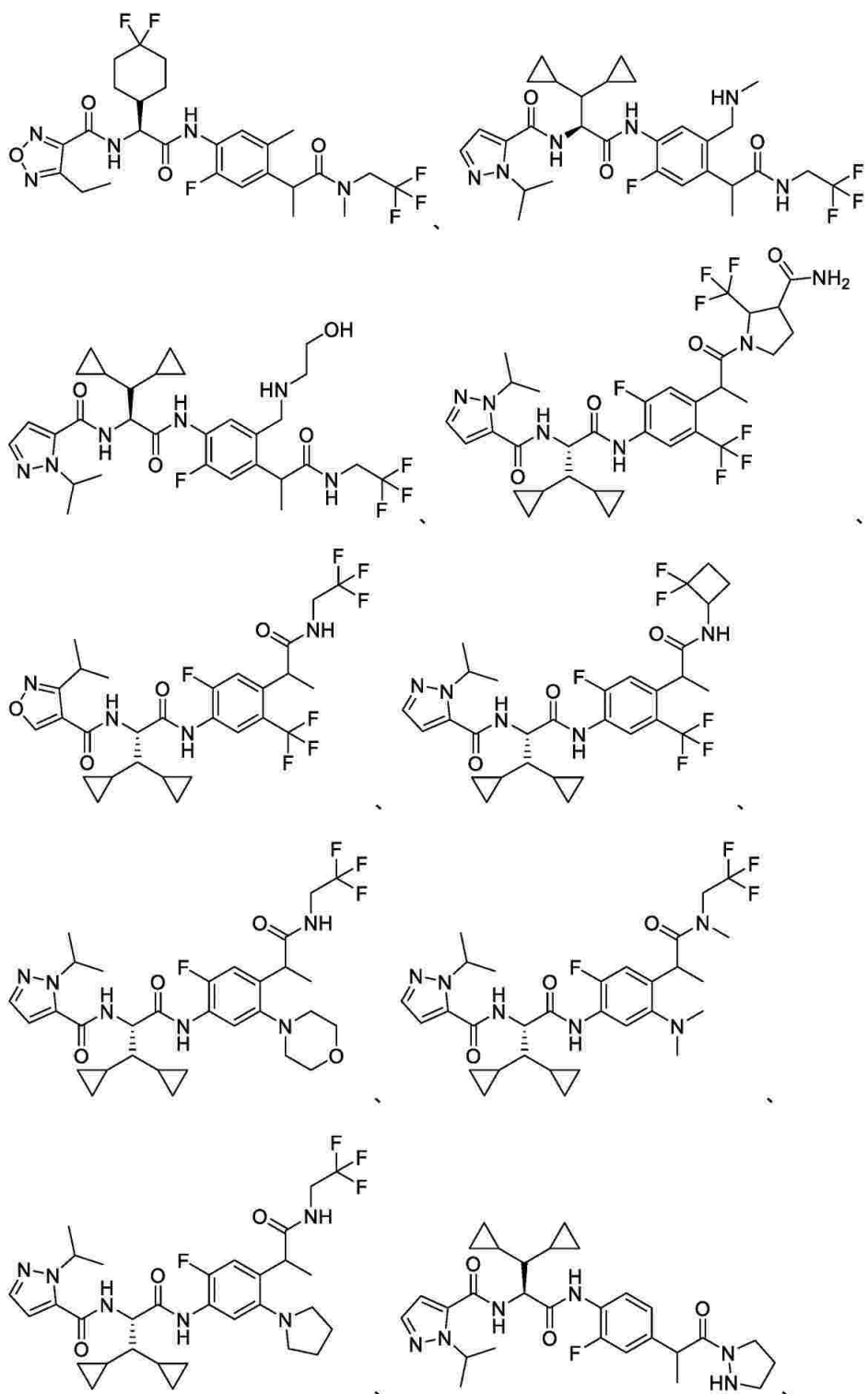
20

30

40

50

【化 160】



10

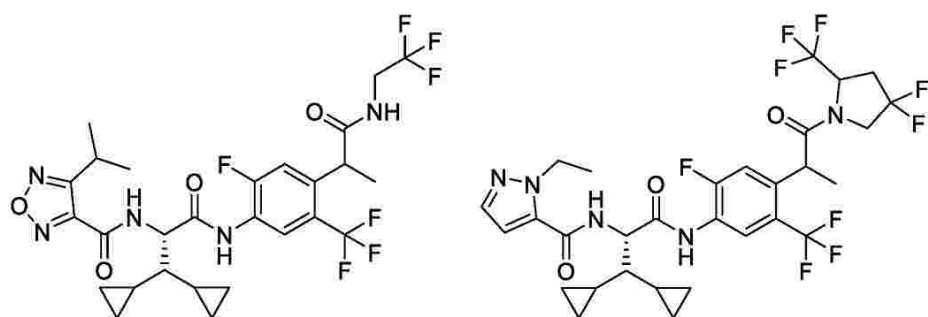
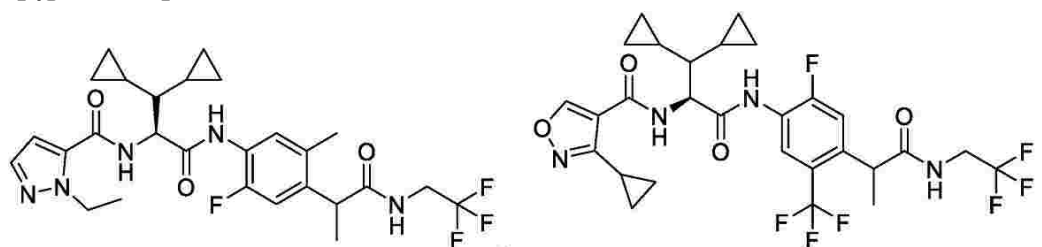
20

30

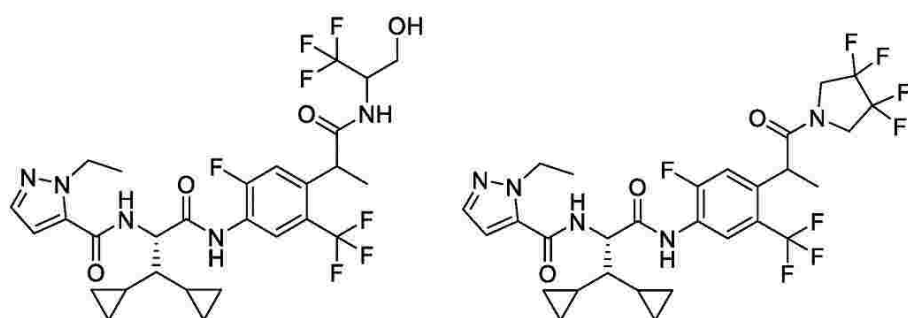
40

50

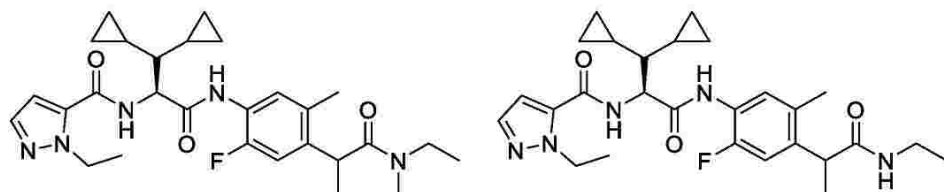
【化 1 6 1】



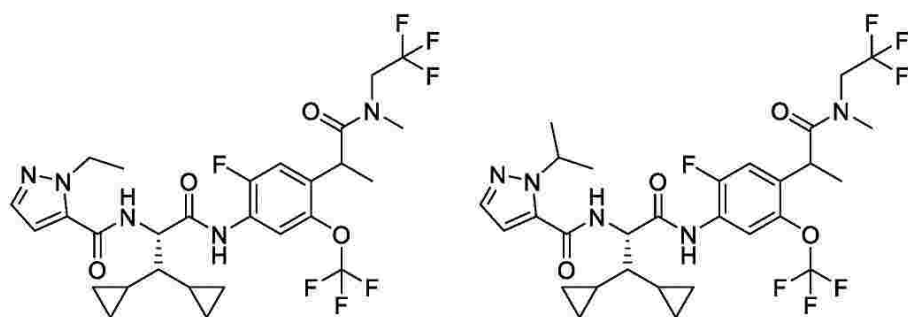
10



20



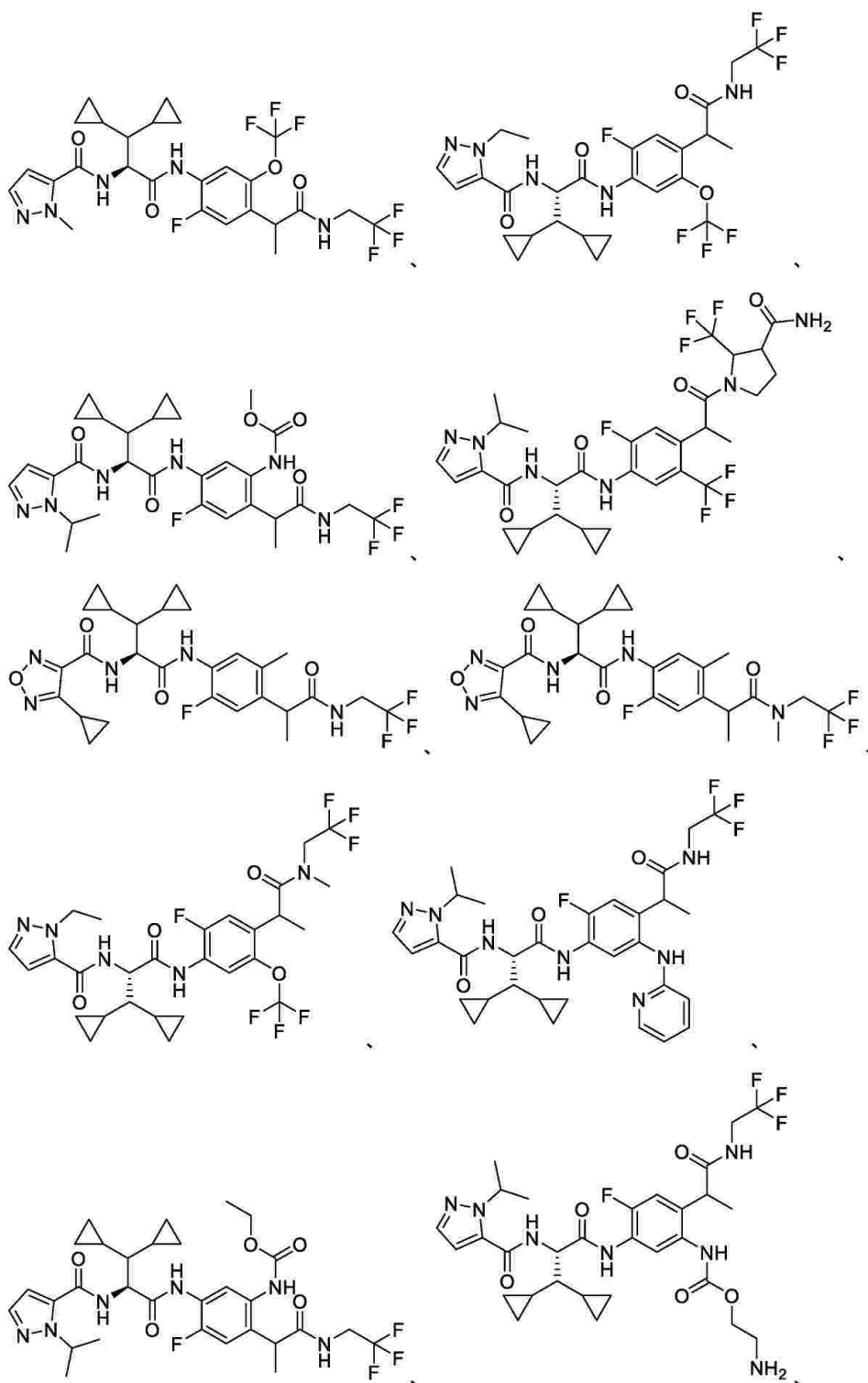
30



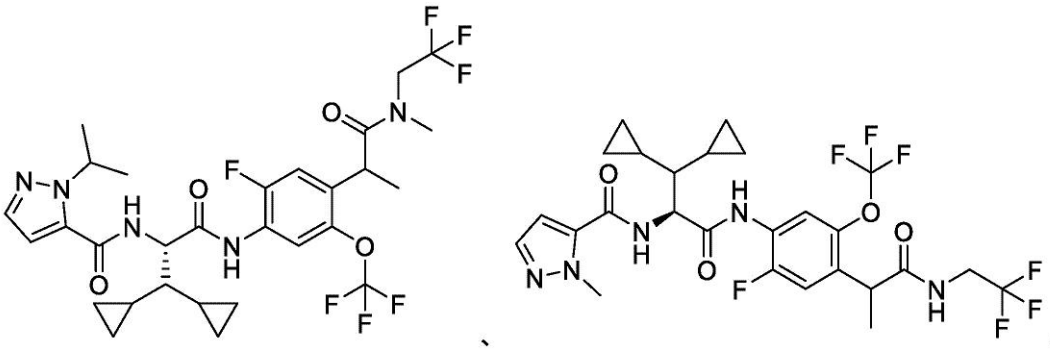
40

50

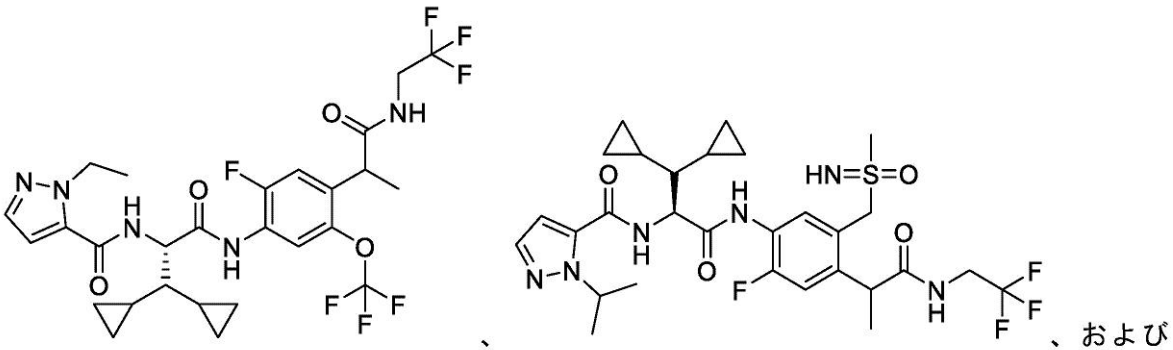
【化 1 6 2】



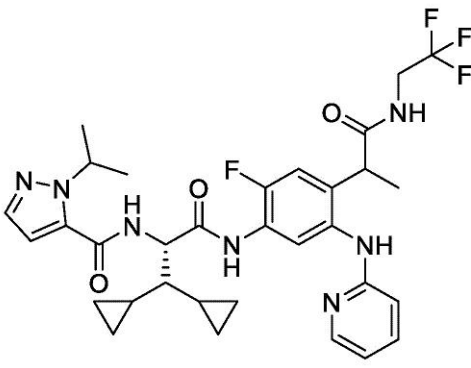
【化 1 6 3】



10



20



30

またはこれらのいずれか 1 個の塩から選択される。

【0 1 5 4】

本発明の好ましい実施態様は、本明細書で示され、記載される一方で、このような実施態様が一例としてのみ供されていることは当業者に明らかである。多くのバリエーション、変更、および置換は、本発明を逸脱することなく当業者によって行われる。本明細書に記載の発明の実施態様に対する様々な代替品が本発明の実施時に用いられうるということが理解されるべきである。下記の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定義し、これらの請求項の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物が網羅されることが意図される。

【0 1 5 5】

炭素－炭素二重結合または炭素－窒素二重結合を有する化合物は、Z－またはE－型（あるいはシスまたはトランス型）で存在しうる。さらに、ある化合物は、様々な互変異性体で存在しうる。特に特定されていない限り、式（I）、（I－a）、または（II）の化合物または塩は、全てのZ－、E－および互変異性体も含まれることが意図されている。「異性体」は、同一の分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間で配列される様式のみが異なる異性体である。「エナンチオマー」は、相互に重ねることができない鏡像である立体異性体の一対である。一対のエナンチオマーの1：1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「（±）」は、適切な場合において、ラセミ混合物を示すために用いられる。「ジアステレオ異性体」または「ジアステレオマー」は、少なくとも2つの非対称原子を有するが、相互に鏡像ではない立体異性体である。絶対立

40

50

体化学は、カーン・インゴールド・プレローグ R-S 系に従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、R または S によって特定することができる。絶対配置が不明である分割される化合物は、ナトリウム D 線の波長で平面偏光を回転する方向（右旋性または左旋性）に応じて（+）または（-）で示することができる。本明細書に記載の一定の化合物は、1 つまたはそれ以上の不斉中心を含み、それゆえエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じることができる。それらの不斉中心は、絶対立体化学について（R）-または（S）-として定義することができる。本発明の化合物、医薬組成物および方法は、全てのかかる可能性のある立体異性体（ラセミ混合物を含み、純粋な形態も適宜含んでもよい）、ジアステレオマーの混合物および中間体混合物を含むものも意図されている。光学的に活性な（R）-および（S）-異性体は、キラルシントン法またはキラル試薬を用いて調整することができ、または従来技術を用いて分割することができる。化合物の光学的な活性は、キラルクロマトグラフィーおよびポラリメトリーを含むが、これらに限定されないいずれかの適切な方法により解析することができ、1 つの立体異性体の他の異性体に対する優位性の程度を決定することができる。

10

【0156】

式（I）、（I-a）、または（II）についての化合物または塩は、ある場合において、ジアステレオマー、エナンチオマー、または他の立体異性体形態として存在しうる。本明細書で提供される化合物には、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー形態、ならびにそのラセミ体、ジアステレオマーの混合物、および他の混合物を、それらが従来の実験方法により当業者によって調製することができる程度において含まれる。立体異性体の分離は、ジアステレオマーを形成し、再結晶またはクロマトグラフィーによって分離すること、あるいはこれらのいずれかの組み合わせによって行うことができる。（本開示において参照により本明細書に取り込まれる Jean Jacques, Andre Coll et, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, herein incorporated by reference for this disclosure）。立体異性体はまた、立体選択合成によって取得することができる。さらに、2 つのうちの 1 つを豊富に含む 2 つのエナンチオマー混合物は、再結晶化および／またはトリチュレーションにより、主要なエナンチオマーのさらに光学的に豊富な形態を提供するために精製することができる。

20

30

【0157】

ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーが、全ての立体異性体の総重量の少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 98 重量%、または少なくとも約 99 重量%またはそれ以上の割合を占める化合物の 2 つまたはそれ以上のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含んでもよい。実質的に純粋なエナンチオマーの生成方法は、当業者に周知である。例えば、単一の立体異性体、例えば、その立体異性体を実質的に含まないエナンチオマーは、光学的に活性な分割剤を用いるジアステレオマーの形成などの方法を用いて、ラセミ混合物の分割によって取得されてもよい（Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, Mc Graw Hill; Lochmuller (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283-302）。キラル化合物のラセミ混合物は、以下に限定されないが、（1）キラル化合物によるイオン性ジアステレオマー塩の形成、および分別結晶または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに（3）キラル条件下における実質的に純粋または豊富な立体異性体の直接的な分離などのいずれかの適切な方法によって分離し、単離することができる。エナンチオマーを分離するための別の方法は、有機移動相を用いるダイセルキラルカラムおよび溶離液を用いること、例えば、サービスごとの個別支払い方式で Chiral Technologies (www.chiraltech.com) によって行われる。

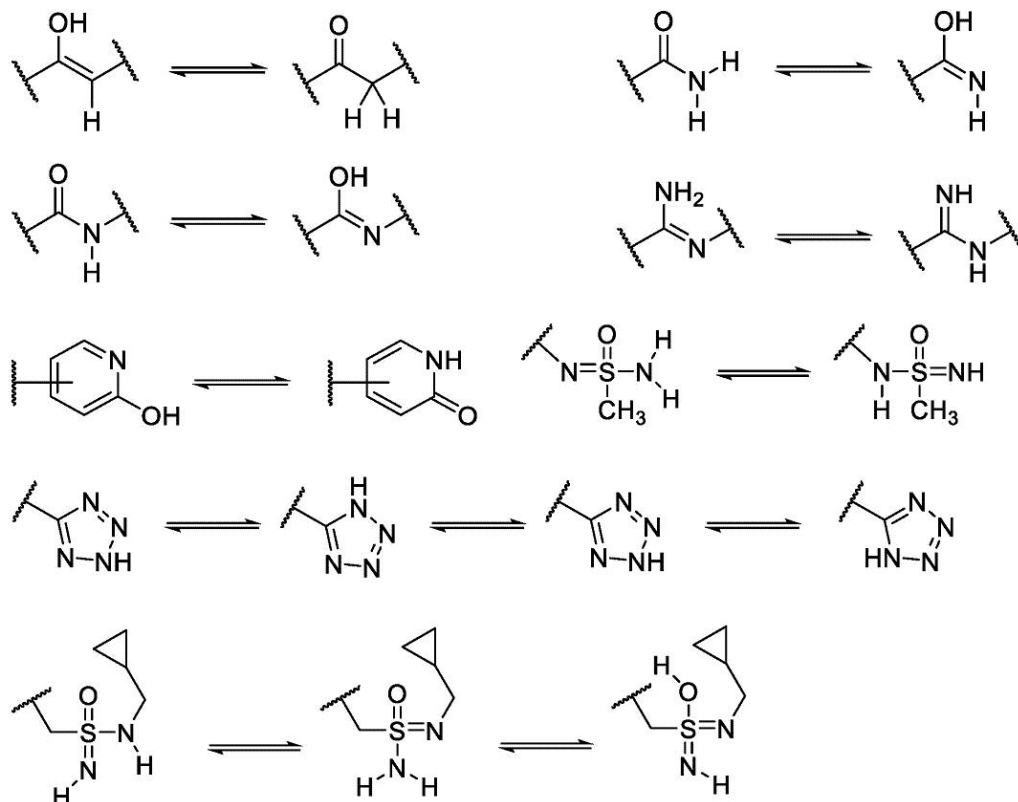
40

【0158】

50

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同一分子の別の原子へのプロトンシフトが可能である分子を意味する。ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、互変異性体として存在する。互変異性体が可能である場合、互変異性体の化学平衡が存在しうる。互変異性体の正確な比率は、物理的状态、温度、溶媒、およびpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性体の平衡化の非限定的な例には：

【化164】



が含まれる。

【0159】

式（I）、（I-a）、または（II）の化合物は、異なる豊富な同位体型、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および／または ^{14}C の含量が豊富であるもので用いることができる。ある特定の実施態様において、化合物は、少なくとも1つの位置で重水素化されている。このような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号および第6,334,997号に記載の方法によって調製することができる。米国特許第5,846,514号および第6,334,997号に記載されるように、重水素化は、代謝安定性および／または有効性を改善し、それにより薬物の作用期間を増加させることができる。

【0160】

ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物は、 ^1H 原子が一部または全て置換された ^2H 原子を有する。重水素を含有する化合物の合成方法は、当該技術分野で公知であり、非限定的な一例に過ぎないが、下記の合成方法が含まれる。

【0161】

重水素で置換された化合物は、Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; および Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32に記載される方法などの様々な方法を用いて合成される。

【0162】

重水素化された出発物質は、容易に利用可能であり、本明細書に記載の合成方法に付されて、重水素を含有する化合物の合成を供する。重水素を含有する試薬および構成要素の多くは、Aldrich Chemical Co.などの化学製造業者から商業的に利用可能である。

【0163】

他で示されていない限り、式(I)、(I-a)、または(II)の化合物には、1つまたはそれ以上の同位体を豊富に含む原子の存在のみが異なる化合物を含むものとされる。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C —または ^{14}C —を豊富に含む炭素による炭素の置換を除く本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

10

【0164】

式(I)、(I-a)、または(II)の化合物は、このような化合物を構成する1個またはそれ以上の原子において、原子同位体を非天然の割合で適宜含んでもよい。例えば、化合物は、同位体、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、または炭素-14(^{14}C)で標識されていてもよい。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、および ^{125}I による同位体置換は全て包含される。本発明の化合物の全ての同位体バリエーションは、放射能であるかどうかに関わらず、本発明の範囲内に包含される。

20

【0165】

式(I)、(I-a)、または(II)の化合物の塩(特に、医薬的に許容される塩)が本開示に含まれる。本開示の化合物は、十分に酸性、十分に塩基性、またはその両方の官能基を有していてもよく、多くの無機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応して、塩を形成することができる。あるいは、固有に荷電した化合物(四級化窒素有するなど)は、適切な対イオン、例えば、ハライド(例えば、ブロミド、クロリド、またはフロリドなど)と塩を形成することができる。

【0166】

ある実施態様においてs、式(I)、(I-a)、または(II)の化合物または塩は、プロドラッグであってもよい。用語「プロドラッグ」は、生理学的な条件下において、本開示の医薬薬剤に変換される化合物を含むことが意図される。プロドラッグを調製するための1つの方法は、生理学的な条件下で加水分解されることにより所望の分子が暴露される1個またはそれ以上の選択された部分を含ませることである。他の実施態様において、プロドラッグは、宿主動物における宿主動物(例えば、特異的な標的細胞)の酵素活性によって変換される。

30

【0167】

ある実施態様において、プロドラッグの設計は、医薬薬剤の疎水性を増加させる。ある実施態様において、プロドラッグの設計は、有効な水溶解性を増加させる。例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol., 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; および Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照のこと(全てはこの開示により本明細書に全て取り込まれる)。別の実施態様によれば、本開示は、上記に定義される化合物を調製する方法を提供する。化合物は、従来技術を用いて合成されてもよい。有利なことに、これらの化合物は、容易に利用可能な出発物質から従来技術

40

50

で合成される。

【0168】

本明細書に記載の化合物を合成するために有用である合成化学変換および方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); および L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995) に記載されるものが含まれる。

【0169】

医薬製剤

ある態様において、本開示は、式 (I)、(I-a)、または (II) の化合物または塩および少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。ある実施態様において、医薬組成物は、式 (I)、(I-a)、または (II) の化合物または塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。

【0170】

医薬組成物は、1個またはそれ以上の生理学的に許容される担体（賦形剤および補助剤を含む）を用いて製剤化することができる。製剤は、選択される投与経路に応じて改変することができる。化合物、塩または複合体を含む医薬組成物は、例えば、化合物、塩または複合体を凍結乾燥し、複合体を混合し、溶解し、乳化し、カプセル化し、捕捉することによって製造することができる。医薬組成物にはまた、化合物、塩または複合体が遊離塩基形態または医薬的に許容される塩形態で含まれていてもよい。

【0171】

医薬組成物は、多くの場合、治療される特定の用法の必要に応じて、1つより多くの活性化合物（例えば、化合物、塩または複合体、および他の薬剤）をさらに含んでもよい。活性化合物は、相互に有害な影響を与えない相補的な活性を有していてもよい。このような分子は、意図される目的に有用である量で組み合わせて含まれる。

【0172】

式 (I)、(I-a)、または (II) のいずれか1つの化合物または塩は、いずれかの適切な医薬製剤として製剤化されてもよい。本開示の医薬製剤は、典型的に、活性成分（例えば、式 I のいずれか1つの化合物または塩）、ならびに不活固形の希釈剤および充填剤、希釈剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒、透過促進剤、抗酸化剤、可溶化剤、およびアジュバントを含むが、これらに限定されない1個またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤または担体を含む。

【0173】

ある実施態様において、式 (I)、(I-a)、または (II) の化合物または塩は、キレート剤または金属イオンに結合できる他の物質と製剤化され、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTA) およびその塩は、式 (I)、(I-a)、または (II) の化合物または塩の安定性を高めることができる。

【0174】

医薬製剤は、いずれかの適切な形態で提供されてもよく、投与経路に依存する。

【0175】

ある実施態様において、本開示は、式 (I)、(I-a)、または (II) の化合物または塩のいずれか1つのうちの少なくとも1つおよび経口投与のための医薬賦形剤を含む、経口投与のための医薬組成物を提供する。組成物は、固体、液体、ゲル、半液体、または半固体の形態であってもよい。ある実施態様において、組成物は、第2の薬剤をさらに含む。

【0176】

経口投与に適する本開示の医薬組成物は、硬もしくは軟カプセル剤、カシュ剤、トローチ、トローチ剤、または錠剤、あるいは液体またはエアロゾルスプレーなどの別々の剤形

10

20

30

40

50

として存在することができ、各々は、所定量の活性成分を、粉末として、または水性もしくは非水性液体、水中油型水乳濁液、または油中水型液体乳濁液中の顆粒剤、溶液、または懸濁液において、あるいは分散性粉末もしくは顆粒、またはシロップもしくはエリキシル剤において含む。このような剤形は、医薬分野の方法のいずれかによって調製することができ、典型的には、活性成分を担体と結合させるステップが含まれる。一般に、組成物は、活性成分を液体担体もしくは微粉化させた固形担体またはその両方と均一かつ密接に混合させ、次いで必要に応じて、該生成物を所望の提示形態に形成させることによって調製される。例えば、錠剤は、必要に応じて1個またはそれ以上の補助成分とともに、圧縮または成形することによって調製することができる。圧縮された錠剤は、適切な機械において、活性成分を、粉末または顆粒などの自由流動形態において圧縮し、結合剤、滑沢剤、不活希釈剤、および／または表面活性剤もしくは分散剤を含むが、これらに限定されない賦形剤と混合することによって調製することができる。成形させた錠剤は、適切な機械において、液体希釈剤で湿らせた粉末にした式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩のいずれか1つの混合物を成形することによって調製することができる。

10

【0177】

医薬組成物はまた、式（I）、（I-a）、または（II）のいずれか1つの化合物または塩、および1個またはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤から調製されてもよい。このような医薬組成物の調製は、当該技術分野で周知である。例えば、Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)を参照のこと。

20

【0178】

治療方法

ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるIL-17Aを調節する方法であって、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩あるいはその医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0179】

ある態様において、本開示は、それを必要とする対象における炎症性疾患または障害を治療する方法であって、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩、あるいはこれらの医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、炎症性疾患または障害は、プラーク乾癬、滴状乾癬、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、掌蹠膿疱症、脊椎関節炎、および非感染性ブドウ膜炎から選択される。

【0180】

ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、IL-17Aによって直接または間接的に介在される疾患または障害を治療し、または予防するために用いることができる。このような疾患には、本明細書に記載される炎症性疾患または状態、増殖性疾患（例えば、癌）、自己免疫疾患、および他の疾患が含まれる。前記方法は、一般に、治療上の有効量の本明細書に開示される化合物またはその医薬組成物を前記対象に投与することに関する。

40

【0181】

IL-17Aレベルの上昇は、気道炎症、関節リウマチ（RA）、骨関節炎、骨浸食、腹腔内膿瘍および癒着、炎症性腸疾患（IBD）、同種移植拒絶反応、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、一定タイプの癌、血管形成、アテローム性動脈硬化症および多発性硬

50

化症（MS）を含むいくつかの病気に関連している。IL-17AおよびIL-17Rの両方は、RA患者の滑膜組織において上流調節される。IL-17Aは、RA病理発生においてIL-1-βおよびTNF-α依存性および非依存性経路を介してその役割を果たす。IL-17Aは、他のサイトカインおよびケモカイン、例えば、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、およびGro-αの分泌を刺激する。IL-17Aは、RAの病理進行に直接貢献する。IL-17Aのマウスの膝への注入は、IL-1β活性とは独立して関節の破壊を促進する（Ann Rheum Dis 2000, 59: 529-32）。抗IL-1β抗体は、IL-17A誘発性炎症および関節の損傷において効果を生じない（J. Immunol 2001, 167: 1004-1013）。連鎖球菌細胞壁（SCW）で誘発されるマウス関節炎モデルにおいて、IL-17Aは、野生型、IL-1βノックアウトおよびTNF-αノックアウトマウスにおいて炎症性細胞浸潤およびプロテオグリカン枯渇を誘発した。IL-17Aノックアウトマウスは、抗原誘発なしでは表現型は正常であるが、II型コラーゲン免疫後に顕著に減少した関節炎を示す（J. Immunol 2003, 171: 6173-6177）。IL-17A分泌細胞のレベルの増加もまた、強直性脊椎炎に罹っている患者の椎間関節で観察された（H Appel et al., Arthritis Res Therap. 2011, 13:R95）。

10

【0182】

多発性硬化症は、軸索周辺のエリン鞘に対する損傷による中枢神経系（CNS）炎症によって特徴付けられる自己免疫疾患である。MSの特徴は、CNSへのT細胞浸潤である。IL-17AのmRNAを発現する末梢血単核細胞（MNC）の増加が寛解と比較してMS臨床憎悪中に検出される（Multiple Sclerosis, 5:101-104, 1999）。さらに、MSの前臨床動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（「EAE」）は、IL-17Aノックアウトマウスで顕著に抑制される。

20

【0183】

ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるIL-17Aを調節する方法であって、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩を前記対象に投与することを含む方法を提供する。ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、それを必要とする対象におけるIL-17Aの活性を阻害する。

【0184】

ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、炎症性疾患または障害を治療し、または予防するために用いられる。ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、炎症性疾患または障害、例えば、乾癬を治療するために、それを必要とする対象に投与される。

30

【0185】

ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、プラーク乾癬、滴状乾癬、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、掌蹠膿疱症、脊椎関節炎、および非感染性ブドウ膜炎から選択される炎症性疾患または障害を治療し、または予防するために用いられる。ある実施態様において、式（I）、（I-a）、または（II）の化合物または塩は、気道炎症、強直性脊椎炎、喘息、RA（若年性RAを含む）、ならびに他の炎症性障害、状態、または疾患を含むが、これらに限定されない状態の治療または予防のために用いられる。

40

【実施例】

【0186】

本発明は、本明細書で一般的に記載され、本発明の一定の態様および実施態様の例示のためのみに含まれ、いずれの方法でも本発明を限定するものではない下記の実施例を参照にしてより容易に理解される。

【0187】

下記合成スキームは、例示のために提供され、限定されない。下記実施例は、本明細書

50

に記載の化合物を調製するための様々な方法を例示する。当業者であれば、同様の方法または当業者に公知の他の方法を組み合わせることによってこれらの化合物を調製できることが理解される。当業者は、適当な出発物質を用いて、必要に応じて合成経路を改変することによって下記に記載される方法と同様の方法で調製できることも理解される。一般に、出発物質および試薬は、商業的な業者から取得するか、当業者に公知の供給源に従って合成されるか、または本明細書に記載されるように調製することができる。

【0188】

一般的手法および実施例1～176は、本発明のIL-17A調節因子の調製のための一般的小よび例示的な手順を示す。実施例177は、IL-17A/Aバイオアッセイ阻害データを提供する。

10

【0189】

一般的手法

一般方法A：DCM（0.1～0.5 M）中のBoc-アミン（1 eq）の溶液に、トリフルオロ酢酸（DCMと等量または～20 eq）を加えた。反応混合液を、Boc-アミン出発物質が消失するまで攪拌した。次いで、反応混合液を濃縮し、prep-HPLCまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、対応するアミンを得る。

【0190】

【化165】



20

一般方法B：0℃に冷却したDCM（0.1～0.5 M）中のカルボン酸（1.0 eq）の溶液に、DIPEA（15 eq）を加え、続いて、EtOAcまたはACN（2～10 eq）中のT3Pの溶液を滴下して加える。該反応物をRTに温め、カルボン酸出発物質が消失するまで30分から16時間攪拌する。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣を得て、シリカゲルクロマトグラフィーまたはprep-HPLCにより精製して、対応するアミドを得た。

【0191】

【化166】

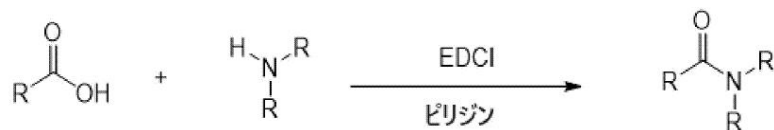


一般方法C：氷浴内で冷却したDCM（0.2 M）中のtert-ブチルカルバメート（1 eq）の溶液に、1,4-ジオキサン中の4 N HClを滴下して加えた。該反応液をRTを室温に温め、出発物質が消失するまで攪拌する。反応混合液を減圧下で濃縮し、prep-HPLC（緩衝水中のACN）により精製して、アミン化合物を得た。

40

【0192】

【化167】



一般方法D：ピリジン（0.1 M）中のカルボン酸（1 eq）およびアミン（1.5 eq）の溶液に、EDCI（3 eq）を加えた。反応混合液を室温で1～18時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をprep-HPLCまたはシリカゲルクロマトグラフィーによ

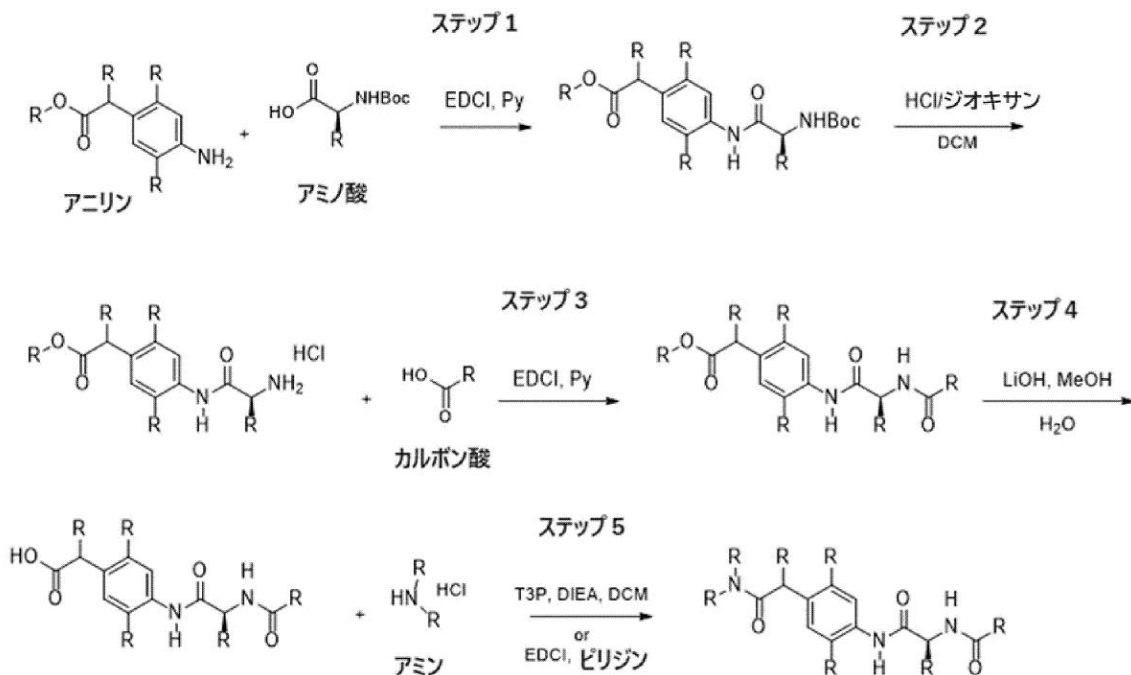
50

り精製して、所望のアミド化合物を得た。

【0193】

実施例1：一般スキームC－化合物1～67の合成

【化168】

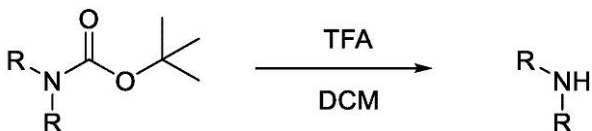


10

20

一般スキームCに従って合成した化合物は、ステップ1中のアニリンおよびアミノ酸、続いてステップ3中のカルボン酸およびステップ5中のアミンとして用いる。出発物質を使用順に記載する。

【化169】

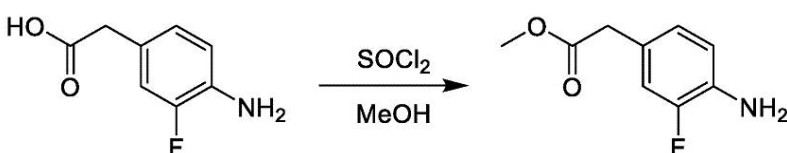


30

【0194】

実施例2：(S)-N-(1-シクロヘプチル-2-((2-フルオロ-4-(2-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-2-オキシエチル)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1)の合成

【化170】



40

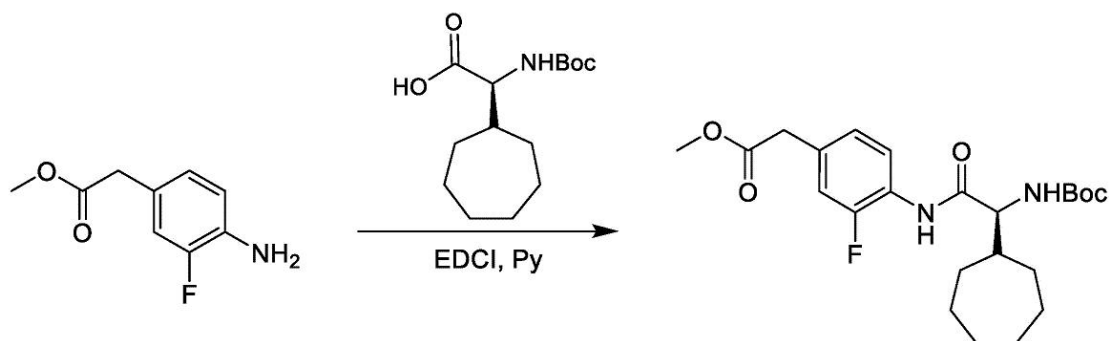
ステップ1－メチル 2－(4－アミノ－3－フルオロフェニル) アセテートの合成：

MeOH (4.00 mL) 中の 2－(4－アミノ－3－フルオロフェニル) 酢酸 (300 mg, 1.77 mmol, 1.00 eq) の溶液に、SOCl₂ (253 mg, 2.13 mmol, 1.54 uL, 1.20 eq) を滴下して加えた。該混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、メチル 2－(4－アミノ－3－フルオロフェニル) アセテート (300 mg, 1.6 mmol, 92% 収率) を黄色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 184.2 m/z

【0195】

50

【化 1 7 1】



10

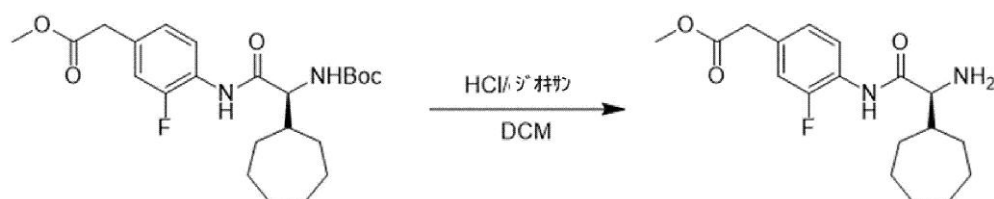
ステップ 2 - メチル (S) - 2 - (4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチルアセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) アセテートの合成 :

Py (5.00 mL) 中のメチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) アセテート (300 mg, 1.64 mmol, 1.00 eq) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチル酢酸 (533 mg, 1.97 mmol, 1.20 eq) の溶液に、EDCI (941 mg, 4.91 mmol, 3.00 eq) を加えた。該混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル (S) - 2 - (4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチルアセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) アセテート (600 mg, 1.4 mmol, 84% 収率) を黄色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 437.3 m/z. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.65 - 9.08 (m, 1H)、7.81 - 7.68 (m, 1H)、7.17 (dd, J₁ = 1.6 Hz、J₂ = 11.6 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、3.68 - 3.62 (m, 5H)、1.93 - 1.87 (m, 1H)、1.70 - 1.50 (m, 8H)、1.41 - 1.36 (m, 13H) .

20

【0 1 9 6】

【化 1 7 2】



30

ステップ 3 - メチル (S) - 2 - (4 - (2 - アミノ - 2 - シクロヘプチルアセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) アセテートの合成 :

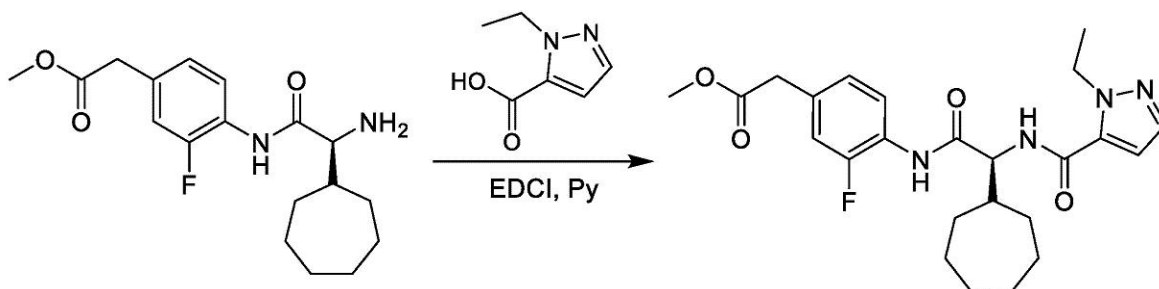
DCM (5.00 mL) 中のメチル (S) - 2 - (4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチルアセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) アセテート (600 mg, 1.37 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0℃で HCl / ジオキサン (4.00 M, 3.44 mL, 10.0 eq) を加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、メチル (S) - 2 - (4 - (2 - アミノ - 2 - シクロヘプチルアセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) アセテート (450 mg, 1.2 mmol, 88% 収率, HCl) を黄色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 337.3 m/z.

40

【0 1 9 7】

50

【化 1 7 3】



10

ステップ4－メチル（S）－2－（4－（2－シクロヘプチル－2－（1－エチル－1 H－ピラゾール－5－カルボキシアミド）アセトアミド）－3－フルオロフェニル）アセテートの合成：

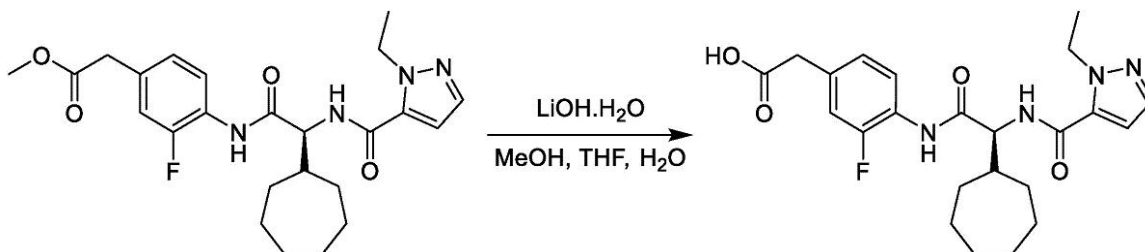
Py（10 mL）中のメチル（S）－2－（4－（2－アミノ－2－シクロヘプチルアセトアミド）－3－フルオロフェニル）アセテート（450 mg，1.21 mmol，1.00 eq，HCl）および1－エチル－1 H－ピラゾール－5－カルボン酸（253 mg，1.81 mmol，1.50 eq）の溶液に、EDCI（694 mg，3.62 mmol，3.00 eq）を加えた。該混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、H₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（SiO₂，石油エーテル：EtOAc＝100：1～1：1）により精製して、メチル（S）－2－（4－（2－シクロヘプチル－2－（1－エチル－1 H－ピラゾール－5－カルボキシアミド）アセトアミド）－3－フルオロフェニル）アセテート（420 mg，920 μmol，76%収率）を白色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺＝459.4 m/z。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.91（s、1H）、8.45（d、J＝8.4 Hz、1H）、7.70（t、J＝8.4 Hz、1H）、7.47（d、J＝2.0 Hz、1H）、7.18（dd、J₁＝1.6 Hz、J₂＝11.6 Hz、1H）、7.06（dd、J₁＝1.2 Hz、J₂＝8.4 Hz、1H）、6.99（d、J＝2.0 Hz、1H）、4.62（t、J＝8.4 Hz、1H）、4.47（q、J＝7.2 Hz、2H）、3.69（s、2H）、3.62（s、3H）、2.12－2.09（m、1H）、1.74－1.38（m、12H）、1.28（t、J＝7.2 Hz、3H）。

20

30

【0 1 9 8】

【化 1 7 4】



40

ステップ5－（S）－2－（4－（2－シクロヘプチル－2－（1－エチル－1 H－ピラゾール－5－カルボキシアミド）アセトアミド）－3－フルオロフェニル）酢酸の合成：

MeOH（4.00 mL）中のメチル（S）－2－（4－（2－シクロヘプチル－2－（1－エチル－1 H－ピラゾール－5－カルボキシアミド）アセトアミド）－3－フルオロフェニル）アセテート（100 mg，218 μmol，1.00 eq）の溶液に、0℃でH₂O（1.00 mL）中のLiOH·H₂O（10.9 mg，261 μmol，1.20 eq）の溶液を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（S）－2－（4－（2－シクロヘプチル－2－（1－エチル－1 H－ピラゾール－5－カ

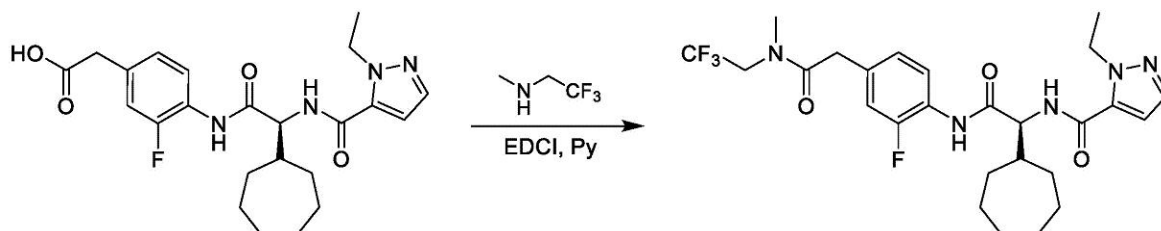
50

ルボキシアミド) アセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) 酢酸 (95 mg, 210 μ mol, 98% 収率) を白色の固形物として得た。LCMS $[M+H]^+ = 445.3$ m/z。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 12.39 (s, 1H)、9.89 (s, 1H)、8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.67 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.16 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz, 1H)、7.04 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H)、6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、4.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H)、4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、3.57 (s, 2H)、2.12 - 2.09 (m, 1H)、1.73 - 1.35 (m, 12H)、1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0199】

【化175】

10



ステップ6 - (S) - N - (1 - シクロヘプチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (1) の合成

20

Py (5.00 mL) 中の (S) - 2 - (4 - (2 - シクロヘプチル - 2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) アセトアミド) - 3 - フルオロフェニル) 酢酸 (95.0 mg, 213 μ mol, 1.00 eq) および 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩 (63.9 mg, 427 μ mol, 2.00 eq, HCl) の溶液に、EDCI (122 mg, 641 μ mol, 3.00 eq) を加えた。該混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をPrep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1, TLC, プレート1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.5) およびprep-HPLC (塩基性条件, カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 x 30 mm x 3 μ m; 移動相: [水(0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]; B%: 28% - 58%, 7分) により精製した。(S) - N - (1 - シクロヘプチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (44 mg, 80 μ mol, 37% 収率) を白色の固形物として得た。LCMS $[M+H]^+ = 540.4$ m/z。

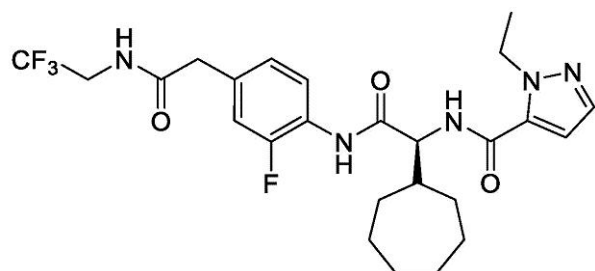
30

【0200】

実施例3: 化合物2の合成

【化176】

40



(S) - N - (1 - シクロヘプチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ)エチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソ

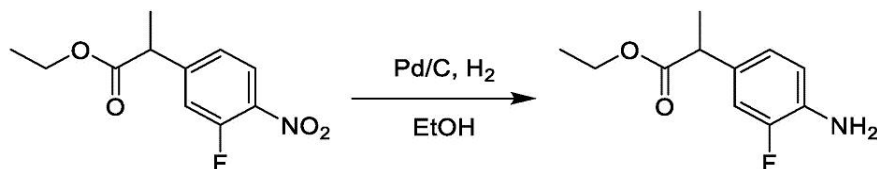
50

エチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (2)

一般スキームCに従って、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) アセテートおよび (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチル酢酸、続いて1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。LCMS $[M+H]^+ = 526.4 \text{ m/z}$ 。【0201】

実施例4：化合物3の合成

【化177】



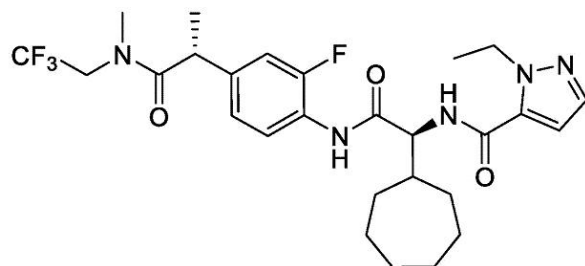
10

エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエート

EtOH (10.0 mL) 中のエチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパノエート (1.00 g, 4.15 mmol, 1.00 eq) の溶液に、N₂ 下で Pd/C (100 mg, 10% の純度) を加えた。該懸濁液を減圧下で脱気、H₂ でパージを数回繰り返した。該混合物を15℃で15PSIの水素ガス雰囲気下において15時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾液を濃縮して、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエート (0.85 g, 4.0 mmol, 97% 収率) を褐色の油状物として得た。LCMS $[M+H]^+ = 212.0 \text{ m/z}$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.98 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1H)、6.89 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H)、6.80 - 6.73 (m, 1H)、4.21 - 4.05 (m, 2H)、3.64 - 3.52 (m, 1H)、1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H)、1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。【0202】

20

【化178】



30

N - [(1S) - 1 - シクロヘプチル - 2 - [2 - フルオロ - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] - 2 - オキソ - エチル] アニリノ] - 2 - オキソ - エチル] - 2 - エチル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (3)

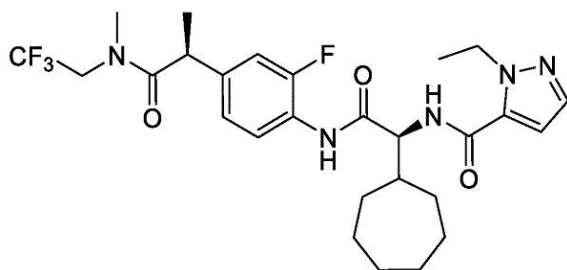
一般スキームCに従って、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチル酢酸、続いて1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。表題化合物を、キラルSFC精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm) ; 移動相: 30% [IPA中で0.1% NH₃H₂O]) により第1の溶出単一立体異性体として単離した。LCMS $[M+H]^+ = 554.3 \text{ m/z}$ 。ベンジル中心の絶対立体化学を実施例4の小分子x線と比較して割り当てた。【0203】

40

実施例5：化合物4の合成

50

【化 1 7 9】



N - ((S) - 1 - シクロヘブチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (4)

10

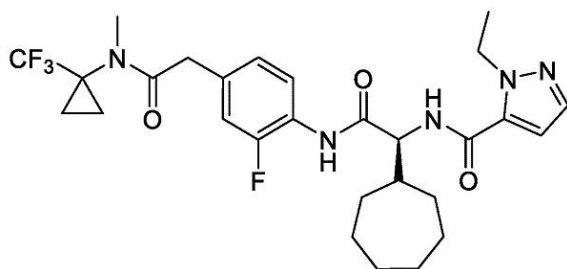
一般スキーム C に従って、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘブチル酢酸、続いて 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。表題化合物をキラル SFC 精製 (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD - H (250 mm x 30 mm , 5 μm) ; 移動相 : 30 % [IPA 中で 0 . 1 % NH₃ H₂O]) により第 2 溶出の単一立体異性体として単離した。LCMS [M + H]⁺ = 554.3 m/z . 絶対立体化学は、1 : 3 の EtOAc / ACN を用いてゆっくりとした蒸発によって得られた単一結晶の小分子 x 線によって決定した。

20

【 0 2 0 4】

実施例 6 : 化合物 5 の合成

【化 1 8 0】



30

(S) - N - (1 - シクロヘブチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチル (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (5)

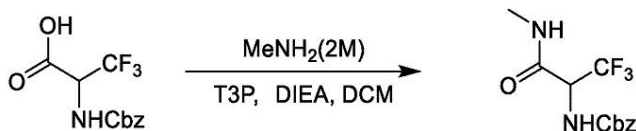
一般スキーム C に従って、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) アセテートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘブチル酢酸、続いて 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および N - メチル - 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。LCMS [M + H]⁺ = 566.3 m/z .

40

【 0 2 0 5】

実施例 7 : 化合物 6 の合成

【化 1 8 1】



ベンジル (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート

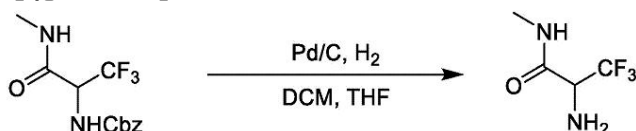
50

DCM (2.00 mL) 中の 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ン酸 (100 mg, 360 μ mol, 1.00 eq)、MeNH₂ (2.00 M, 3.61 mL, 20.0 eq) の溶液に、DIEA (233 mg, 1.80 mmol, 314 μ L, 5.00 eq) および EtOAc (459 mg, 721 μ mol, 429 μ L, 50% の純度, 2.00 eq) 中の T₃P を加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ベンジル (1,1,1-トリフルオロ-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (40.0 mg) を黄色の固形物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 313.2 m/z。

10

【0206】

【化182】



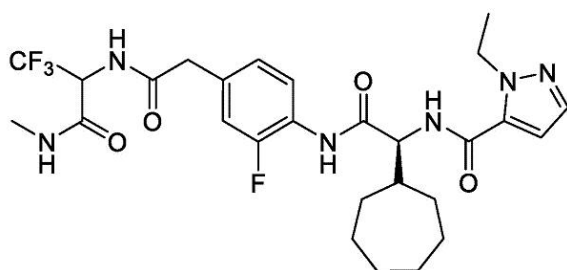
2-アミノ-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド

DCM (2.00 mL) および THF (2.00 mL) 中の 1,1,1-トリフルオロ-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (40.0 mg, 137 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、N₂ 雰囲気下において Pd/C (0.050 g, 137 μ mol, 10% の純度, 1.00 eq) を加えた。該混合物を、H₂ (15 Psi) 下において 15 °C で 2 時間攪拌した。TLC (プレート 1, 石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1, R_f (R₁) = 0.40) により、1,1,1-トリフルオロ-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメートが完全に消費され、新しいスポットが検出されたことが示された。該混合物を濾過して、粗 2-アミノ-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミド (20 mg) を淡黄色の固形物として得て、これを次の反応にそのまま使用した。

20

【0207】

【化183】



30

N-((1S)-1-シクロヘプチル-2-((2-フルオロ-4-(2-オキソ-2-((1,1,1-トリフルオロ-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)アミノ)エチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (6)

40

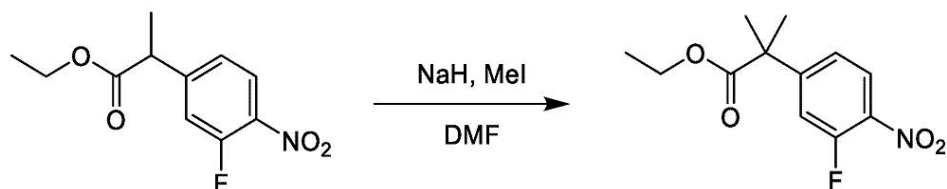
一般スキーム C に従って、エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)アセテートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロヘプチル酢酸、続いて 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および 2-アミノ-3,3,3-トリフルオロ-N-メチルプロパンアミドを用いて調製した。LCMS [M+H]⁺ = 583.5 m/z。

【0208】

実施例 8：化合物 7 の合成

50

【化184】

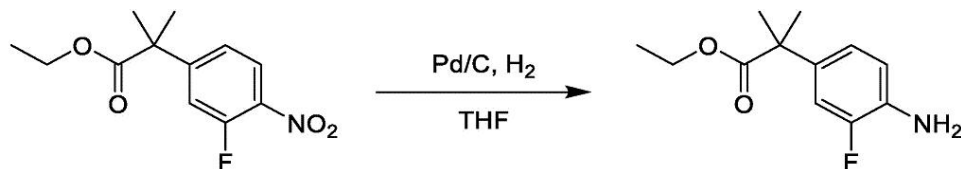


エチル 2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) -2-メチルプロパノエート

DMF (3.00 mL) 中のエチル 2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパノエート (1.00 g, 4.15 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0℃で NaH (249 mg, 6.22 mmol, 60%の純度, 1.50 eq) を加え、次いでヨードメタン (706 mg, 4.97 mmol, 309 μ L, 1.20 eq) を加えた。反応混合液を 0℃で 10 分間攪拌した。塩酸 (1 M, 20.0 mL) を 0℃で該反応混合物に加えた。次いで、反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) -2-メチルプロパノエート (1.0 g, 4.1 mmol, 99% 収率) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 - 8.02 (m, 1H)、7.30 - 7.25 (m, 2H)、4.18 - 4.13 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.23 (t, J = 3.2 Hz, 3H)。

【0209】

【化185】

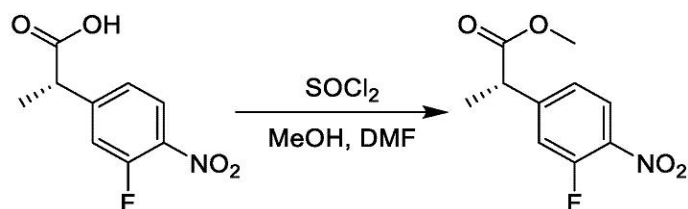


エチル 2- (4-アミノ-3-フルオロフェニル) -2-メチルプロパノエート

EtOH (15.0 mL) 中のエチル 2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) -2-メチルプロパノエート (1.05 g, 4.11 mmol, 1.00 eq)、Pd/C (0.100 g, 10%の純度) の混合物を、15 Psi の水素ガス雰囲気下において室温で 3 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2- (4-アミノ-3-フルオロフェニル) -2-メチルプロパノエート (0.92 g, 4.1 mmol, 99% 収率) を黄色の油状物として得た。LCMS [M+H]⁺ = 226.0 m/z。

【0210】

【化186】



メチル (S) -2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパノエートの合成

MeOH (5.00 mL)、DMF (0.500 mL) 中の (S) -2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパン酸 (0.500 g, 2.35 mmol, 1.00 eq) の溶液に、SOCl₂ (837 mg, 7.04 mmol, 510 μ L, 3.00 eq) を加えた。該混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、残渣を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル (S) -2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパノエート (0.50 g, 2.2 mmol, 94% 収率) を黄色の油状物として得た。

【0211】

10

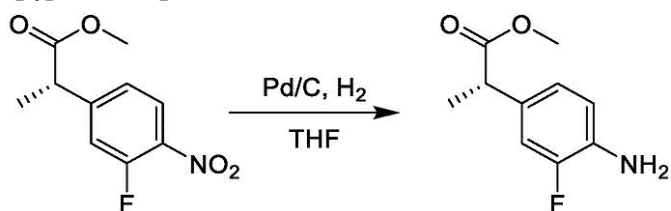
20

30

40

50

【化 1 8 7】



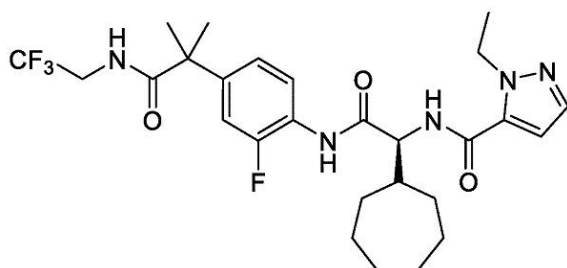
メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートの合成

THF (5 . 0 0 m L) 中のメチル (S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパノエート (0 . 5 0 0 g , 2 . 2 0 m m o l , 1 . 0 0 e q) の溶液に、N₂ 雰囲気下において Pd / C (1 0 % , 0 . 1 0 g) を加えた。該混合物を、1 5 P S I の H₂ 下において室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、粗メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエート (0 . 4 0 g) を黄色の油状物として得た。LCMS [M + H] ⁺ = 1 9 8 . 0 m / z .

10

【 0 2 1 2】

【化 1 8 8】



20

(S) - N - (1 - シクロヘプチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (7)

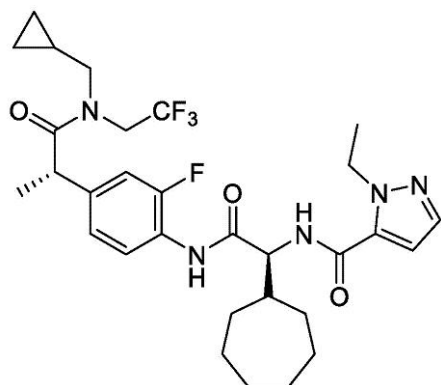
一般スキーム C に従って、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチル酢酸、続いて 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。LCMS [M + H] ⁺ = 5 5 4 . 4 m / z .

30

【 0 2 1 3】

実施例 9 : 化合物 8 の合成

【化 1 8 9】



40

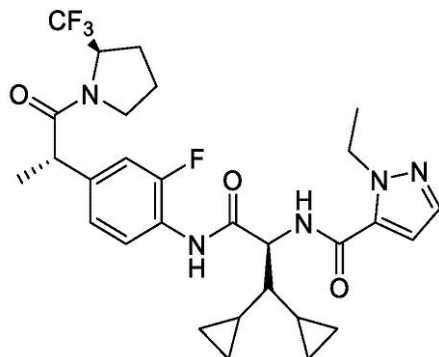
N - ((S) - 1 - シクロヘプチル - 2 - ((4 - ((S) - 1 - ((シクロプロピルメチル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール

50

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - シクロヘプチル 酢酸、続いて 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および N - (シクロプロピルメチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。LCMS $[M+H]^+ = 594.3 \text{ m/z}$.

実施例 10：化合物 9 の合成

10



20

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および (R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジンを用いて調製した。LCMS [M+H]⁺ = 578.2 m/z.

実施例 11：化合物 10 の合成

30

CC1=CN=C(C=C1)C(=O)N[C@H](C2(C3CC3)C4CC4)C(=O)Nc5ccc(cc5F)C[C@H](C6=CC=CC=C6)C(=O)N(C7CC7)C(F)(F)F

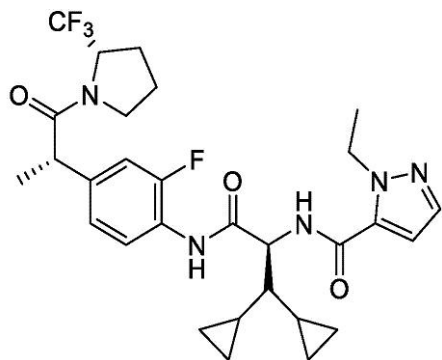
40

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エタン - 1 - オールを用いて調製した。LCMS $[M+H]^+ = 582.1$ m/z.

50

実施例 12：化合物 11 の合成

【化 192】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((S)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (11)

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および (S)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジンを用いて調製した。

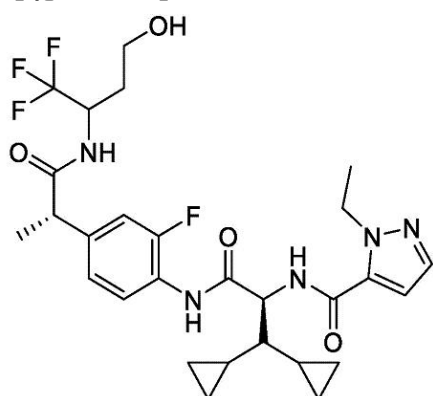
20

LCMS $[M+H]^+ = 578.2 \text{ m/z}$.

【0217】

実施例 13：化合物 12 の合成

【化 193】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((1,1,1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (12)

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-(トリフルオロメチル)アゼチジンを用いて調製して、N-((2S)-1-((4-((2S)-1-((4-クロロ-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを得て、続いて下記の方法によって表題化合物に変換した：N-((2S)-1-((4-((2S)-1-((4-クロロ-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-エ

40

50

チル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (20.0 mg, 33.3 μmol , 1.00 eq)、DIEA (8.62 mg, 66.6 μmol , 11.6 μL , 2.00 eq)、および NaI (499 μg , 3.33 μmol , 0.100 eq) をマイクロ波管に加え、i-PrOH (1.00 mL) で希釈した。密封した管を、マイクロ波下で 120 °C に 60 分間加熱した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、prep-HPLC (水中で 0-100% ACN (0.225% ギ酸を含む)) により精製して、N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((1,1,1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (6.2 mg, 10 μmol , 31% 収率) を白色の固形物として得た。

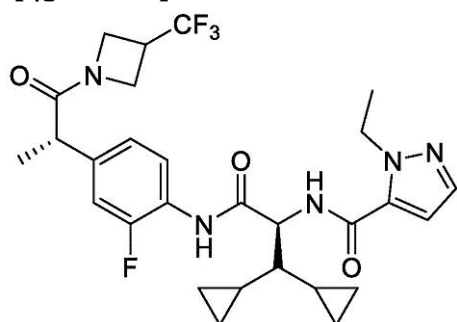
10

LCMS $[M+H]^+ = 582.4 \text{ m/z}$.

【0218】

実施例 14：化合物 13 の合成

【化 194】



20

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (13)

一般スキーム C に従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および 3-(トリフルオロメチル) アゼチジン塩酸塩を用いて調製した。

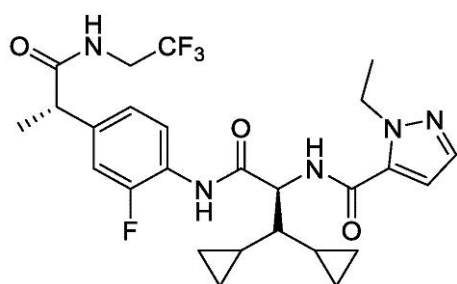
30

LCMS $[M+H]^+ = 564.3 \text{ m/z}$.

【0219】

実施例 15：化合物 14 の合成

【化 195】



40

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (14)

一般スキーム C に従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3

50

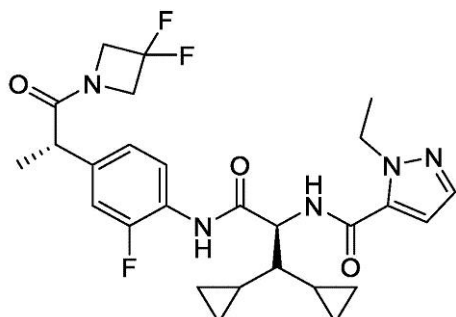
、3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 538.3 \text{ m/z}$.

【0220】

実施例16：化合物15の合成

【化196】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(15)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩を用いて調製した。

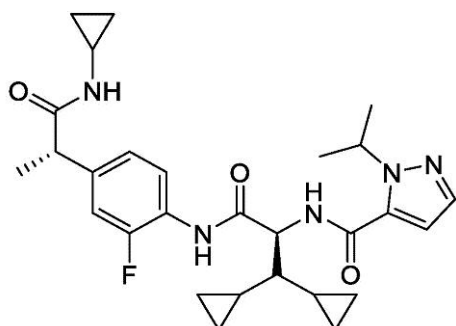
20

LCMS $[M+H]^+ = 532.1 \text{ m/z}$.

【0221】

実施例17：化合物16の合成

【化197】



30

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-(シクロプロピルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(16)

40

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸およびシクロプロパンアミンを用いて調製した。

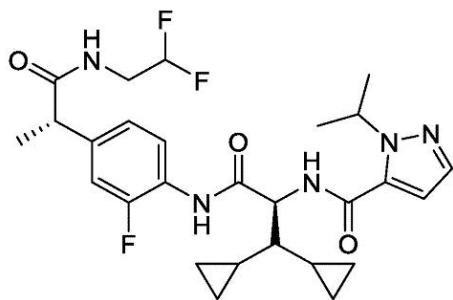
LCMS $[M+H]^+ = 510.2 \text{ m/z}$.

【0222】

実施例18：化合物17の合成

50

【化 1 9 8】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(17)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2,2-ジフルオロエタン-1-アミンを用いて調製した。

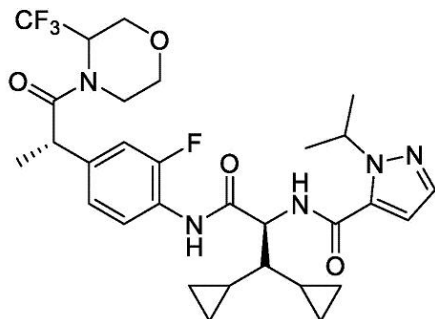
LCMS $[M+H]^+ = 534.3 \text{ m/z}$.

20

【0223】

実施例19：化合物18の合成

【化 1 9 9】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)モルホリノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(18)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および3-(トリフルオロメチル)モルホリン塩酸塩を用いて調製した。表題化合物を、2回のタンデムキラルSFC精製(第1：カラム：Phenomenex-セルロース-2(250mm x 30mm, 10μm)；移動相：30% [メタノール中で0.1% NH₃H₂O]；第2：カラム：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm x 30mm, 10μm)；移動相：25% [IPA中で0.1% NH₃H₂O])により第1の溶出単一立体異性体として単離した。

40

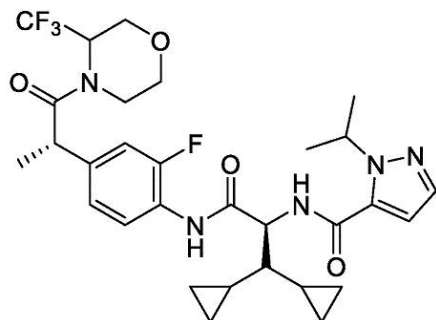
LCMS $[M+H]^+ = 608.3 \text{ m/z}$.

【0224】

実施例20：化合物19の合成

50

【化 2 0 0】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 S) - 1 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) モルホリノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (1 9)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および3 - (トリフルオロメチル) モルホリン塩酸塩を用いて調製した。表題化合物を、2回のタンデムキラルSFC精製(第1:カラム:Phenomenex-セルロース-2(250mm x 30mm, 10μm);移動相:30% [メタノール中で0.1% NH₃H₂O];第2:カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm x 30mm, 10μm);移動相:25% [IPA中で0.1% NH₃H₂O])により第2の溶出単一立体異性体として単離した。

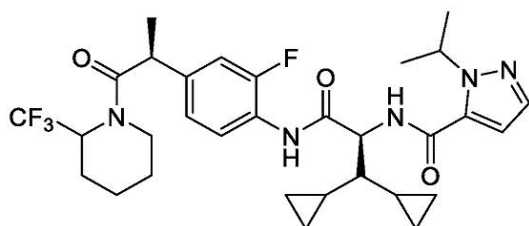
20

LCMS [M+H]⁺ = 608.3 m/z.

【0225】

実施例21:化合物20の合成

【化 2 0 1】



30

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 S) - 1 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (2 0)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 - (トリフルオロメチル) ピペリジンを用いて調製した。表題化合物を、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm x 30mm, 10μm);移動相:20% [IPA中で0.1% NH₃H₂O])により第1溶出の単一立体異性体として単離した。

40

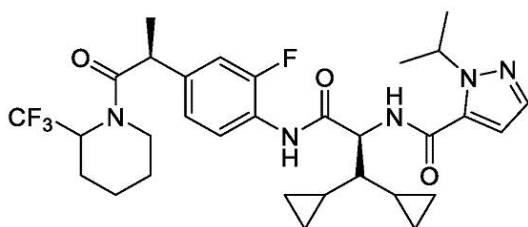
LCMS [M+H]⁺ = 606.4 m/z.

【0226】

実施例22:化合物21の合成

50

【化202】



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(21)

10

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(2-(トリフルオロメチル)ピペリジンを用いて調製した。表題化合物を、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm x 30mm, 10μm);移動相:20% [IPA中で0.1% NH₃H₂O])により第2溶出の単一立体異性体として単離した。

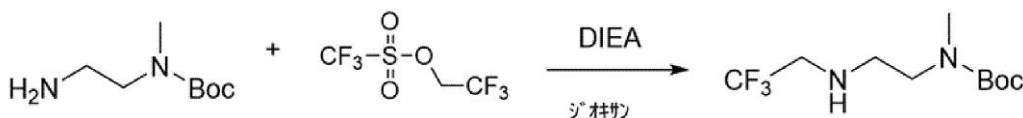
LCMS [M+H]⁺ = 606.3 m/z.

20

【0227】

実施例23:化合物22の合成

【化203】



tert-ブチル メチル(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)カルバメート

ジオキサン(10.0mL)中のtert-ブチル(2-アミノエチル)(メチル)カルバメート(1.00g, 5.74mmol, 1.03mL, 1.00eq)の溶液に、DIEA(1.11g, 8.61mmol, 1.50mL, 1.50eq)および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(1.63g, 6.89mmol, 1.20eq)を加えた。該混合物を100℃で12時間攪拌した。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 石油エーテル:酢酸エチル=100:1~1:1)により精製して、tert-ブチル メチル(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)カルバメート(830mg, 3.24mmol, 56.4%収率)を白色の固形物として得た。

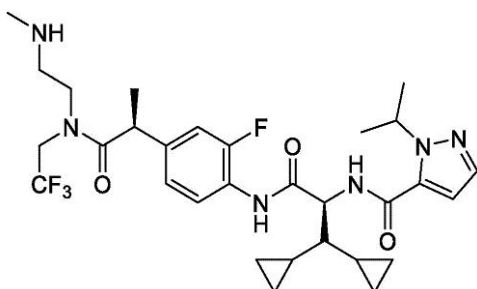
30

LCMS [M+H]⁺ = 257.1 m/z.

40

【0228】

【化204】



50

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-((2-(メチルアミノ)エチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(22)

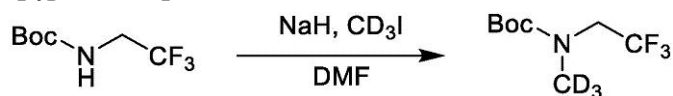
tert-ブチル(2-((S)-2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド)エチル)(メチル)カルバメートを、一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸およびtert-ブチルメチル(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)カルバメートを用いて調製した。表題化合物を、一般方法Cに従って、tert-ブチル(2-((S)-2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド)エチル)(メチル)カルバメートを用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 609.3 \text{ m/z}$.

【0229】

実施例24：化合物23の合成

【化205】

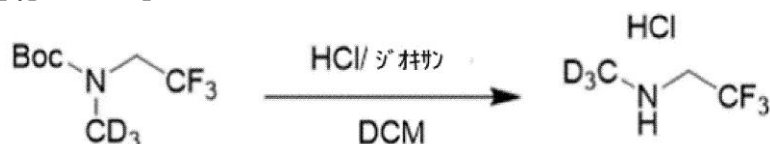


tert-ブチル(メチル-d3)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート
DMF(3.00mL)中のtert-ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート(500mg, 2.51mmol, 1.00eq)の溶液に、0℃でNaH(150mg, 3.75mmol, 60%の純度, 1.49eq)を加えた。該混合物を0℃で0.2時間攪拌した。CD₃I(500mg, 3.52mmol, 215μL, 1.40eq)を該反応混合物に加え、該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、H₂O、続いて食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(メチル-d3)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート(300mg, 1.39mmol, 55.3%収率)を黄色の油状物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 161.1 \text{ m/z}$.

【0230】

【化206】



2,2,2-トリフルオロ-N-(メチル-d3)エタン-1-アミン

DCM(2.00mL)中のtert-ブチル(メチル-d3)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート(300mg, 1.39mmol, 1.00eq)の溶液に、0℃でHCl/ジオキサン(4M, 2.00mL, 5.77eq)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、2,2,2-トリフルオロ-N-(メチル-d3)エタン-1-アミン(200mg, 1.31mmol, 94.4%収率, HCl)を黄色の油状物として得た。

【0231】

10

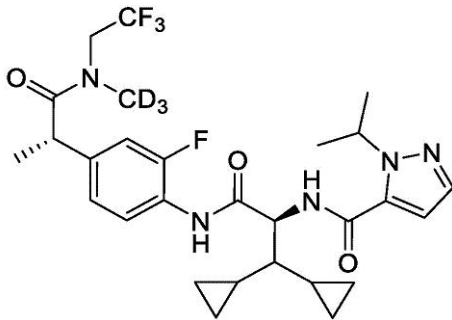
20

30

40

50

【化 2 0 7】



10

N-((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-((メチル-d₃)(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(23)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2, 2, 2-トリフルオロ-N-(メチル-d₃)エタン-1-アミンを用いて調製した。

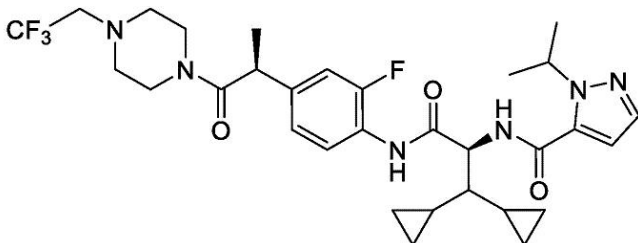
20

LCMS [M+H]⁺ = 569.3 m/z.

【0 2 3 2】

実施例 2 5：化合物 2 4 の合成

【化 2 0 8】



30

N-((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(24)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジンを用いて調製した。

40

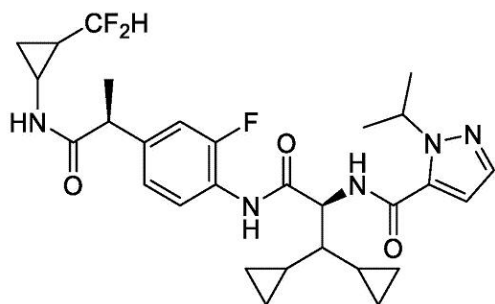
LCMS [M+H]⁺ = 621.2 m/z.

【0 2 3 3】

実施例 2 6：化合物 2 5 の合成

50

【化 2 0 9】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((4 - ((2 S) - 1 - ((2 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (2 5)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 - (ジフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - アミン塩酸塩を用いて調製した。

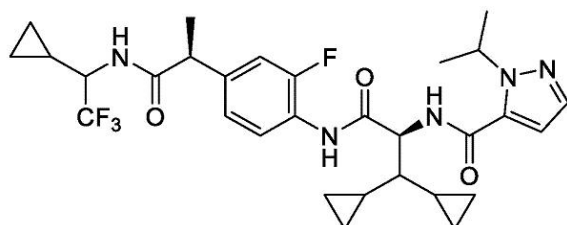
LCMS [M+H]⁺ = 560.2 m/z.

20

【 0 2 3 4】

実施例 2 7 : 化合物 2 6 の合成

【化 2 1 0】



30

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((4 - ((2 S) - 1 - ((1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (2 6)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および1 - シクロプロピル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミンを用いて調製した。

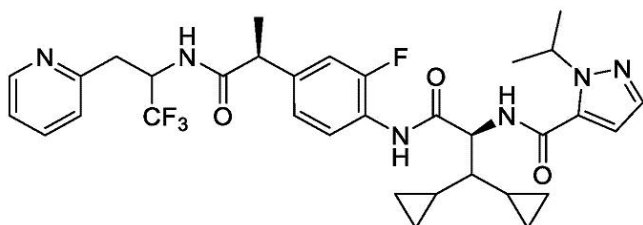
LCMS [M+H]⁺ = 592.2 m/z.

40

【 0 2 3 5】

実施例 2 8 : 化合物 2 7 の合成

【化 2 1 1】



50

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((1,1,1-トリフルオロ-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(27)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および1,1,1-トリフルオロ-3-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-アミンを用いて調製した。

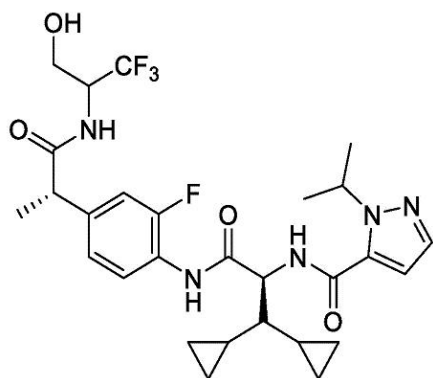
LCMS $[M+H]^+ = 643.2 \text{ m/z}$.

10

【0236】

実施例29：化合物28の合成

【化212】



20

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(28)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩を用いて調製した。表題化合物を、キラルSFC精製(カラム：Regis Wheelk-01(250mm x 30mm, 10μm)；移動相：25% [MeOH中で0.1% NH₃H₂O])により第1溶出の単一立体異性体として単離した。

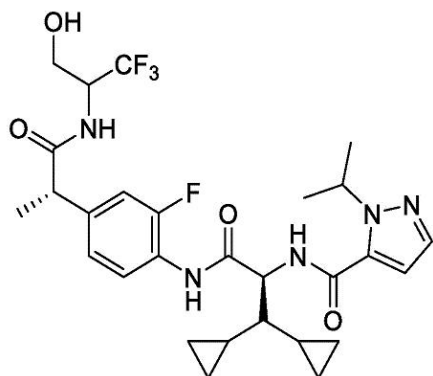
30

LCMS $[M+H]^+ = 582.3 \text{ m/z}$.

【0237】

実施例30：化合物29の合成

【化213】



40

50

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(29)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩を用いて調製した。表題化合物を、キラルSFC精製(カラム: Regis Wheelk-01(250mm x 30mm, 10μm); 移動相: 25% [MeOH中で0.1% N H₃H₂O])により第2溶出の単一立体異性体として単離した。

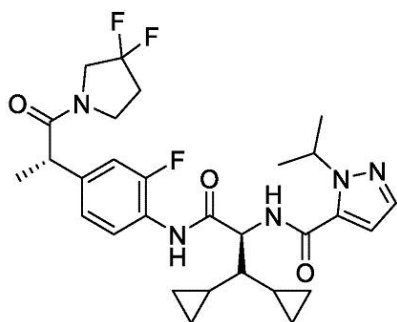
10

LCMS [M+H]⁺ = 582.3 m/z.

【0238】

実施例31: 化合物30の合成

【化214】



20

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(30)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および3,3-ジフルオロピロリジンを用いて調製した。

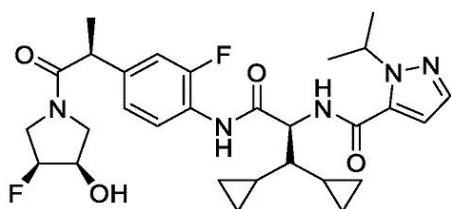
30

LCMS [M+H]⁺ = 560.2 m/z.

【0239】

実施例32: 化合物31の合成

【化215】



40

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-((3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(31)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(3R,4S)-4-フルオロピロリジン-3-オール塩酸塩を用いて

50

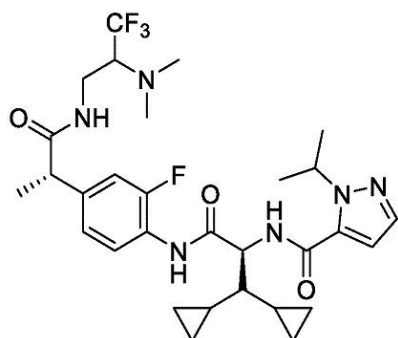
調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 558.2 \text{ m/z}$.

【0240】

実施例 33：化合物 32 の合成

【化 216】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((2S)-1-((2-(ジメチルアミノ)-3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(32)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および3,3,3-トリフルオロ-N2,N2-ジメチル-プロパン-1,2-ジアミン二塩酸塩を用いて調製した。

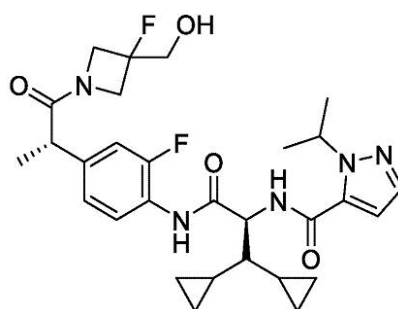
20

LCMS $[M+H]^+ = 609.2 \text{ m/z}$.

【0241】

実施例 34：化合物 33 の合成

【化 217】



30

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-(3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(33)

40

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(3-フルオロアゼチジン-3-イル)メタノールを用いて調製した。

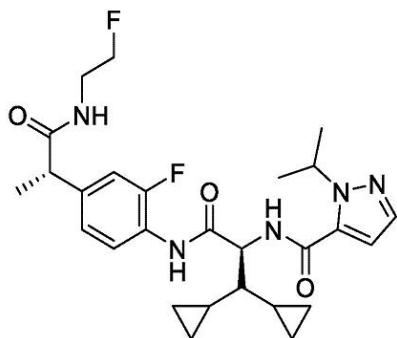
LCMS $[M+H]^+ = 558.2 \text{ m/z}$.

【0242】

実施例 35：化合物 34 の合成

50

【化 2 1 8】



10

N-((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-((S)-1-((2-フルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (34)

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-フルオロエタンアミン塩酸塩を用いて調製した。

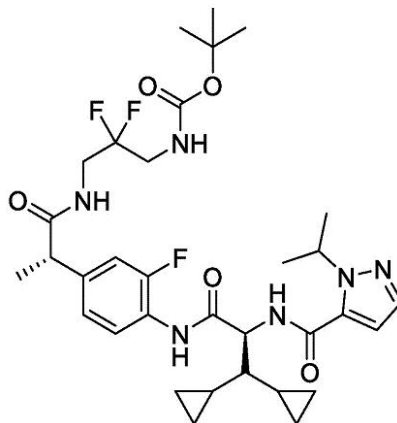
LCMS $[M+H]^+ = 516.2 \text{ m/z}$.

20

【0 2 4 3】

実施例 3 6 : 化合物 3 5 の合成

【化 2 1 9】



30

tert-ブチル (3-((S)-2-(4-((S)-3, 3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパンアミド)-2, 2-ジフルオロプロピル)カルバメート (35)

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸およびtert-ブチル N-(3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)カルバメートを用いて調製した。

40

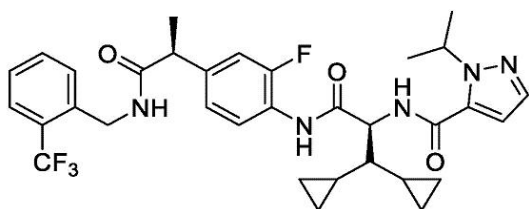
LCMS $[M+H]^+ = 628.2 \text{ m/z}$.

【0 2 4 4】

実施例 3 7 : 化合物 3 6 の合成

50

【化 2 2 0】



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (36)

10

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および [2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミンを用いて調製した。

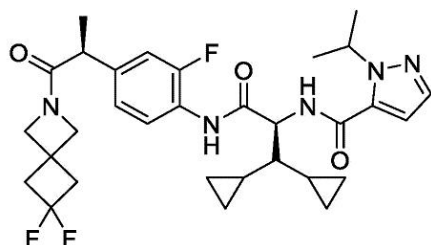
LCMS $[M+H]^+ = 663.3 \text{ m/z}$.

【0 2 4 5】

実施例 3 8 : 化合物 3 7 の合成

【化 2 2 1】

20



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-(6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3 . 3]ヘプタン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (37)

30

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および 6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3 . 3]ヘプタン塩酸塩を用いて調製した。

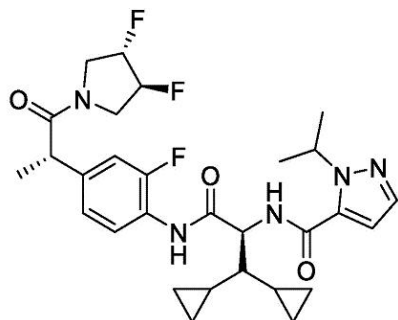
LCMS $[M+H]^+ = 586.2 \text{ m/z}$.

【0 2 4 6】

実施例 3 9 : 化合物 3 8 の合成

【化 2 2 2】

40



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-((3S,4S

50

) - 3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル) - 2-フルオロフェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン-2-イル) - 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (38)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4-アミノ-3-フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および (3S, 4S) - 3, 4-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いて調製した。

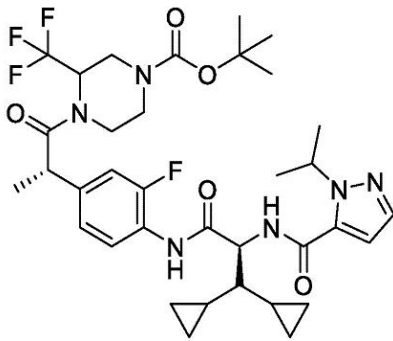
LCMS $[M+H]^+ = 560.2 \text{ m/z}$.

【0247】

10

実施例40：化合物39の合成

【化223】



20

tert-ブチル 4 - ((S) - 2 - (4 - ((S) - 3, 3-ジシクロプロピル-2 - (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド) プロパンアミド) - 3-フルオロフェニル) プロパノイル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (39)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4-アミノ-3-フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および tert-ブチル 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン-1-カルボキシレートを用いて調製した。

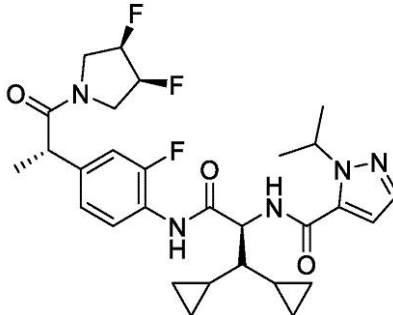
30

LCMS $[M+H]^+ = 707.2 \text{ m/z}$.

【0248】

実施例41：化合物40の合成

【化224】



40

N - ((S) - 1, 1-ジシクロプロピル-3 - ((4 - ((S) - 1 - ((3S, 4R) - 3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル) - 2-フルオロフェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン-2-イル) - 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (40)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4-アミノ-3-フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3

50

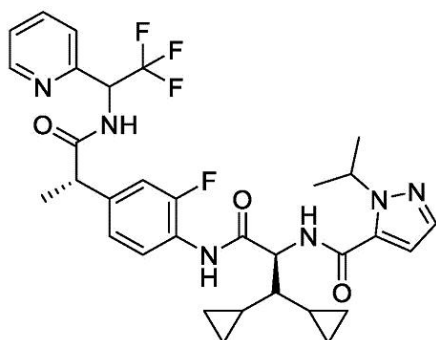
、3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(3S, 4R)-3, 4-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 560.2 \text{ m/z}$.

【0249】

実施例42：化合物41の合成

【化225】



10

N-((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(41)

20

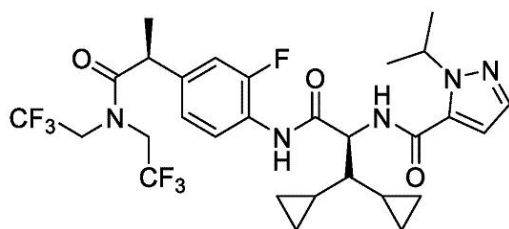
一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-ピリジル)エタンアミン二塩酸塩を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 629.2 \text{ m/z}$.

【0250】

実施例43：化合物42の合成

【化226】



30

N-((S)-1-((4-((S)-1-((bis(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(42)

40

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2, 2, 2-トリフルオロ-N-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)エタンアミンを用いて調製した。

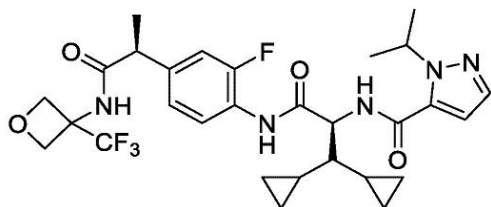
LCMS $[M+H]^+ = 634.2 \text{ m/z}$.

【0251】

実施例44：化合物43の合成

50

【化 2 2 7】



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (43)

10

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-アミン塩酸塩を用いて調製した。

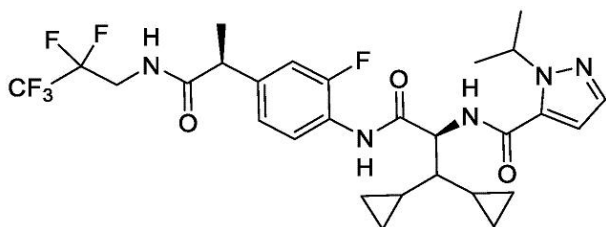
LCMS $[M+H]^+ = 594.2 \text{ m/z}$.

【0 2 5 2】

実施例 4 5：化合物 4 4 の合成

【化 2 2 8】

20



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (44)

30

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩を用いて調製した。

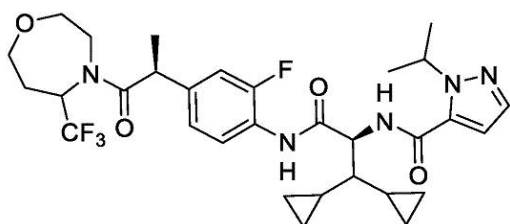
LCMS $[M+H]^+ = 602.2 \text{ m/z}$.

【0 2 5 3】

実施例 4 6：化合物 4 5 の合成

【化 2 2 9】

40



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((5-(トリフルオロメチル)-1,4-オキサゼピン-4-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソ

50

ロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(45)。

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および5-(トリフルオロメチル)-1,4-オキサゼパン塩酸塩を用いて調製した。

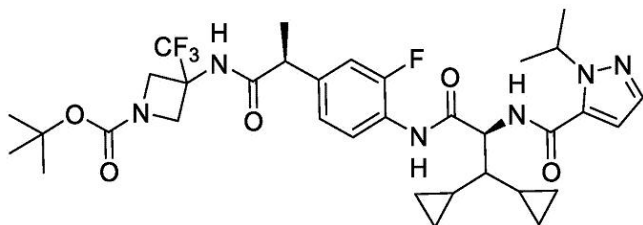
LCMS $[M+H]^+ = 622.2 \text{ m/z}$.

【0254】

実施例47：化合物46の合成

【化230】

10



tert-ブチル 3-((S)-2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパンアミド)-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(46)。

20

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および名称を用いて調製した。

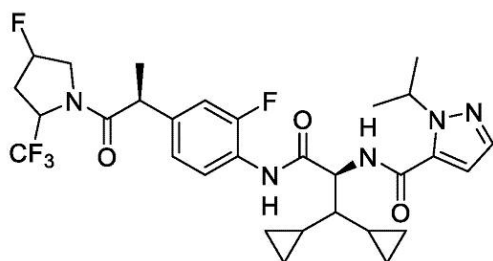
LCMS $[M+H]^+ = 693.2 \text{ m/z}$.

【0255】

実施例48：化合物47の合成

【化231】

30



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(47)

40

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩を用いて調製した。

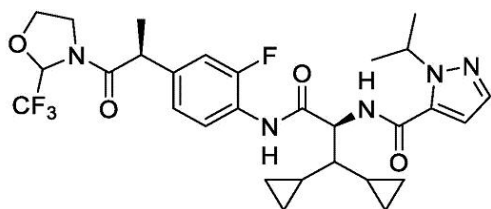
LCMS $[M+H]^+ = 610.1 \text{ m/z}$.

【0256】

実施例49：化合物48の合成

50

【化 2 3 2】



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)オキサゾリジン-3-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (48)

10

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-(トリフルオロメチル)オキサゾリジンを用いて調製した。表題化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0-100% EtOAcで溶出）により第1溶出の異性体として単離した。

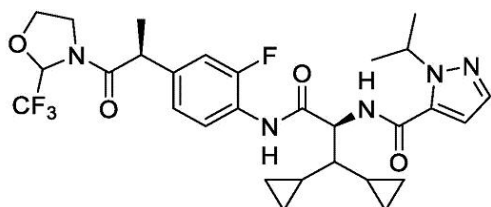
LCMS $[M+H]^+ = 594.1 \text{ m/z}$.

【0 2 5 7】

実施例 5 0：化合物 4 9 の合成

20

【化 2 3 3】



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)オキサゾリジン-3-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (49)

30

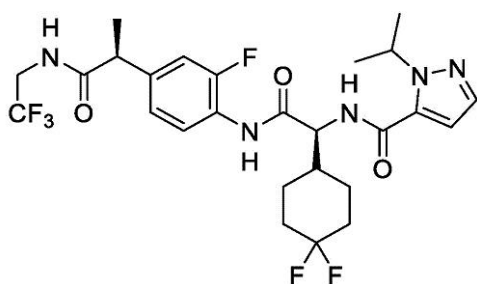
一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-(トリフルオロメチル)オキサゾリジンを用いて調製した。表題化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0-100% EtOAcで溶出）により第2溶出の異性体として単離した。LCMS $[M+H]^+ = 594.1 \text{ m/z}$.

【0 2 5 8】

実施例 5 1：化合物 5 0 の合成

40

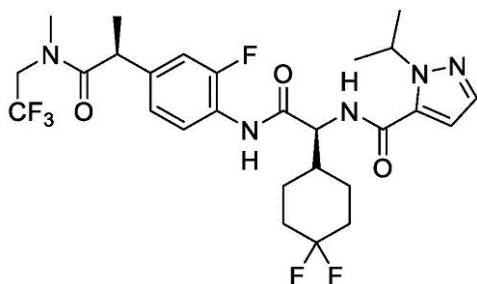
【化 2 3 4】



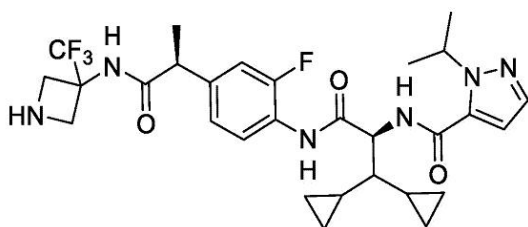
N-((S)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン

50

【化 2 3 5】



【化 2 3 6】

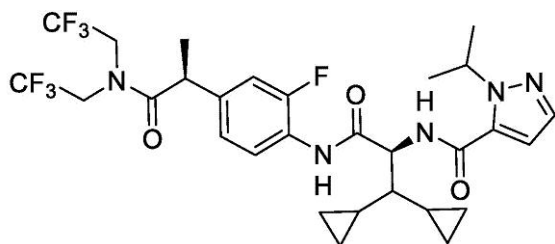


【 0 2 6 1 】

50

実施例 5 4：化合物 5 3 の合成

【化 2 3 7】



N - ((S) - 1 - ((4 - ((S) - 1 - (ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (53)

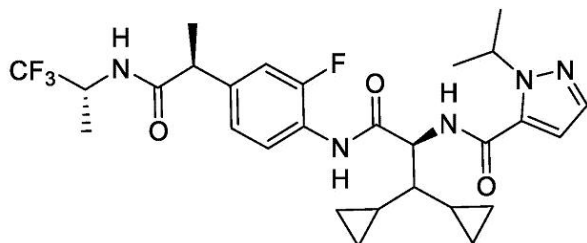
一般スキーム C に従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸およびビス (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン塩酸塩を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 620.1 \text{ m/z}$.

【0 2 6 2】

実施例 5 5：化合物 5 4 の合成

【化 2 3 8】



N - ((S) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (54)

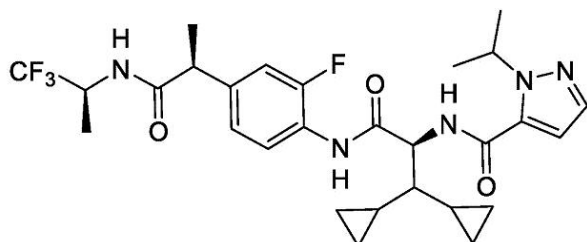
一般スキーム C に従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミン塩酸塩を調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 566.1 \text{ m/z}$.

【0 2 6 3】

実施例 5 6：化合物 5 5 の合成

【化 2 3 9】



N - ((S) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 -

オキソ-1-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(55)

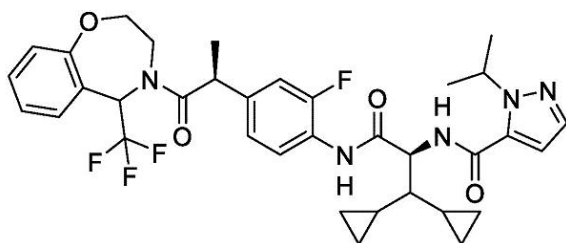
一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 566.1 \text{ m/z}$.

【0264】

実施例57：化合物56の合成

【化240】



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(56)

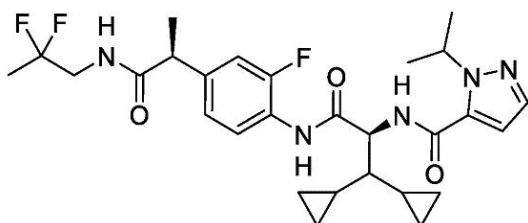
一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および5-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピンを用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 670.1 \text{ m/z}$.

【0265】

実施例58：化合物57の合成

【化241】



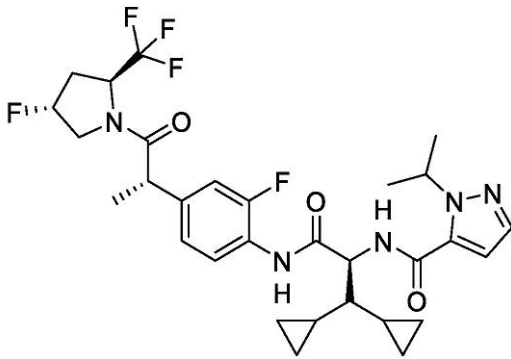
N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((S)-1-((2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(57)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2,2-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 548.2 \text{ m/z}$.

実施例59：化合物58の合成

【化 2 4 2】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-((2S,4R)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(58)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(2S,4R)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩を用いて調製した。

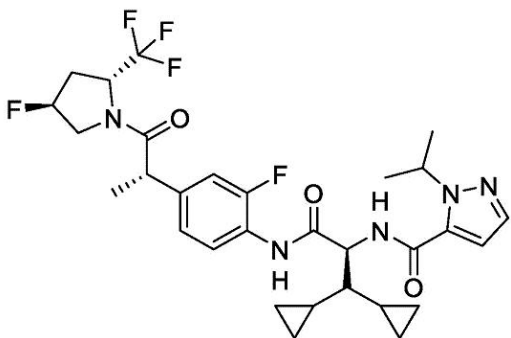
20

LCMS $[M+H]^+ = 610.1 \text{ m/z}$.

【0266】

実施例60：化合物59の合成

【化 2 4 3】



30

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(59)

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および(2R,4S)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩を用いて調製した。

40

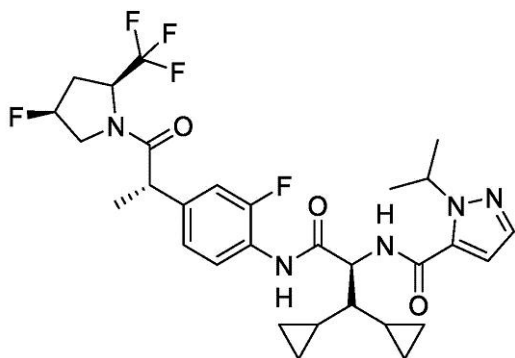
LCMS $[M+H]^+ = 610.1 \text{ m/z}$.

【0267】

実施例61：化合物60の合成

50

【化 2 4 4】



10

N - ((S) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((2S, 4S) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキシプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (60)

一般スキームCに従って、T3Pで例示される手順において、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および (2S, 4S) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン塩酸塩を用いて調製した。

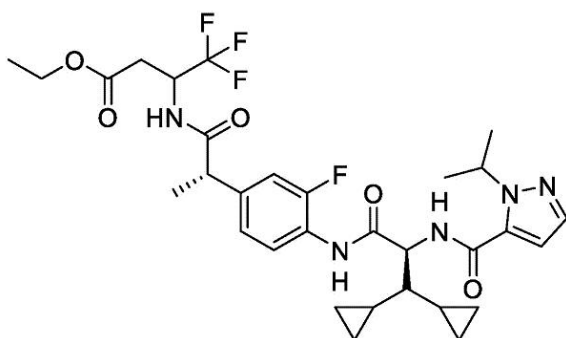
20

LCMS $[M+H]^+ = 610.1 \text{ m/z}$.

【0268】

実施例62：化合物61の合成

【化 2 4 5】



30

エチル 3 - ((S) - 2 - (4 - ((S) - 3, 3 - ジシクロプロピル - 2 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) プロパンアミド) - 3 - フルオロフェニル) プロパンアミド) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタノエート (61)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸およびエチル 3 - アミノ - 4, 4, 4 - トリフルオロブタノエートを用いて調製した。

40

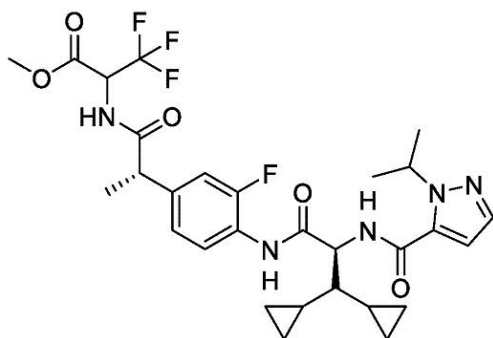
LCMS $[M+H]^+ = 638.2 \text{ m/z}$.

【0269】

実施例63：化合物62の合成

50

【化 2 4 6】



10

メチル 2- [[(2S)-2-[4- [[(2S)-3,3-ジシクロプロピル-2-[(2-イソプロピルピラゾール-3-カルボニル)アミノ]プロパノイル]アミノ]-3-フルオロフェニル]プロパノイル]アミノ]-3,3,3-トリフルオロプロパノエート (62)

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸およびメチル 2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパノエート塩酸塩を用いて調製した。

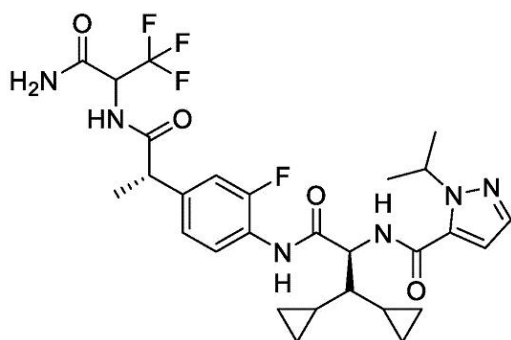
20

LCMS $[M+H]^+ = 610.1 \text{ m/z}$.

【0270】

実施例 6 4：化合物 6 3 の合成

【化 2 4 7】



30

N-((2S)-1-((4-((2S)-1-((3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-3-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (63)

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド塩酸塩を用いて調製した。

40

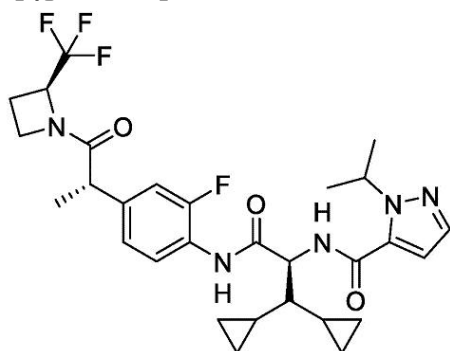
LCMS $[M+H]^+ = 595.1 \text{ m/z}$.

【0271】

実施例 6 5：化合物 6 4 の合成

50

【化 2 4 8】



10

N - ((S) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (64)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および (S) - 2 - (トリフルオロメチル) アゼチジン トシレートを用いて調製した。

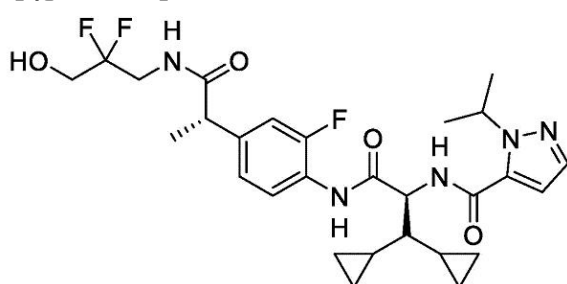
20

LCMS $[M+H]^+ = 578.1 \text{ m/z}$.

【0 2 7 2】

実施例 6 6 : 化合物 6 5 の合成

【化 2 4 9】



30

N - ((S) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((4 - ((S) - 1 - ((2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (65)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および 3 - アミノ - 2, 2 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オールを用いて調製した。

40

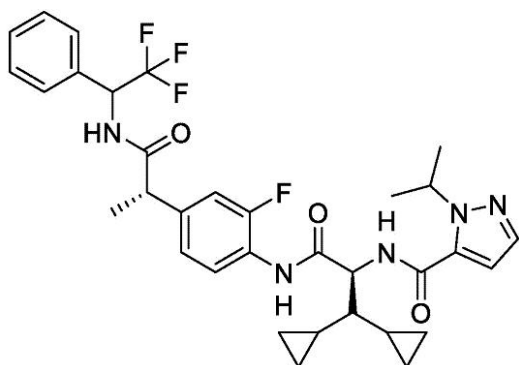
LCMS $[M+H]^+ = 564.2 \text{ m/z}$.

【0 2 7 3】

実施例 6 7 : 化合物 6 6 の合成

50

【化 2 5 0】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (6 6)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エタンアミン塩酸塩を用いて調製した。

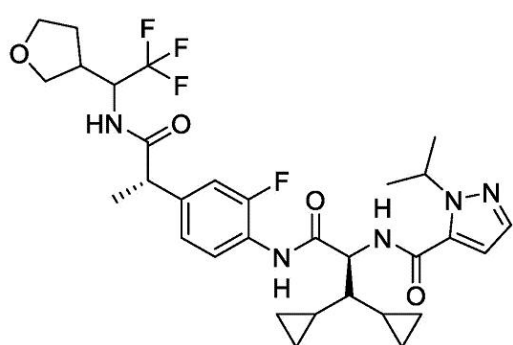
20

LCMS [M+H]⁺ = 628.1 m/z.

【0 2 7 4】

実施例 6 8 : 化合物 6 7 の合成

【化 2 5 1】



30

N - [(1 S) - 1 - (ジシクロプロピルメチル) - 2 - [2 - フルオロ - 4 - [(1 S) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エチル) アミノ] エチル] アニリノ] - 2 - オキソ - エチル] - 2 - イソプロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (6 7)

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エタンアミンを用いて調製した。

40

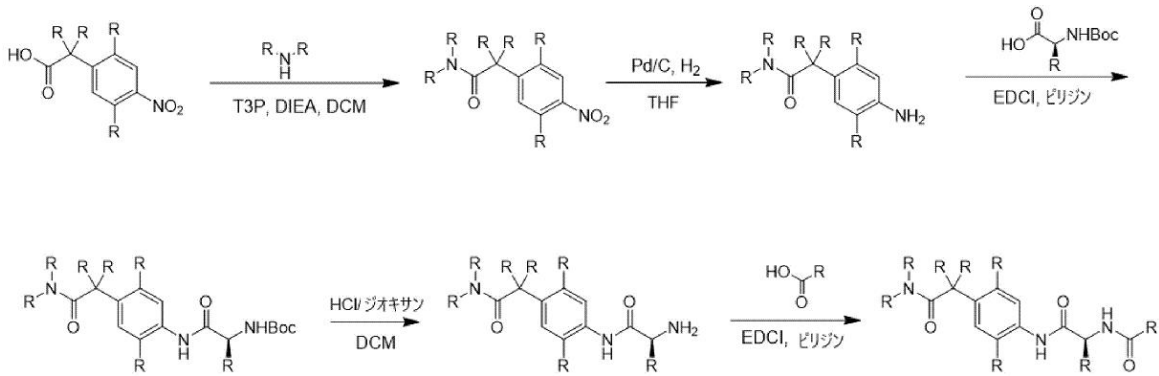
LCMS [M+H]⁺ = 622.2 m/z.

【0 2 7 5】

実施例 6 9 : 一般スキームA - 化合物 6 8 ~ 1 0 1 の合成

50

【化 2 5 2】



10

一般スキーム A に従って合成した実施例は、第 1 のステップでカルボン酸およびアミン、続いてステップ 3 でアミノ酸およびステップ 5 でカルボン酸を用いる。出発物質を使用順に記載する。

【 0 2 7 6】

実施例 7 0：化合物 6 8 の合成

【化 2 5 3】



20

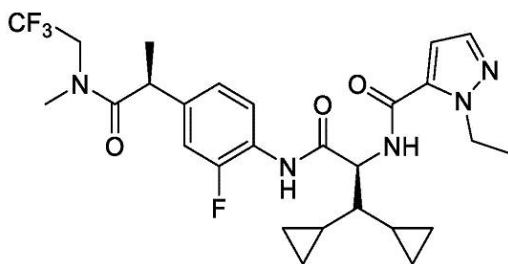
(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸

THF (5 0 . 0 m L) および H₂O (2 0 . 0 m L) 中のエチル 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパノエート (5 . 0 0 g , 2 0 . 7 m m o l , 1 . 0 0 e q) の溶液に、LiOH (1 . 9 9 g , 8 2 . 2 m m o l , 4 . 0 0 e q) を加えた。反応混合液を 1 0 ° C で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を H₂O (5 0 . 0 m L) で希釈し、HCl (1 . 0 0 M) で pH = 4 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を生成し、prep-SFC (カラム : DAICEL CHIRALPAK AD-H (2 5 0 m m x 3 0 m m , 5 μ m) 、移動相 : 1 5 % [1 : 1 のヘプタン : EtOH]) により精製して、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸 (2 . 5 0 g , 1 1 . 7 m m o l , 5 6 . 6 % の収率) を第 2 溶出の異性体と黄色の油状物として得た。

30

【 0 2 7 7】

【化 2 5 4】



40

N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (6 8)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパ

50

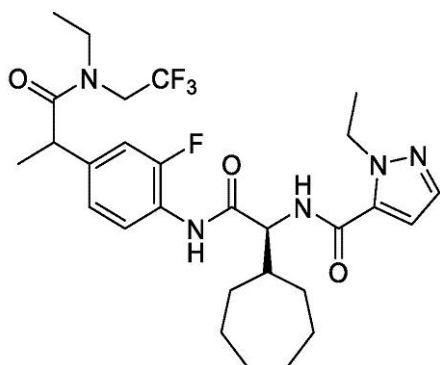
ン酸および 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 552.2 \text{ m/z}$.

【0278】

実施例 71：化合物 69 の合成

【化 255】



10

N-((1S)-1-シクロヘプチル-2-((4-(1-(エチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (69)

20

一般スキーム A に従って、2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および N-エチル-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-シクロヘプチル酢酸および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物を、キラル SFC 精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm x 30mm, 10 μm); 移動相: 20% [IPA 中の 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$]) により第 1 溶出の単一異性体として単離した。

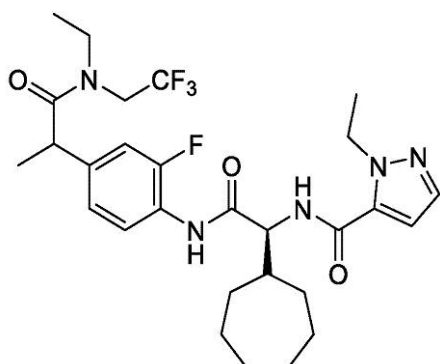
LCMS $[M+H]^+ = 568.2 \text{ m/z}$.

【0279】

30

実施例 72：化合物 70 の合成

【化 256】



40

N-((1S)-1-シクロヘプチル-2-((4-(1-(エチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (70)

一般スキーム A に従って、2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および N-エチル-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-シクロヘプチル酢酸および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物を、キラル SFC

50

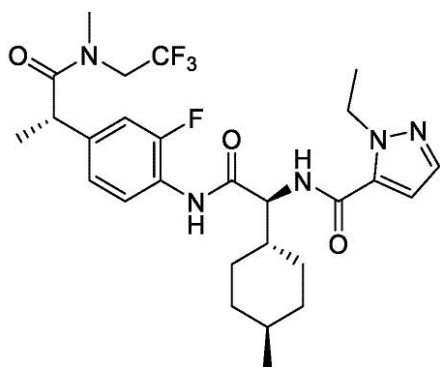
C精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm x 30mm，10μm）；移動相：20% [IPA中の0.1% NH₃H₂O]）により第2溶出の単一立体異性体として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 568.2 m/z.

【0280】

実施例73：化合物71の合成

【化257】



10

1-エチル-N-((S)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1-((1r,4S)-4-メチルシクロヘキシル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(71)

20

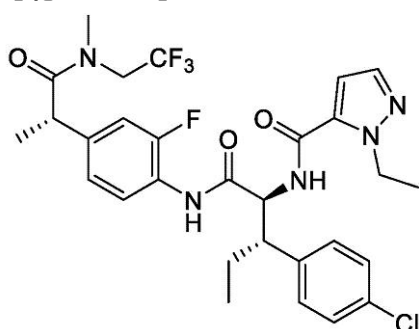
一般スキームAに従って、2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸およびN-メチル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((1r,4S)-4-メチルシクロヘキシル)酢酸および1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

LCMS [M+H]⁺ = 554.3 m/z.

【0281】

実施例74：化合物72の合成

【化258】



30

N-((2S,3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(72)

40

一般スキームAに従って、2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸およびN-メチル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(2S,3S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-クロロフェニル)ペンタン酸および1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

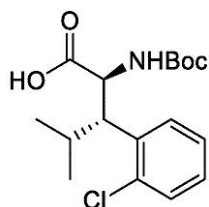
LCMS [M+H]⁺ = 610.3 m/z.

【0282】

実施例75：化合物73の合成

50

【化 2 5 9】



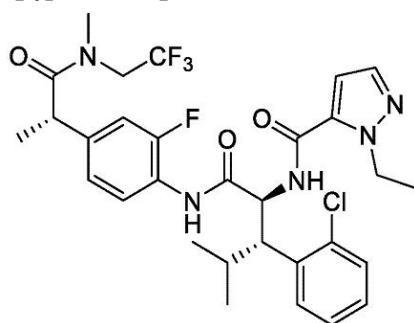
(2S, 3S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - メチルペンタン酸

WO 2 0 1 9 / 2 2 3 7 1 8 に従って調製した。絶対立体配置は、15 mg の表題化合物を 45 °C にて 0.9 mL の 1 : 2 A C N / 水中の 5.4 mg の (S) - フェニルエチルアミンとともにゆっくりとした蒸発によって成長させた結晶である (S) - フェニルエチルアミン、(2S, 3R) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - メチルペンタン酸による緊密イオン対として関連するジアステレオマーの単結晶 x 線回折によって分析した [パラメータ: (Cu K α)、空間群 = I 2、a = 12.6111 (4)、b = 6.5141 (3)、c = 30.7194 (10)、および α = 90 °、 β = 90.390 (3) °、 γ = 90 °]。

10

【0 2 8 3】

【化 2 6 0】



20

N - ((2S, 3S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (73)

30

一般スキーム A に従って、2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および N - メチル - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (2S, 3S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - メチルペンタン酸および 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。

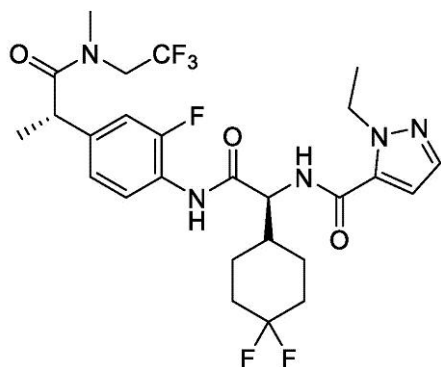
LCMS [M+H]⁺ = 624.2 m/z.

【0 2 8 4】

実施例 7 6 : 実施例 7 4 化合物の合成

40

【化 2 6 1】



10

N-((S)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(74)

一般スキームAに従って、2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸およびN-メチル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)酢酸および1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

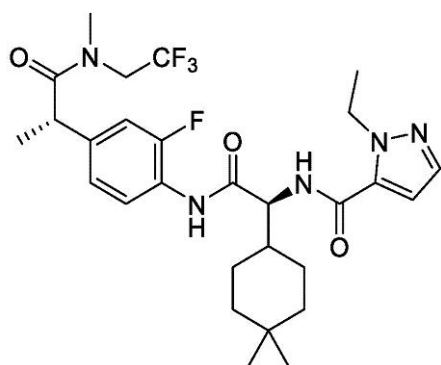
20

LCMS $[M+H]^+ = 576.3 \text{ m/z}$.

【0285】

実施例77：化合物75の合成

【化 2 6 2】



30

1-エチル-N-((S)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(75)

一般スキームAに従って、2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸およびN-メチル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-2-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)酢酸および1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

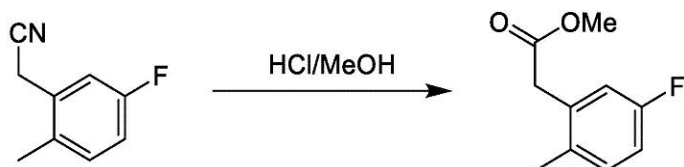
40

LCMS $[M+H]^+ = 566.4 \text{ m/z}$.

【0286】

実施例78：化合物76の合成

【化 2 6 3】



50

メチル 2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）アセテートの合成

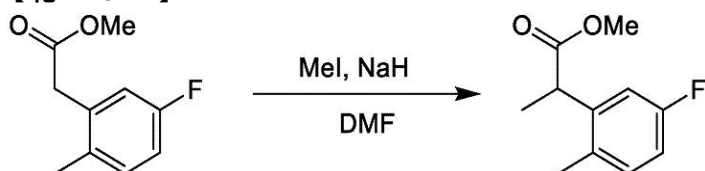
HCl/MeOH（4.00M, 70.0mL, 10.4eq）中の2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）アセトニトリル（4.00g, 26.8mmol, 1.00eq）の混合物を、N₂雰囲気下において80℃で16時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、H₂Oで希釈した。水層を飽和NaHCO₃水溶液でpH=8に調整し、続いてEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）アセテート（4.3g, 24mmol, 88%収率）を黄色の油状物として得た。

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 7.15 - 7.11（m, 1H）、6.95 - 6.88（m, 2H）、3.71（s, 3H）、3.62（s, 2H）、2.27（s, 3H）。

10

【0287】

【化264】



メチル 2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパノエート

DMF（50.0mL）中のメチル 2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）アセテート（3.90g, 21.4mmol, 1.00eq）の溶液に、0℃でNaH（980mg, 24.5mmol, 60.0%の純度, 1.14eq）を加えた。該混合物を0℃で0.2時間攪拌し、次いでヨードメタン（2.73g, 19.2mmol, 1.20mL, 0.900eq）を加えた。該混合物を10℃で1.5時間攪拌した。反応混合液を0℃にて1.00M HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、prep-HPLC（水中の0-100% ACN（0.05% HClを含む））により精製して、残渣を得た。残渣を濃縮し、EtOAcで抽出し、次いで該有機層をで無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパノエート（2.80g, 14.2mmol, 66.6%収率）を黄色の油状物として得た。

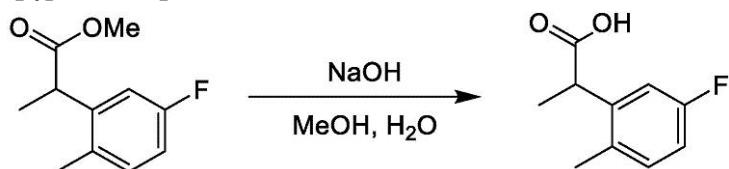
20

¹H NMR:（400 MHz、CDCl₃） δ 7.14 - 7.10（m, 1H）、6.99（dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 1H）、6.88 - 6.83（m, 1H）、3.96 - 3.90（m, 1H）、3.68（s, 3H）、2.32（s, 3H）、1.47（d, J = 8.0 Hz, 3H）。

30

【0288】

【化265】



40

2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸

MeOH（35.0mL）中のメチル 2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパノエート（2.80g, 14.2mmol, 1.00eq）の溶液に、0℃でH₂O（8.00mL）中のNaOH（1.14g, 28.5mmol, 2.00eq）の溶液を加えた。該混合物を30℃で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、H₂Oで希釈した。水層を1.00M HClでpH=3に調整し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸（2.45g, 13.4mmol, 94.2%収率）を黄色の固形物として得た。

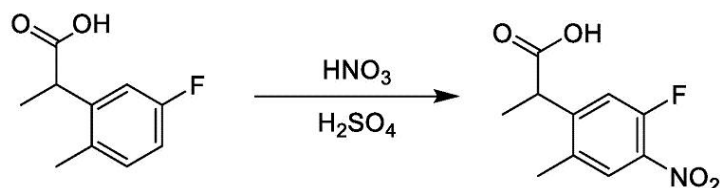
¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 11.4（s, 1H）、7.15 - 7.11（m, 1H）、

50

7.03 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 12.8$ Hz、1H)、6.90 - 6.85 (m、1H)、3.99 - 3.93 (m、1H)、2.34 (s、3H)、1.50 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【0289】

【化266】



10

2-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)プロパン酸

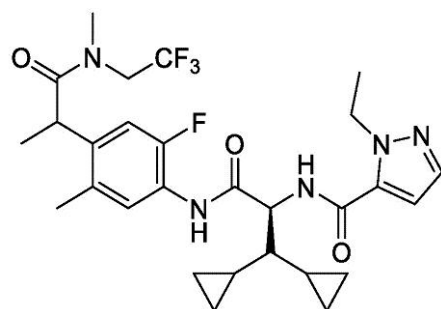
H_2SO_4 (20.0 mL) 中の 2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸 (2.45 g, 13.4 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0℃で HNO_3 (1.82 g, 20.2 mmol, 1.30 mL, 70.0% の純度, 1.50 eq) をゆっくり加え、該混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。該混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出し、該有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製 2-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)プロパン酸 (3.60 g) を黄色の油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) δ 7.91 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.31 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、4.16 - 4.12 (m、1H)、2.43 (s、3H)、1.57 - 1.56 (m、3H)。

20

【0290】

【化267】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (76)

一般スキーム A に従って、2-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)プロパン酸および 2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを用いて調製した。表題化合物を、キラル SFC 精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 μ m); 移動相: 30% [メタノール中の 0.1% NH_3 H_2O]) により最初に溶出する単一立体異性体として単離した。

40

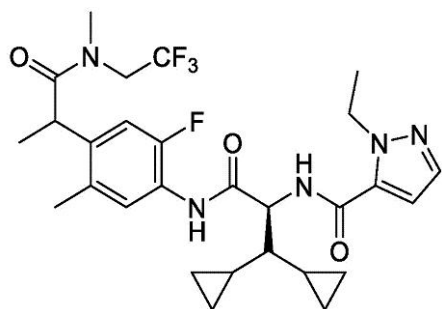
LCMS $[M+H]^+ = 566.3$ m/z。

【0291】

実施例 79: 化合物 77 の合成

50

【化 2 6 8】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (7 7)

一般スキーム A に従って、2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸および 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドを用いて調製した。表題化合物を、キラル SFC 精製 (カラム : DAICEL CHIRALPAK IC (2 5 0 mm x 3 0 mm , 5 μ m) ; 移動相 : 3 0 % [メタノール中の 0 . 1 % NH₃ H₂O]) により 2 番目に溶出する単一の立体異性体として単離した。

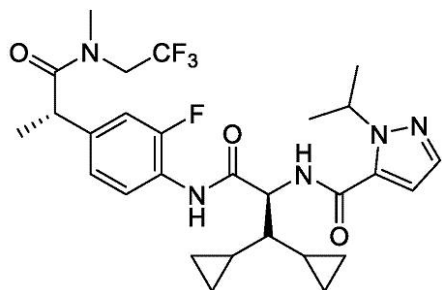
20

LCMS [M + H]⁺ = 566.3 m/z。

【 0 2 9 2 】

実施例 8 0 : 化合物 7 8 の合成

【化 2 6 9】



30

N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (7 8)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸および 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。

40

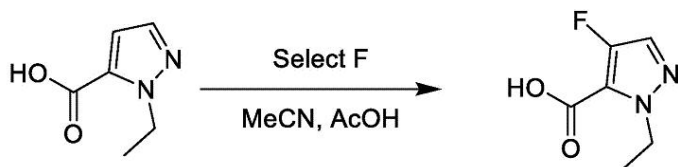
LCMS [M + H]⁺ = 566.2 m/z。

【 0 2 9 3 】

実施例 8 1 : 化合物 7 9 の合成

50

【化 2 7 0】



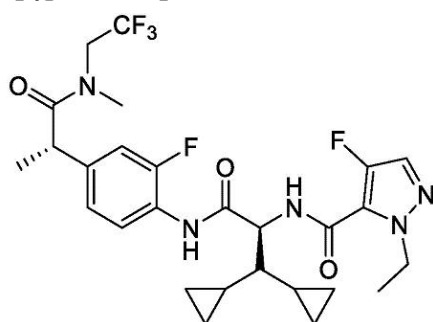
1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.500 g, 3.57 mmol, 1.00 eq) および Select F (2.53 g, 7.14 mmol, 2.00 eq) を、マイクロ波反応バイアルに加え、MeCN (8.00 mL) および AcOH (3 mL) で希釈した。密閉したチューブを、マイクロ波にて 110 °C で 6 時間加熱した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、prep-HPLC (水中の 7-37 % ACN (0.225 % ギ酸を含む) で溶出) により精製して、1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (160 mg, 1.01 mmol, 28.3 % 収率) を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.57 - 4.52 (m, 2H)、1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0 2 9 4】

【化 2 7 1】



N-((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (79)

一般スキーム A に従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸および 1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

LCMS [M+H]⁺ = 570.3 m/z.

【0 2 9 5】

実施例 82：化合物 80 の合成

10

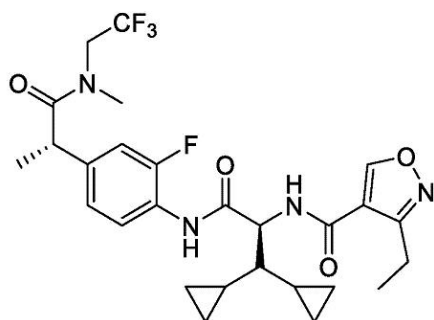
20

30

40

50

【化 2 7 2】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-3-エチルイソキサゾール-4-カルボキサミド(80)

一般スキームAに従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸および3-エチルイソキサゾール-4-カルボン酸を用いて調製した。

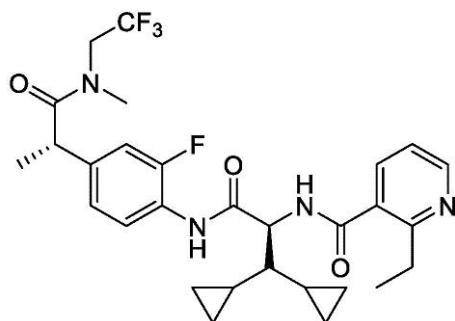
LCMS $[M+H]^+ = 553.2 \text{ m/z}$.

20

【0 2 9 6】

実施例 8 3 : 化合物 8 1 の合成

【化 2 7 3】



30

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-2-エチルニコチンアミド(81)

一般スキームAに従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸および2-エチルニコチン酸を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 563.2 \text{ m/z}$.

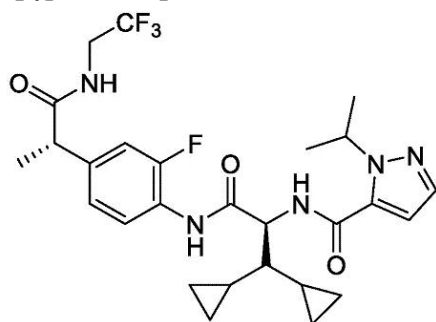
40

【0 2 9 7】

実施例 8 4 : 化合物 8 2 の合成

50

【化 2 7 4】



10

N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (8 2)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸および 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。

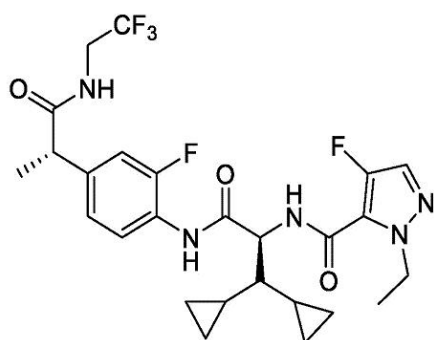
LCMS $[M+H]^+ = 552.2 \text{ m/z}$.

20

【 0 2 9 8 】

実施例 8 5 : 化合物 8 3 の合成

【化 2 7 5】



30

N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (8 3)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸および 1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。

40

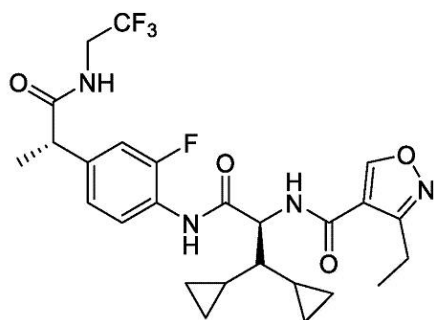
LCMS $[M+H]^+ = 556.3$.

【 0 2 9 9 】

実施例 8 6 : 化合物 8 4 の合成

50

【化 2 7 6】



10

N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 3 - エチルイソキサゾール - 4 - カルボキサミド (8 4)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸および 3 - エチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸を用いて調製した。

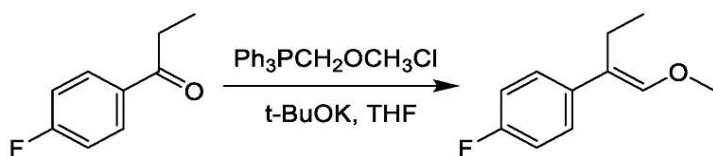
LCMS $[M+H]^+ = 539.1$.

20

【0300】

実施例 87：化合物 85 の合成

【化 2 7 7】



30

1 - フルオロ - 4 - (1 - メトキシブタ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゼン

THF (2 0 0 0 m L) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - オン (4 0 0 g , 2 . 6 3 m o l , 3 6 3 m L , 1 . 0 0 e q) の溶液に、t - B u O K (4 4 2 g , 3 . 9 4 m o l , 1 . 5 0 e q) および (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (1 . 1 7 k g , 3 . 4 2 m o l , 1 . 3 0 e q) を加えた。該混合物を 0 - 5 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 (2 0 0 0 m L) で処理し、E t O A c (2 0 0 0 m L) で希釈し、E t O A c で抽出した (3 x 2 0 0 0 m L) 。有機層を合わせて、食塩水 (8 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ , 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 0 / 1 ~ 5 0 / 1) により精製して、4 8 0 g を淡黄色の残渣として得て、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ , 石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1) によりさらに精製して、表題化合物 (3 2 0 g , 1 . 7 8 m o l , 6 7 . 5 % 収率) を淡黄色の油状物として得た。

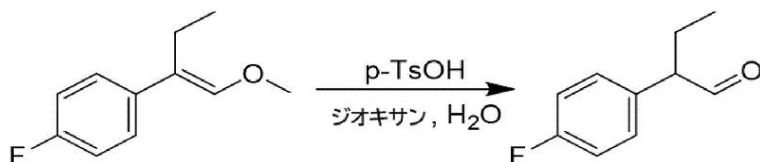
40

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 7.46 - 7.44 (m , 1 H) , 7.28 - 7.23 (m , 1 H) , 7.04 - 6.98 (m , 2 H) , 6.14 (d , J = 48.0 H z , 1 H) , 3.67 (d , J = 23.2 H z , 3 H) , 2.53 - 2.47 (m , 1 H) , 2.35 - 2.30 (m , 1 H) , 1.02 - 0.97 (m , 3 H) .

【0301】

50

【化 2 7 8】



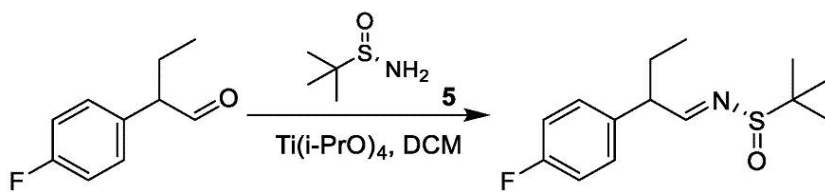
2 - (4 - フルオロフェニル) ブタナール

ジオキサン (4000 mL) および H₂O (400 mL) 中の 1 - フルオロ - 4 - (1 - メトキシプロパ-1-エン-2-イル) ベンゼン (420 g, 2.33 mol, 1.00 eq) の溶液に、TsOH (1.61 kg, 9.32 mol, 4.00 eq) を加えた。該混合物を 100 - 105 °C で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 (4000 mL) で処理し、次いで EtOAc (4000 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 x 3000 mL)。有機層を合わせて、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2000 mL) および食塩水 (1000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (400 g, 粗製物) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.65 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 3H).

【0302】

【化 2 7 9】



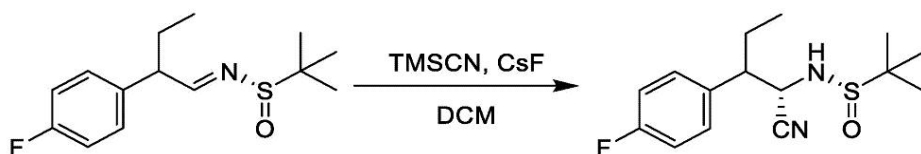
(S) - N - ((E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ブチリデン) - 2 - メチルプロパン-2-スルフィンアミド

THF (3000 mL) 中の 2 - (4 - フルオロフェニル) ブタナール (400 g, 2.41 mol, 1.00 eq) の溶液に、(S) - 2 - メチルプロパン-2-スルフィンアミド (350 g, 2.89 mol, 1.20 eq) および Ti(i-PrO)₄ (1.37 kg, 4.81 mol, 2.00 eq) を加えた。該混合物を 70 - 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合液を H₂O (5000 mL) で処理し、濾過し、該濾液を EtOAc で抽出した (3 x 5000 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (3000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル / 酢酸エチル = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、表題化合物 (450 g, 1.67 mol, 69.4% 収率) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.17 (d, J = 24.0 Hz, 9H), 0.93 - 0.89 (m, 3H).

【0303】

【化 2 8 0】



(S) - N - ((1S) - 1 - シアノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ブチル) - 2 - メ

10

20

30

40

50

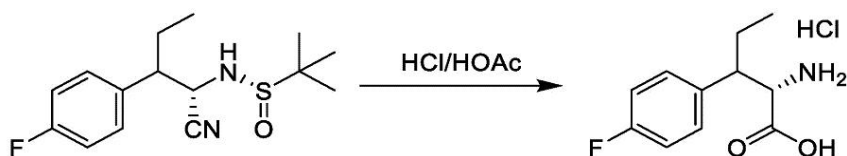
チルプロパン-2-スルフィンアミド

(S)-N-((E)-2-(4-フルオロフェニル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの溶液に。DCM (2000 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)ブタナール (220 g, 817 mmol, 1.00 eq) の溶液に、TMSCN (162 g, 1.63 mol, 204 mL, 2.00 eq)、CsF (37.2 g, 245 mmol, 9.03 mL, 0.30 eq) およびH₂O (2.94 g, 163 mmol, 2.94 mL, 0.20 eq) を加えた。該混合物を10-25℃で12時間攪拌した。反応混合液を水 (2000 mL) で処理し、次いでDCM (2000 mL) で希釈し、DCMで抽出した (3 x 2000 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (800 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 20:1~5:1) により精製して、表題化合物 (200 g, 674 mmol, 82.6% 収率) をオフホワイト色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 - 7.22 (m, 1H)、7.18 - 7.13 (m, 1H)、7.03 - 7.00 (m, 2H)、4.35 - 4.19 (m, 1H)、3.63 - 3.46 (m, 1H)、2.92 - 2.81 (m, 1H)、1.98 - 1.73 (m, 2H)、1.11 (d, J = 20.0 Hz, 9H)、0.85 - 0.77 (m, 3H)。

【0304】

【化281】

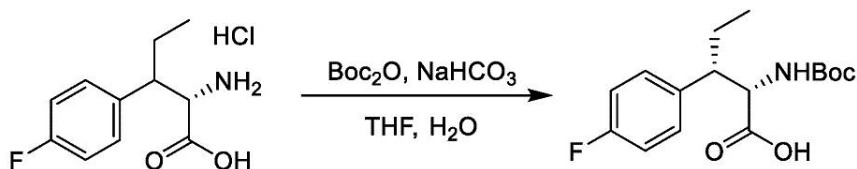


(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸塩酸塩

AcOH (400 mL) 中の (S)-N-((1S)-1-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)ブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (200 g, 674 mmol, 1.00 eq) の溶液に、HCl (8M, 2000 mL, 23.7 eq) を加えた。該混合物を100-105℃で12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残渣 (200 g, 粗製物) を褐色の油状物として得た。残渣をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0305】

【化282】



(2S,3S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸

THF (1200 mL) およびH₂O (1200 mL) 中の (2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸塩酸塩 (200 g, 粗製物) の溶液に、Boc₂O (413 g, 1.89 mol, 435 mL) およびK₂CO₃ (523 g, 3.79 mol) を加えた。該混合物を15-25℃で3時間攪拌した。反応混合液を1M HClでpH = 3-4に調整し、EtOAc (2000 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (3 x 2000 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (800 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル = 20/1~5/1) により精製して、逆相HPLC (カラム: Welch Ultimate XB-SiOH₂ 50 x 50, 10 μm; 移動相: [ヘキサン-EtOH, 0.1% NH₃·H₂O]; B%: 10%-40

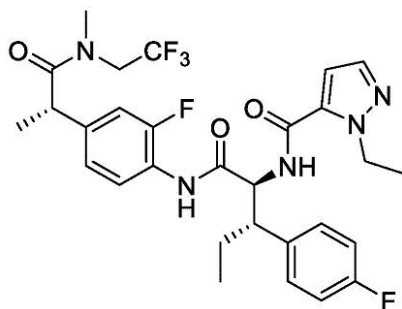
%) および SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 50 mm, 10 μ m); 移動相: [0.1% NH_3 H_2O IPA]; B%: 25%) によりさらに精製して、異性体の混合物 (60.0 g, 186 mmol, 19.7% 収率, 96.8% の純度) を淡黄色の油状物として得た。表題化合物を、25.0 g の混合物のキラル SFC 精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); エタノール中の 0.1% NH_3 H_2O の 15% で溶出) により単一の立体異性体として単離した。表題化合物 (12.0 g, 38.5 mmol, 48.0% 収率) を最初の溶出異性体およびオフホワイト色の固形物として得た。

LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 334.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7.23 - 7.19 (m, 2H)、7.02 - 6.98 (m, 2H)、4.37 - 4.34 (m, 1H)、3.00 - 2.95 (m, 1H)、1.83 - 1.67 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)、0.88 - 0.76 (m, 3H)。

絶対立体配置は、1 mL の 1:1 の ACN/MeOH 中の 17 mg の表題化合物および 6.5 mg の (R)-フェニルエチルアミンのゆっくりとした蒸発によって成長させた結晶の単結晶 X 線回折によって決定した [パラメータ: (CuK α)、空間群 = $\text{P}2_1$ 、 $a = 11.0606$ (3)、 $b = 5.51880$ (10)、 $c = 19.8399$ (5)、および $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 102.312$ (2) $^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$]。

[0306]

[化283]



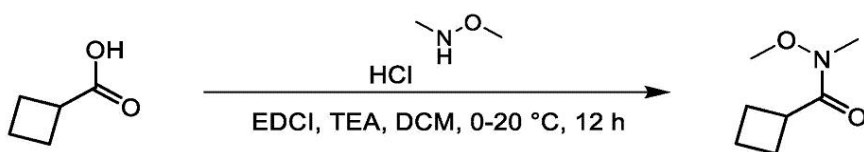
1-エチル-N-((2S, 3S)-1-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソペンタン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (85)

一般スキーム A に従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および 2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (2S, 3S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸および 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 594.1$ m/z.

[0307]

[化284]



N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド

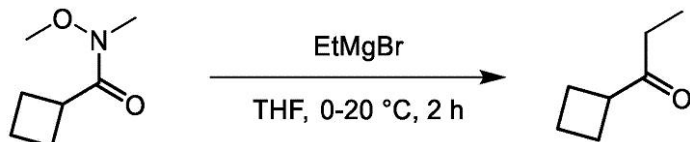
DCM (350 mL) 中のシクロブタンカルボン酸 (75.0 g, 749 mmol, 71.4 mL, 1.00 eq) の溶液に、0 $^\circ\text{C}$ で N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (87.7 g, 899 mmol, 1.20 eq)、EDCI (215 g, 1.12 mol, 1.50 eq)、および TEA (114 g, 1.12 mol, 156 mL, 1.50 eq) を加えた。反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO_3

で処理し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、1 N HClおよび食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、N-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド (98.0 g, 684 mmol, 91.3%収率) を淡黄色の液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 3.64 (s, 3H)、3.46 (d, $J = 6.8$ Hz、1H)、3.16 (s, 3H)、2.35 - 2.29 (m, 2H)、2.14 - 2.10 (m, 2H)、1.96 - 1.81 (m, 2H) .

【0308】

【化285】



10

1-シクロブチルプロパン-1-オン

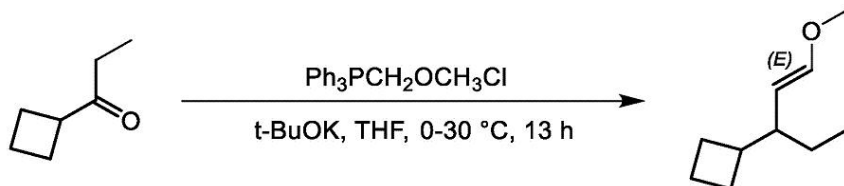
THF (100 mL) 中のN-メトキシ-N-メチルシクロブタンカルボキサミド (20.0 g, 140 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0 °CでEtMgBr (3.00 M, 55.9 mL, 1.20 eq) を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。該反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-シクロブチルプロパン-1-オン (13.0 g, 粗製物) を淡黄色の液体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 3.29 - 3.22 (m, 1H)、2.40 - 2.33 (m, 2H)、2.22 - 2.11 (m, 4H)、2.04 - 1.94 (m, 2H)、1.04 (t, $J = 7.6$ Hz、3H) .

【0309】

【化286】



30

(E) - (1-メトキシペンター1-エン-3-イル) シクロブテン

THF (60.0 mL) 中の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (49.5 g, 144 mmol, 1.20 eq) の溶液に、 N_2 下において0 °CでTHF (60.0 mL) 中のt-BuOK (16.2 g, 144 mmol, 1.20 eq) を滴下して加えた。添加後、該混合物を5 °Cで1時間攪拌し、次いで1-シクロブチルプロパン-1-オン (13.5 g, 120 mmol, 1.00 eq) を滴下して加えた。生じた混合物を30 °Cで12時間攪拌した。該反応物を H_2O で処理し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 石油エーテル：酢酸エチル = 50 : 1) により精製して、(E) - (1-メトキシペンター1-エン-3-イル) シクロブタン (10.0 g, 71.3 mmol, 59.2%収率) を淡黄色の液体として得た。

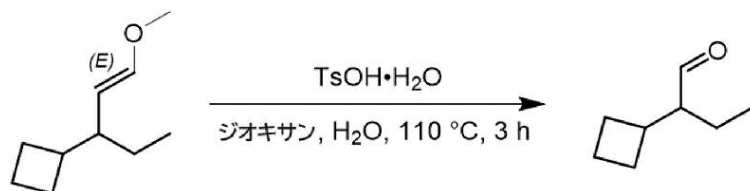
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 5.67 (d, $J = 11.2$ Hz、1H)、3.54 (d, $J = 13.2$ Hz、3H)、2.91 - 2.86 (m, 1H)、2.05 - 2.01 (m, 4H)、2.00 - 1.85 (m, 2H)、1.84 - 1.83 (m, 2H)、1.00 - 0.93 (m, 3H) .

【0310】

50

【化 2 8 7】



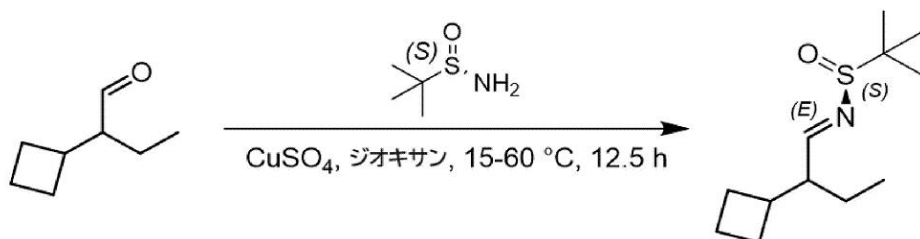
2-シクロブチルブタナール

ジオキサン (50.0 mL) および H₂O (5.00 mL) 中の (E) - (1-メトキシペンター-1-エン-3-イル) シクロブタン (10.0 g, 71.3 mmol, 1.00 eq) の溶液に、TsOH·H₂O (54.3 g, 285 mmol, 4.00 eq) を加えた。該混合物を 110 °C で 3 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-シクロブチルブタナール (10.0 g, 粗製物) を淡黄色の液体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ : 9.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、2.49 - 2.47 (m, 1H)、2.19 - 2.06 (m, 1H)、1.91 - 1.82 (m, 2H)、1.82 - 1.79 (m, 4H)、1.55 - 1.51 (m, 2H)、0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0 3 1 1】

【化 2 8 8】

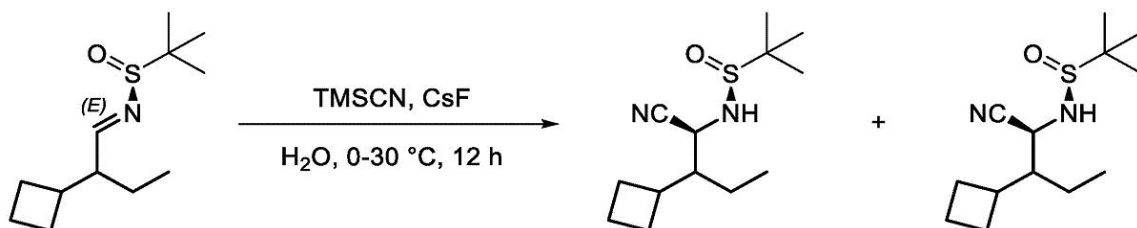


(S) - N - ((E) - 2-シクロブチルブチリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

ジオキサン (60.0 mL) 中の 2-シクロブチルブタナール (10.0 g, 79.2 mmol, 1.00 eq) の溶液に、N₂ 下において 15 °C で (S) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (11.5 g, 95.1 mmol, 1.20 eq) を加えた。添加後、該混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで CuSO₄ (25.3 g, 158 mmol, 24.3 mL, 2.00 eq) を滴下して加えた。生じた混合物を 60 °C で 12 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、(S) - N - ((E) - 2-シクロブチルブチリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (8.70 g, 粗製物) を淡黄色の油状物として得た。

【0 3 1 2】

【化 2 8 9】

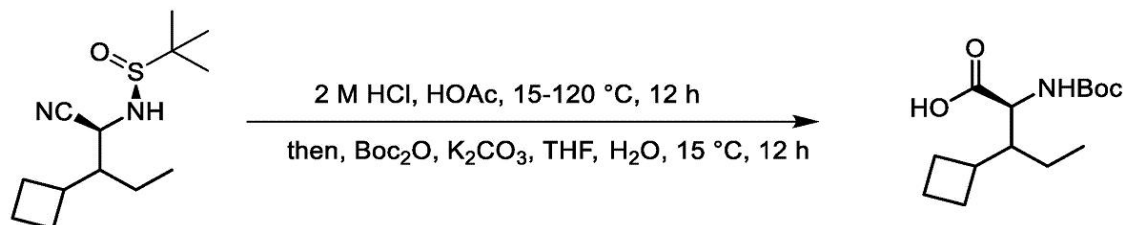


(S) - N - ((1S) - 1-シアノ-2-シクロブチルブチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

DCM (80.0 mL) 中の (S) - N - ((E) - 2-シクロブチルブチリデン) -

2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (8.70 g, 37.9 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0℃でH₂O (1.37 g, 75.9 mmol, 1.37 mL, 2.00 eq) 中のCsF (1.15 g, 7.59 mmol, 280 μ L, 0.20 eq)、およびTMSCN (7.53 g, 75.9 mmol, 9.49 mL, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を30℃で12時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで処理し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1 ~ 1:1) により精製した。残渣をキラルSFC精製 (カラム: (S, S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 μ m); 移動相: 5% ~ 40% [MeOH中で0.05% ジエチルアミン]) により精製して、(S)-N-((1S)-1-シアノ-2-シクロブチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.20 g, 12.5 mmol, 32.8% 収率, 99.7% の純度) の最初の溶出異性体を淡黄色の油状物として、(S)-N-((1S)-1-シアノ-2-シクロブチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.00 g, 11.7 mmol, 30.8% 収率, 100% の純度) の2番目の溶出異性体を淡黄色の油状物として得た。

最初の溶出異性体: LCMS [M+H]⁺ = 257.0 m/z; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 4.18 (dd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 5H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
2番目の溶出異性体: LCMS [M+H]⁺ = 257.0 m/z; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 4.16 (dd, J = 4.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.41 - 1.39 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
【0313】
【化290】



(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロブチルペンタン酸

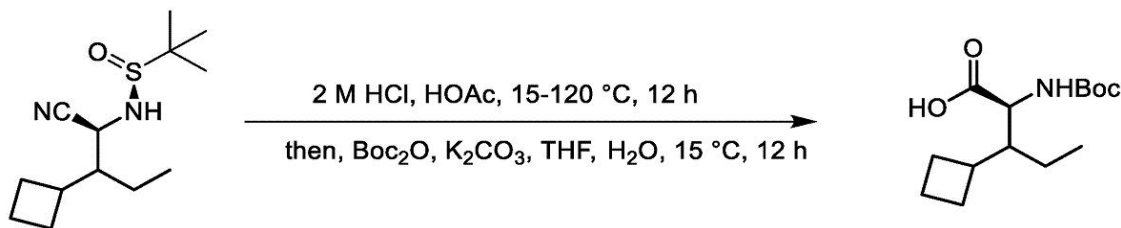
AcOH (6.70 g, 112 mmol, 6.38 mL, 8.97 eq) 中の (S)-N-((1S)-1-シアノ-2-シクロブチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.20 g, 12.5 mmol, 99.7% の純度, 1.00 eq) の最初の溶出異性体の溶液に、室温でHCl (12.0 M, 37.2 mL, 35.9 eq) を加えた。該混合物を120℃で12時間攪拌した。反応混合液を15℃に冷まし、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、室温でH₂O (100 mL) 中のK₂CO₃ (2.58 g, 18.7 mmol, 1.50 eq)、続いてTHF (50.0 mL) 中のBoc₂O (2.72 g, 12.5 mmol, 2.86 mL, 1.00 eq) で処理し、12時間攪拌した。反応混合液をDCMで抽出した。水層を合わせて、飽和クエン酸水溶液でpH = 4 ~ 5に調整し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-HPLC (水中のACN (0.1% TFAを含む) で溶出) により精製して、(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロブチルペンタン酸 (668 mg, 2.44 mmol, 19.6% 収率, 99.2% の純度) をシクロブチル中心で未知の絶対立体配置の単一の立体異性体および白色の固形物として得た。

LCMS [M+H-Boc]⁺ = 172.2 m/z; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ

6.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)、3.86 - 3.84 (m, 1H)、2.38 - 2.36 (m, 1H)、1.89 - 1.72 (m, 2H)、1.68 - 1.58 (m, 5H)、1.37 (s, 9H)、1.15 - 1.09 (m, 2H)、0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) .

【0314】

【化291】



10

(2S)-2-((tert-butylsulfonyl)amino)-3-cyclobutylpentanoic acid

AcOH (6.30 g, 105 mmol, 6.00 mL, 8.97 eq) 中の (S)-N-((1S)-1-cyano-2-cyclobutylbutyl)-2-methylpropan-2-sulfonamide (3.00 g, 11.7 mmol, 100% の純度, 1.00 eq) の2番目の溶出異性体の溶液に、室温で HCl (12.0 M, 35.0 mL, 35.9 eq) を加えた。該混合物を 120 °C で 12 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、減圧下で濃縮して、残渣を得た。H₂O (100 mL) 中の残渣および K₂CO₃ (2.43 g, 17.6 mmol, 1.50 eq) の溶液に、室温で THF (50.0 mL) 中の Boc₂O (2.55 g, 11.7 mmol, 2.69 mL, 1.00 eq) を加えた。該混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を DCM で抽出した。水層を合わせて、飽和クエン酸水溶液で pH = 4 ~ 5 に調整し、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、prep-HPLC (水中の ACN (0.1% TFA を含む) で溶出) により精製して、(2S)-2-((tert-butylsulfonyl)amino)-3-cyclobutylpentanoic acid (1.26 g, 4.46 mmol, 38.1% 収率, 96.1% の純度) を、シクロブチル中心における未知の絶対立体配置の単一の立体異性体および白色の固形物として得た。

20

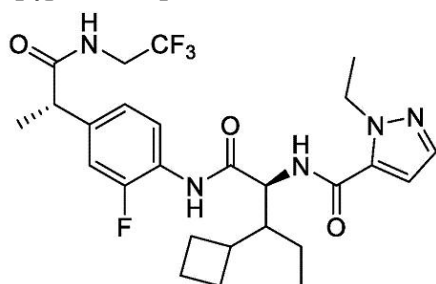
LCMS $[M+H-Boc]^+ = 172.2$ m/z; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.74 - 3.72 (m, 1H)、2.22 - 2.08 (m, 1H)、1.95 - 1.92 (m, 2H)、1.71 - 1.62 (m, 5H)、1.23 (s, 9H)、1.22 - 1.15 (m, 2H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) .

30

【0315】

実施例 88: 化合物 86 の合成

【化292】



40

N-((2S)-3-cyclobutyl-1-((2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)phenyl)amino)-1-oxopentane-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (86)

一般スキーム A に従って、(S)-2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)propanoic acid および 2,2,2-trifluoroethan-1-amine 塩酸塩、続いて (2S)-2-

50

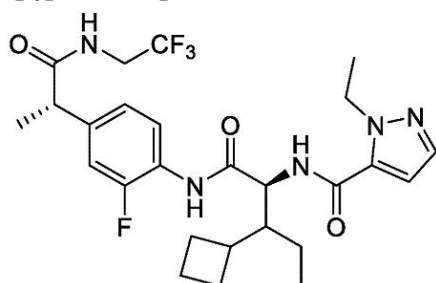
((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シクロブチルペンタン酸 ((S) - N - ((1 S) - 1 - シアノ - 2 - シクロブチルブチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドとしての最初の溶出異性体およびシクロブチルでの未知の絶対立体化学を有する単一立体異性体) および 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、シクロブチル中心での未知の絶対立体化学の単一の立体異性体である。

LCMS $[M+H]^+ = 540.1 \text{ m/z}$.

【 0 3 1 6 】

実施例 8 9 : 化合物 8 7 の合成

【 化 2 9 3 】



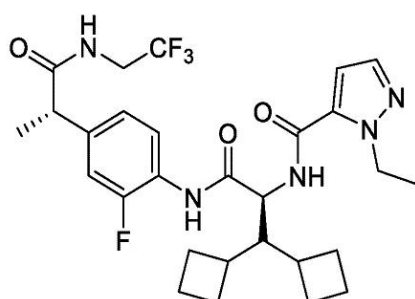
N - ((2 S) - 3 - シクロブチル - 1 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (8 7)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (2 S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シクロブチルペンタン酸 ((S) - N - ((1 S) - 1 - シアノ - 2 - シクロブチルブチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドとして最初の 2 番目の異性体およびシクロブチルでの未知の絶対立体化学を有する単一の立体異性体) および 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、シクロブチル中心での未知の絶対立体化学を有する単一の立体異性体である。

LCMS $[M+H]^+ = 540.1 \text{ m/z}$.

実施例 9 0 : 化合物 8 8 の合成

【 化 2 9 4 】



N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロブチル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (8 8)

一般スキーム A に従って、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロブチルプロパン酸 (W O 2 0 2 0 1 2 7 6 8 5 に従って調製) および 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボ

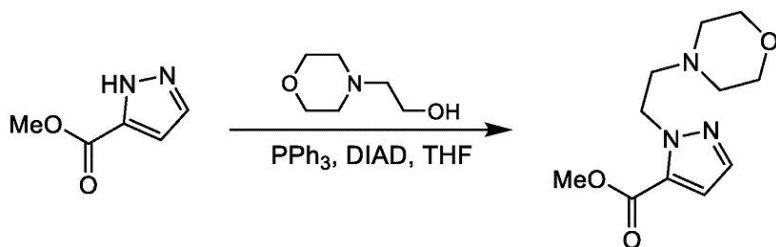
ン酸を用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 566.1 \text{ m/z}$.

【0317】

実施例 91：化合物 89 の合成

【化295】



10

メチル 1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

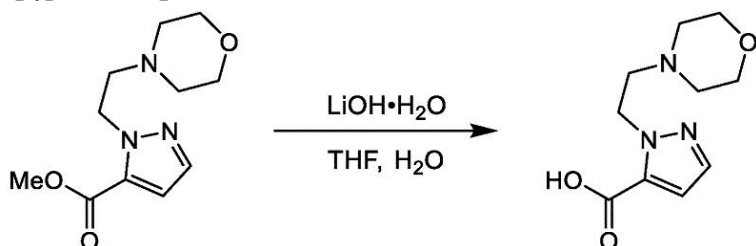
THF (5.00 mL) 中のメチル 1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (50 mg, 3.96 mmol, 1.00 eq)、2-モルホリノエタン-1-オール (624 mg, 4.76 mmol, 583 μ L, 1.20 eq) および PPh_3 (1.56 g, 5.95 mmol, 1.50 eq) の溶液に、0℃で DIAD (1.20 g, 5.95 mmol, 1.16 mL, 1.50 eq) を滴下して加え、次いで該混合物を室温で 4 時間攪拌した。残渣を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル (0~100% EtOAc を含む))、続いて prep-HPLC (水中で 12~42% ACN (0.05% NH_4OH を含む)) により精製して、メチル 1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.600 g, 2.51 mmol, 63.3% 収率) を黄色の油状物として得た。

20

^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.49 (s, 1H)、6.82 (t, $J = 2.0$ Hz、1H)、4.75 (t, $J = 6.4$ Hz、2H)、3.89 (d, $J = 2.0$ Hz、3H)、3.70 (s、4H)、2.83 (t, $J = 6.4$ Hz、2H)、2.57 (s、4H)。

【0318】

【化296】



30

1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

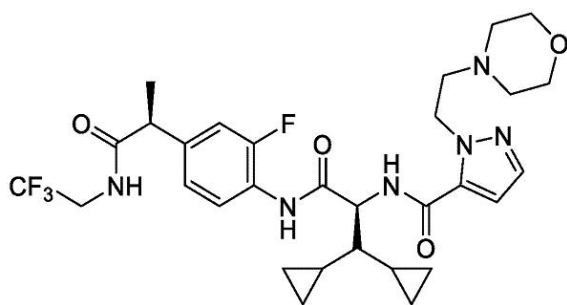
THF (10.0 mL) 中のメチル 1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.600 g, 2.51 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0℃で H_2O (5.00 mL) 中の $LiOH \cdot H_2O$ (158 mg, 3.76 mmol, 1.50 eq) の溶液を滴下して加え、次いで該混合物を室温に温め、2 時間攪拌させた。該混合物の pH を 1 M HCl で 6 まで調整した。該混合物を減圧下で濃縮して、1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.500 g, 2.22 mmol, 88.5% 収率) を黄色の油状物として得た。LCMS $[M+H]^+ = 226.2 \text{ m/z}$ 。

40

【0319】

50

【化 2 9 7】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(89)

一般スキームAに従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸および1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

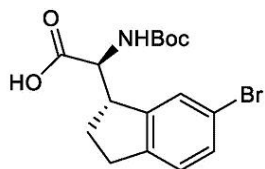
20

LCMS $[M+H]^+ = 623.4 \text{ m/z}$.

【0320】

実施例92：化合物90の合成

【化 2 9 8】



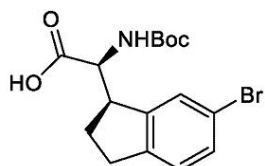
30

(S)-2-((S)-6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸

WO2020127685で報告されているとおりの手順に従って調製した。絶対立体配置は、下記のジアステレオマー対の単結晶x線回折による比較によって決定した：

【0321】

【化 2 9 9】



40

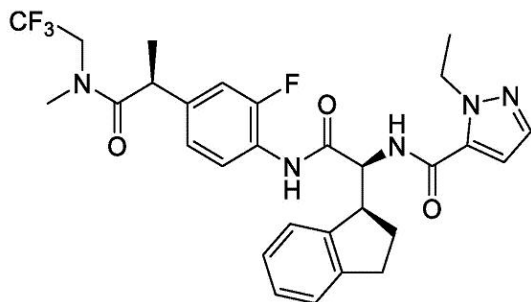
(S)-2-((R)-6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸

WO2020127685で報告されているとおりの手順に従って調製した。絶対立体配置は、1mLの1:1のメタノール/MTBE中の15mgの表題化合物のゆっくりとした蒸発によって成長させた結晶の単結晶x線回折によって決定した〔パラメータ：(CuK α)、空間群 = P2₁、a = 9.62160(10)、b = 6.02750(10)、c = 14.06420(10)、およびアルファ = 90°、ベータ = 97.9340(10)°、ガンマ = 90°〕。

【0322】

50

【化 3 0 0】



10

N-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(90)

一般スキームAに従って、2-(5-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((S)-6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸および1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物を以下の手順で合成した：MeOH(1.00 mL)中のN-((S)-1-((S)-6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(15.5 mg, 23.0 μmol, 1.00 eq)の溶液に、Pd/C(3.0 mg, 10%の純度)を加えた。該混合物を、15 psiでH₂下において室温で2時間攪拌した。反応混合液をMeOHで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC(10:1のDCM:MeOで溶出)により精製して、N-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(7.62 mg, 12.5 μmol, 54.4%収率)を黄色の固形物として得た。

20

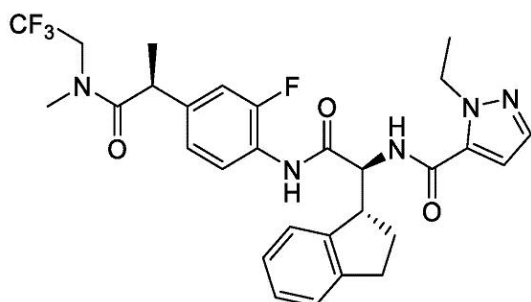
30

LCMS [M+H]⁺ = 574.3 m/z.

【0 3 2 3】

実施例 9 3：化合物 9 1 の合成

【化 3 0 1】



40

N-((S)-1-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(91)

N-((S)-1-((R)-6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetic acid derivative

50

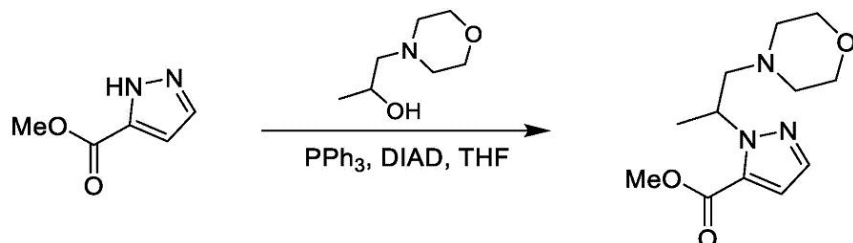
イル) - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミドを、一般スキーム A に従って、2 - (5 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((R) - 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) 酢酸および 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、下記の方法で合成した：MeOH (1 . 0 0 m L) 中の N - ((S) - 1 - ((R) - 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (8 . 0 0 m g , 1 1 . 9 μ m o l , 1 . 0 0 e q) の溶液に、N₂ 雰囲気下で Pd / C (1 0 % , 0 . 0 1 0 g) を加えた。該混合物を 1 0 ° C にて H₂ (1 5 P s i) 下において 2 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、N - ((S) - 1 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (6 . 3 9 m g , 1 0 . 7 μ m o l , 8 9 . 5 6 % 収率) を黄色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 574.4 m/z.

【0324】

実施例 94：化合物 92 の合成

【化 302】



メチル 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

THF (1 0 . 0 m L) 中のメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (5 0 0 m g , 3 . 4 4 m m o l , 1 . 0 0 e q) および 1 - モルホリノプロパン - 2 - オール (4 8 0 m g , 3 . 8 1 m m o l , 1 . 1 1 e q) の溶液に、0 ° C で DIAD (1 . 3 9 g , 6 . 8 9 m m o l , 1 . 3 4 m L , 2 . 0 0 e q) 、および P P h₃ (1 . 8 1 g , 6 . 8 9 m m o l , 2 . 0 0 e q) を加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、生じた残渣を、カラムクロマトグラフィー (S i O₂ , 石油エーテル : E t O A c = 1 0 : 1 ~ 8 : 1) 、続いて p r e p - H P L C (水中の 1 5 - 4 5 % A C N (0 . 0 5 % 水酸化アンモニウムを含む) で溶出) により精製して、メチル 1 - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (3 0 0 m g , 1 . 1 8 m m o l , 3 4 . 4 % 収率) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) : δ 7.52 (d , J = 1.6 H z , 1 H) 、 6.81 (d , J = 2.0 H z , 1 H) 、 5.64 - 5.59 (m , 1 H) 、 3.87 (s , 3 H) 、 3.60 - 3.55 (m , 4 H) 、 2.78 - 2.60 (m , 1 H) 、 2.59 - 2.50 (m , 1 H) 、 2.49 - 2.30 (m , 2 H) 、 2.29 - 2.25 (m , 2 H) 、 1.52 (d , J = 6.8 H z , 3 H) 。

LCMS [M+H]⁺ = 254.0 m/z.

【0325】

10

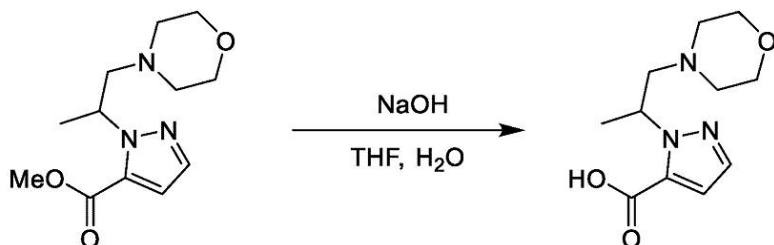
20

30

40

50

【化 3 0 3】

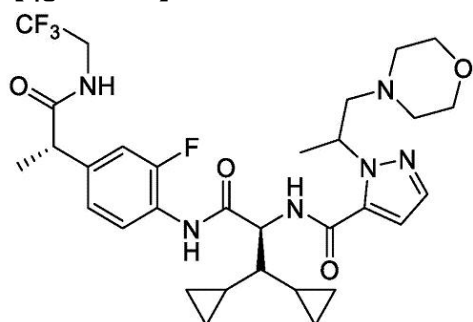


1- (1-モルホリノプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸

THF (5.00 mL) 中のメチル 1- (1-モルホリノプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (300 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq) の溶液に、NaOH (1.00 M, 2.37 mL, 2.00 eq) を加えた。該混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、1- (1-モルホリノプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (280 mg, 1.17 mmol, 98.8% 収率, ナトリウム塩) を無色の油状物として得た。

【0 3 2 6】

【化 3 0 4】



N- ((S) -1, 1-ジシクロプロピル-3- ((2-フルオロ-4- ((S) -1-オキソ-1- ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロパン-2-イル) -1- (1-モルホリノプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (92)

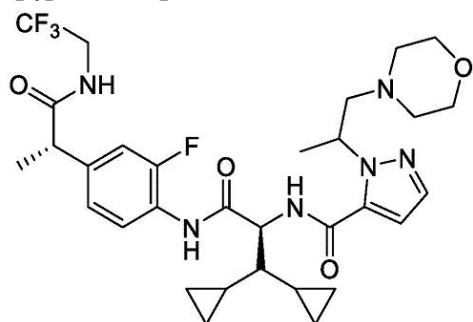
一般スキーム A に従って、(S) -2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパン酸および 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S) -2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸および 1- (1-モルホリノプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、最初の溶出の単一の立体異性体 by キラル SFC 精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相: 15% [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]) によって単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 637.4 m/z.

【0 3 2 7】

実施例 95: 化合物 93 の合成

【化 3 0 5】



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(93)

一般スキームAに従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸および1-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm x 30mm 10μm);移動相:15%[IPA中の0.1% NH₃H₂O])により2番目の溶出単一立体異性体として単離した。

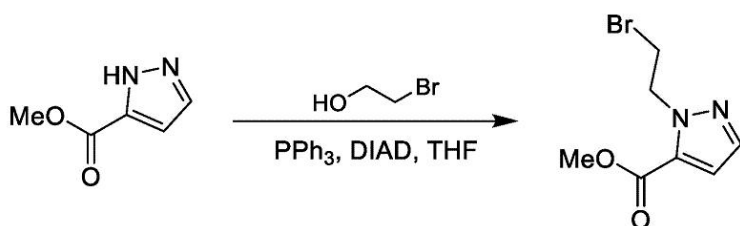
10

LCMS [M+H]⁺ = 637.4 m/z.

【0328】

実施例96:化合物94の合成

【化306】



20

メチル 1-(2-ブromoエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

THF(20mL)中のメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.00g, 7.93mmol, 1.00eq)、2-ブromoエタン-1-オール(1.49g, 11.9mmol, 845μL, 1.50eq)、およびPPh₃(3.12g, 11.9mmol, 1.50eq)の溶液に、0℃でDIAD(2.41g, 11.9mmol, 2.31mL, 1.50eq)を滴下して加え、次いで該混合物を室温で2時間攪拌した。残渣をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、カラムクロマトグラフィー(SiO₂,石油エーテル:EtOAc=100:1~1:1)により精製して、メチル 1-(2-ブromoエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.30g, 5.58mmol, 70.3%収率)を黄色の油状物として得た。

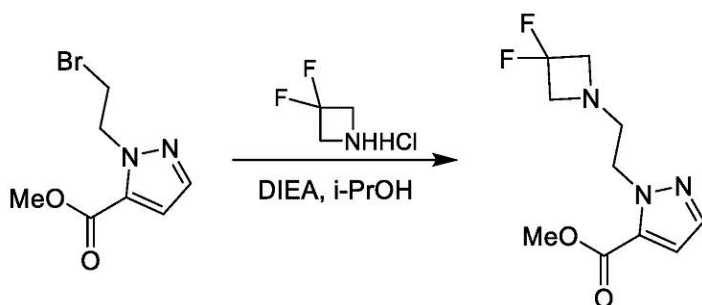
30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.54(d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.87(d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.97(t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.90(s, 3H)、3.72(t, J = 6.8 Hz, 2H)。

LCMS [M+H]⁺ = 234.9 m/z.

【0329】

【化307】



40

メチル 1-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

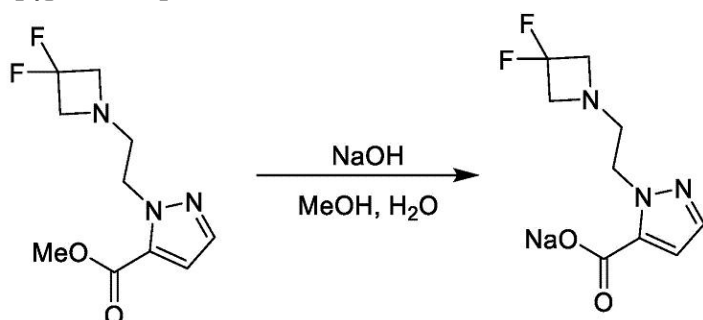
50

メチル 1- (2-ブromoエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (100 mg, 429 μmol , 1.00 eq)、3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (111 mg, 858 μmol , 2.00 eq)、および DIEA (277 mg, 2.15 mmol, 374 μL , 5.00 eq) を、IPA (3.00 mL) 中においてマイクロ波反応バイアルに入れた。密封したチューブをマイクロ波加熱において 100 °C で 8 時間加熱した。該混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、prep-TLC (SiO_2 , プレート 1, 石油エーテル: EtOAc = 3:1) により精製して、メチル 1- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (90.0 mg, 367 μmol , 85.5% 収率) を無色の油状物として得た。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246.0 \text{ m/z}$.

【0330】

【化308】

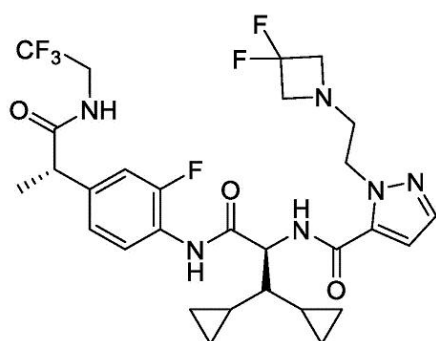


ナトリウム 1- (2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

MeOH (2.00 mL) 中のメチル 1- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (90.0 mg, 367 μmol , 1.00 eq) の溶液に、0 °C で H_2O (1.00 mL) 中の NaOH (17.6 mg, 440 μmol , 1.20 eq) の溶液を滴下して加え、次いで該化合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮して、ナトリウム 1- (2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (90.0 mg, 354 μmol , 96.5% 収率, ナトリウム塩) を白色の固形物として得た。

【0331】

【化309】



N- ((S) -1, 1-ジシクロプロピル-3- ((2-フルオロ-4- ((S) -1-オキソ-1- ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロパン-2-イル) -1- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (94)

一般スキーム A に従って、(S) -2- (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパン酸および 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S) -2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸およびナトリウム 1- (2- (1H-イミダゾール-1-イル) エチル) -1H-ピラゾール

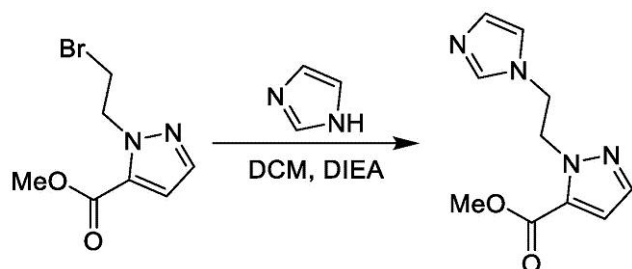
ル-5-カルボキシレートを用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 629.3 \text{ m/z}$.

【0332】

実施例97：化合物95の合成

【化310】



10

メチル 1-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

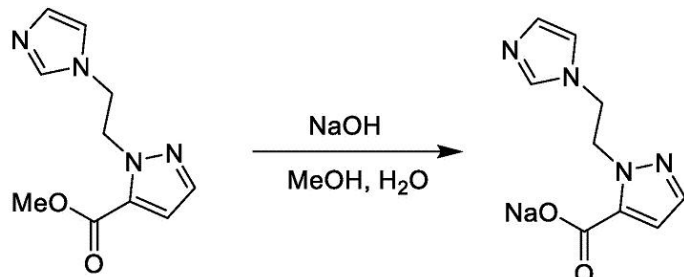
メチル 1-(2-ブロモエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (300 mg, 1.29 mmol, 1.00 eq)、イミダゾール (175 mg, 2.57 mmol, 2.00 eq)、および K_2CO_3 (534 mg, 3.86 mmol, 3.00 eq) を、マイクロ波反応バイアル内で 3.0 mL の ACN で希釈した。該密封したチューブを、マイクロ波加熱下において 100 °C で 4 時間加熱した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、prep-HPLC (水中の 10-40% ACN (10 mM 炭酸アンモニウムを含む) で溶出) により精製して、メチル 1-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (120 mg, 545 μ mol, 42.3% 収率) を無色の油状物として得た。

20

LCMS $[M+H]^+ = 221.1 \text{ m/z}$.

【0333】

【化311】



30

ナトリウム 1-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

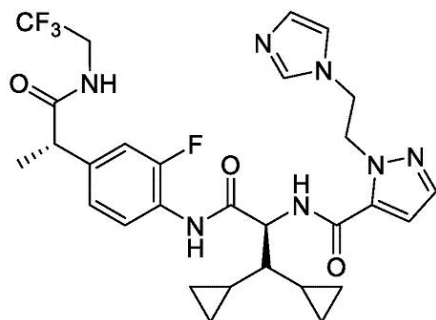
MeOH (2.00 mL) 中のメチル 1-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (100 mg, 454 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、0 °C で H_2O (1 mL) 中の NaOH (18.2 mg, 454 μ mol, 1.0) の溶液を滴下して加え、次いで該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮して、粗ナトリウム 1-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの残渣 (0.100 g, 436 μ mol, 96.1% 収率, ナトリウム塩) を白色の固形物として得た。

40

【0334】

50

【化 3 1 2】



10

1 - (2 - (1H-イミダゾール-1-イル) エチル) - N - ((S) - 1, 1-ジシクロプロピル-3 - ((2-フルオロ-4 - ((S) - 1-オキソ-1 - ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン-2-イル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (95)

一般スキームAに従って、(S) - 2 - (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) プロパン酸および2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて(S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸およびナトリウム 1 - (2 - (1H-イミダゾール-1-イル) エチル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて調製した。

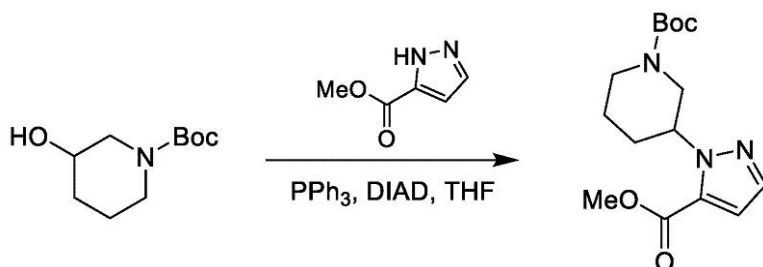
20

LCMS $[M+H]^+ = 604.3 \text{ m/z}$.

【0 3 3 5】

実施例 98：化合物 96 の合成

【化 3 1 3】



30

tert-ブチル 3 - (5 - (メトキシカルボニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

THF (10 mL) 中のtert-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (760 mg, 3.78 mmol, 1.5 eq)、メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (317 mg, 2.51 mmol, 1 eq)、およびPPh₃ (988.0 mg, 3.77 mmol, 1.5 eq) の溶液に、0℃でDIAD (763 mg, 3.77 mmol, 733.65 μL, 1.5 eq) を滴下して加え、続いて該混合物を室温で3時間攪拌した。該反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル中の0-10% EtOAcで溶出) により精製して、tert-ブチル 3 - (5 - (メトキシカルボニル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (718 mg, 2.32 mmol, 92.43% 収率) を無色の油状物として得た。

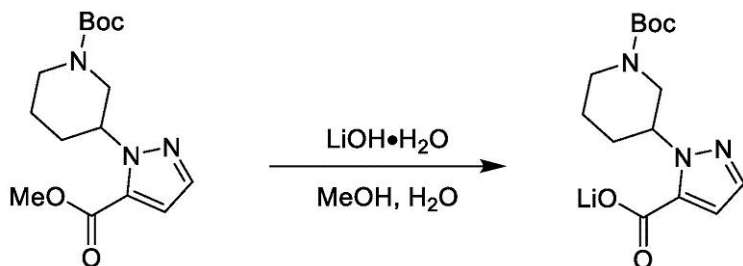
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、5.19 - 5.12 (m, 1H)、4.26 (brs, 1H)、4.13 - 4.07 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.23 (t, J = 11.2 Hz, 1H)、2.78 (t, J = 12.4 Hz, 1H)、2.15 - 2.06 (m, 2H)、1.86 - 1.83 (m, 1H)、1.67 - 1.64 (m, 1H)、1.46 (s, 9H)。

【0 3 3 6】

50

【化 3 1 4】



リチウム 1-((1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート。

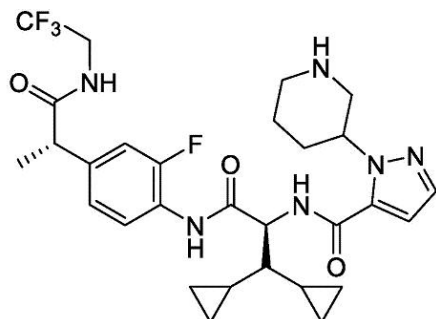
10

THF (10 mL)、MeOH (6 mL) および H₂O (2 mL) 中の tert-ブチル 3-(5-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (718 mg, 2.32 mmol, 1 eq) の溶液に、LiOH·H₂O (292.18 mg, 6.96 mmol, 3 eq) を加えた。該混合物を 60℃で 6 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、粗リチウム 1-((1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (518 mg, 1.71 mmol, 73.84% 収率, リチウム塩) を白色の泡状物として得た。

20

【0 3 3 7】

【化 3 1 5】



30

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (96)

一般スキーム A に従って、(S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および 2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩、続いて (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸およびナトリウム 1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて調製した。表題化合物は、下記のとおり SFC 分離および塩酸による Boc 除去後に単離した：tert-ブチル 3-(5-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを、キラル SFC 精製 (カラム：DAICEL CHIRALPAK AC (250 mm x 30 mm, 5 μm)；移動相：20% [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]) により分離して、単一の立体異性体を得た。最初の溶出単一立体異性体 (28 mg, 40 μmol, 1.0 eq) を、0.5 mL の DCM 中で希釈し、ジオキサン (100 μL, 10 eq) 中の 4 M HCl で処理した。該混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。該反応物を飽和炭酸水素ナトリウムで処理し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、N-((S)-1,1-ジシ

40

50

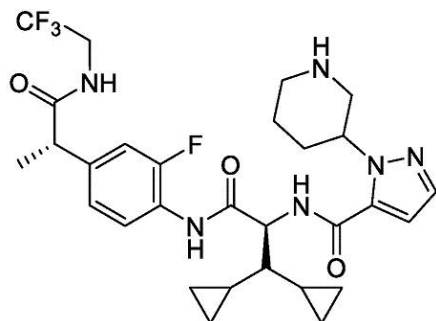
クロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (20 mg, 33 μ mol, 81% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 593.3$ m/z.

【0338】

実施例 99：化合物 97 の合成

【化 316】



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (97)

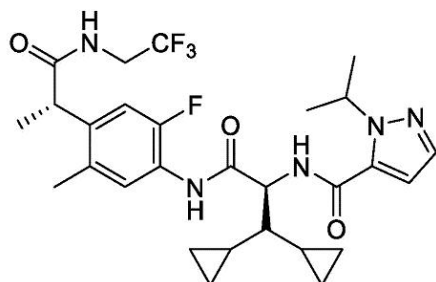
表題化合物は、tert-ブチル 3-(5-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (29 mg, 41.86 μ mol, 1 eq) の2番目の溶出単一立体異性体から調製し、0.5 mL のDCMで希釈し、ジオキサン (100 μ L, 10 eq) 中の4M HClで処理した。該混合物を室温で0.5時間攪拌した。該反応物を飽和炭酸水素ナトリウムで処理し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (18 mg, 29 μ mol, 69% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 593.3$ m/z.

【0339】

実施例 100：化合物 98 の合成

【化 317】



N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (98)

一般スキーム A に従って、2-（5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル）プロパン酸および 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン、続いて (S)-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸および 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物を、キラル SFC 精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK OD-H（250 mm x 30 mm, 5 μm）；移動相：20% [MeOH 中の 0.1% NH₃H₂O]）により最初の溶離単一立体異性体として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 566.3 m/z。

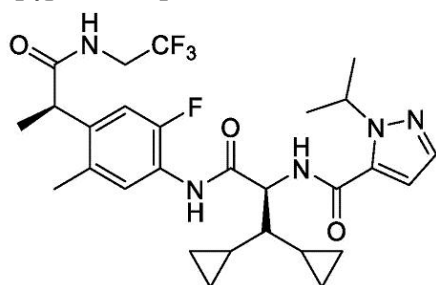
絶対立体配置は、高光学純度の (S)-2-（5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル）プロパン酸を出発物質として再合成することによって確認した。

10

【0340】

実施例 101：化合物 99 の合成

【化 318】



20

N-（(S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-（（2-フルオロ-5-メチル-4-（(R)-1-オキソ-1-（（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アミノ）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-3-オキソプロパン-2-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド（99）

一般スキーム A に従って、2-（5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル）プロパン酸および 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン、続いて (S)-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸および 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物を、キラル SFC 精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK OD-H（250 mm x 30 mm, 5 μm）；移動相：20% [MeOH 中の 0.1% NH₃H₂O]）による 2 番目の溶離単一立体異性体として単離した。

30

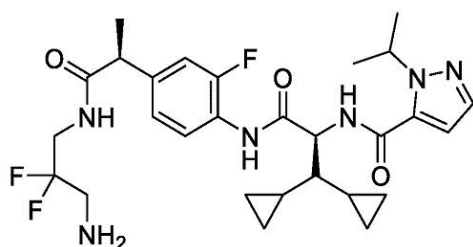
LCMS [M+H]⁺ = 566.3 m/z。

絶対立体配置は、高光学純度の (S)-2-（5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル）プロパン酸を出発物質として再合成した実施例 17252 との比較により確認した。

【0341】

実施例 102：化合物 100 の合成

【化 319】



40

N-（(S)-1-（（4-（(S)-1-（（3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）-2-フルオロフェニル）アミノ）-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド（100）

50

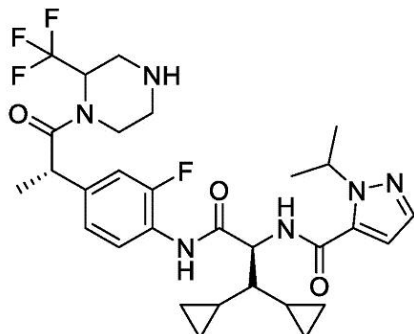
一般方法Aを用いて、tert-ブチル N-[3-[[(2S)-2-[4-[[(2S)-3,3-ジシクロプロピル-2-[(2-イソプロピルピラゾール-3-カルボニル)アミノ]プロパノイル]アミノ]-3-フルオロフェニル]プロパノイル]アミノ]-2,2-ジフルオロプロピル]カルバメートを使用して調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 563.2 \text{ m/z}$.

【0342】

実施例103：化合物101の合成

【化320】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (101)

20

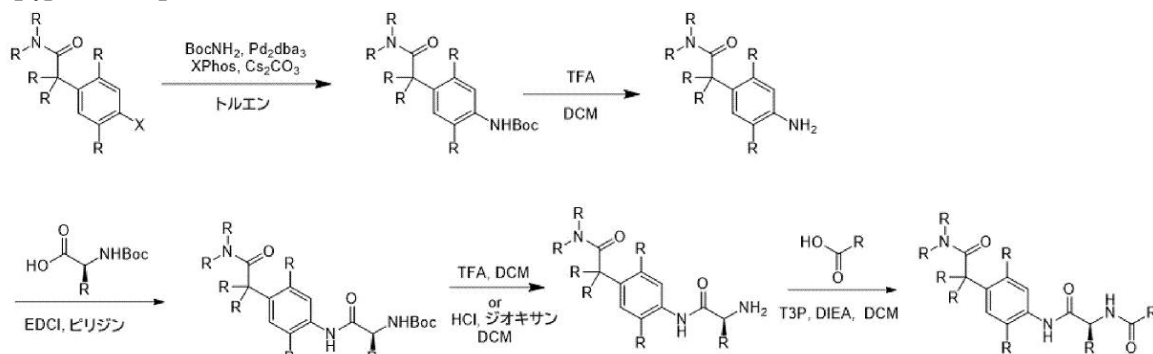
一般方法Aを用いて、tert-ブチル 4-[(2S)-2-[4-[[(2S)-3,3-ジシクロプロピル-2-[(2-イソプロピルピラゾール-3-カルボニル)アミノ]プロパノイル]アミノ]-3-フルオロフェニル]プロパノイル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 607.2 \text{ m/z}$.

【0343】

実施例104：一般スキームB-化合物102~105の合成

【化321】



30

40

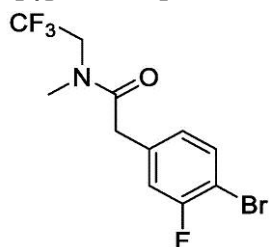
一般スキームBに従って合成した実施例は、ステップ1におけるアリールハライド、ステップ3におけるアミノ酸、およびステップ5におけるカルボン酸を用いる。出発物質は使用順に記載する。

【0344】

実施例105：化合物102の合成

50

【化 3 2 2】



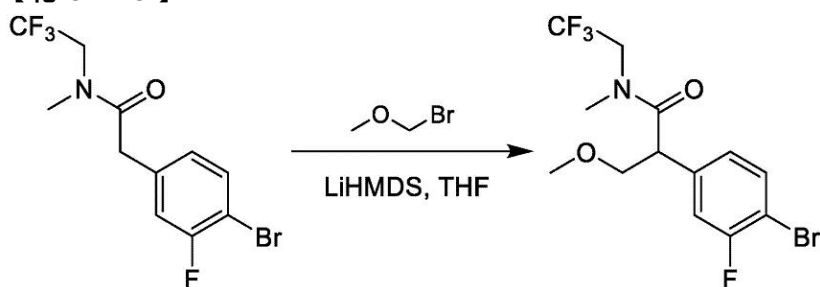
2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミドの合成

10

一般方法Bに従って、2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)酢酸および2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩を用いて調製した。

【0345】

【化 3 2 3】



20

2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-メトキシ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミドの合成

THF (13.0 mL) 中の 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド (1.00 g, 3.05 mmol, 1.00 eq) の溶液に、0℃で LiHMDS (1.00 M, 3.05 mL, 1.00 eq) およびプロモ(メトキシ)メタン (380 mg, 3.05 mmol, 248 μ L, 1.00 eq) を加えた。該混合物を室温に温めて2時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、逆相 prep-HPLC (水中の 41-71% CAN (10 mM N₄HCO₃ を含む)) により精製して、2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-メトキシ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (600 mg, 1.6 mmol, 53% 収率) を黄色の油状物として得た。

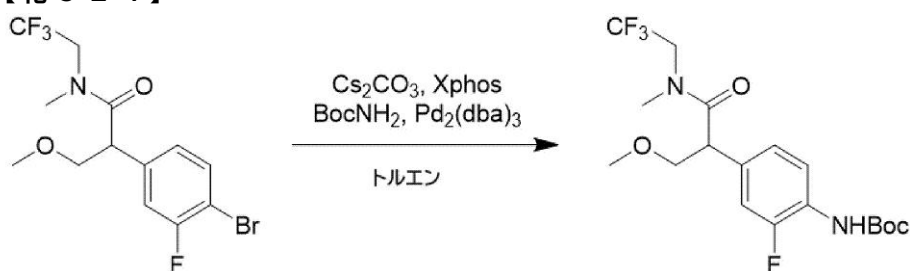
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 - 7.48 (m, 1H)、7.1、9 - 7.09 (m, 1H)、7.02 - 6.96 (m, 1H)、4.29 - 4.17 (m, 1H)、4.09 - 4.02 (m, 1H)、4.00 - 3.94 (m, 1H)、3.93 - 3.83 (m, 1H)、3.57 - 3.49 (m, 1H)、3.35 - 3.31 (m, 3H)、3.08 - 3.03 (m, 3H)。

LCMS [M+H]⁺ = 372.0 m/z。

【0346】

【化 3 2 4】



40

tert-ブチル (2-フルオロ-4-(3-メトキシ-1-(メチル(2,2,2-

50

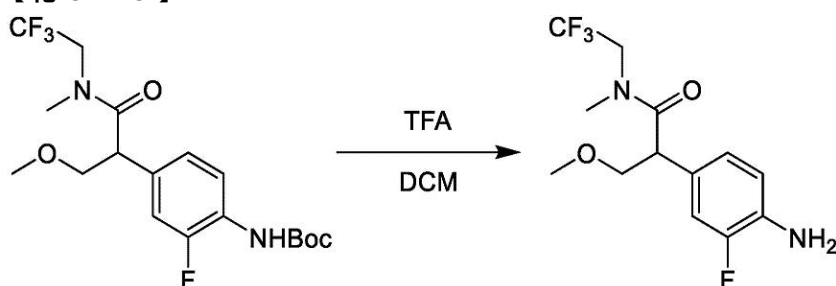
トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) カルバメートの合成

トルエン (15.0 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メトキシ - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド (560 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq)、tert - ブチル カルバメート (264 mg, 2.26 mmol, 1.50 eq)、Pd₂(dba)₃ (68.9 mg, 75.2 μmol, 0.05 eq)、Cs₂CO₃ (1.23 g, 3.76 mmol, 2.5 eq)、および Xphos (71.7 mg, 150 μmol, 0.100 eq) の混合物を脱気し、次いで N₂ 下において 80 °C で 2 時間加熱した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 : 1 ~ 3 : 1) により精製して、tert - ブチル (2 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシ - 1 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) カルバメート (400 mg, 980 μmol, 65 % 収率) を黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 409.1 m/z。

【0347】

【化325】

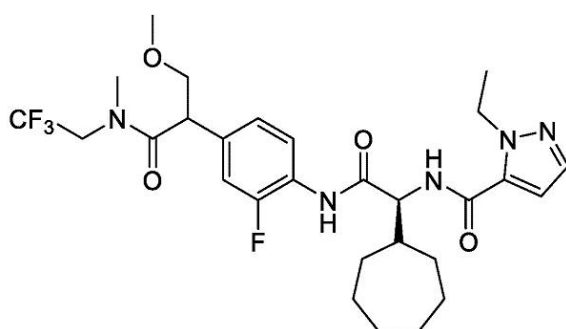


2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メトキシ - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミドの合成

一般方法 A に従って、tert - ブチル (2 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシ - 1 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) カルバメートを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.01 - 6.91 (m, 1H)、6.89 - 6.83 (m, 1H)、6.79 - 6.71 (m, 1H)、4.30 - 4.17 (m, 1H)、3.98 - 3.81 (m, 3H)、3.50 - 3.45 (m, 1H)、3.35 - 3.32 (m, 3H)、3.06 - 3.03 (m, 3H)。

【0348】

【化326】



N - ((1S) - 1 - シクロヘプチル - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシ - 1 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (102) の合成。

一般スキーム B に従って、2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メトキシ

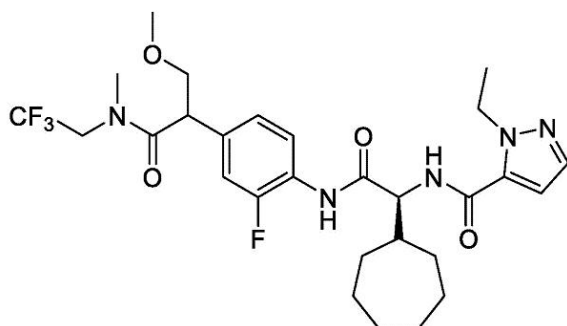
－N－メチル－N－（２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミド、（S）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－シクロヘプチル酢酸、および１－エチル－１H－ピラゾール－５－カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm×30mm，10μm）；移動相：25% [IPA中で0.1% NH₃H₂O]）により、白色の固形物の単一の立体異性体および最初の溶出単一立体異性体として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 584.3 m/z.

【0349】

実施例106：化合物103の合成

【化327】



N－（（1S）－１－シクロヘプチル－２－（（２－フルオロ－４－（３－メトキシ－１－（メチル（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）－１－エチル－１H－ピラゾール－５－カルボキサミド（103）の合成

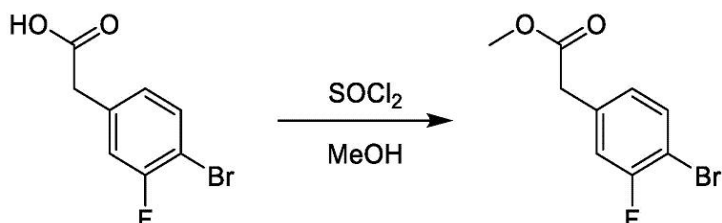
一般スキームBに従って、２－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－N－メチル－N－（２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミド、（S）－２－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－シクロヘプチル酢酸、および１－エチル－１H－ピラゾール－５－カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm×30mm 10μm）；移動相：25% [IPA中の0.1% NH₃H₂O]）により、白色の固形物、単一立体異性体、および２番目の溶出単一立体異性体として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 584.3 m/z.

【0350】

実施例107：化合物104の合成

【化328】



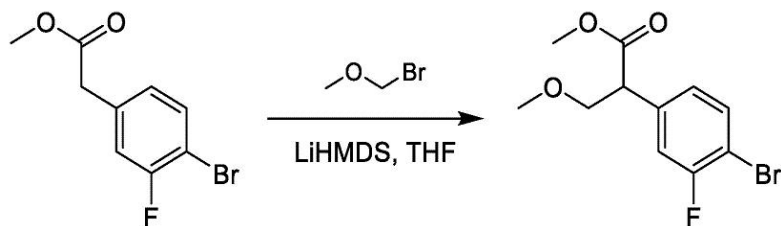
メチル ２－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）アセテート

MeOH（30.0mL）中の２－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）酢酸（3.00g，12.8mmol，1.00eq）の溶液に、0℃でSOCl₂（3.06g，25.8mmol，1.87mL，2.00eq）およびDMF（94.1mg，1.29mmol，99.1μL，0.100eq）を加えた。該混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、H₂Oで希釈した。該混合物を飽和NaHCO₃水溶液を用いてpH＝8に塩基性にし、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮して、メチル ２－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル

アセテート (3.10 g, 12.6 mmol, 97.4% 収率) を黄色の油状物として得た。

【0351】

【化329】



10

メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メトキシプロパノエート

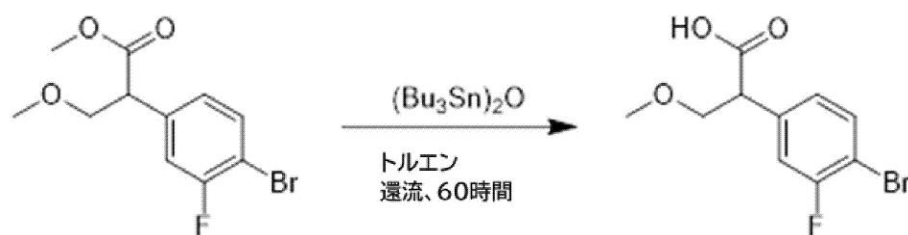
THF (50.0 mL) 中のメチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル) アセテート (3.10 g, 12.5 mmol, 1.00 eq) の溶液に、 -15°C で LiHMDS (12.5 mL, 1.00 eq) および ブロモ (メトキシ) メタン (1.57 g, 12.6 mmol, 1.02 mL, 1.00 eq) を加えた。該混合物を -15°C で 1 時間攪拌した。該混合物を H_2O で希釈し、1 M HCl で $\text{pH} = 8.0$ に酸性にし、EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮した。生じた残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 石油エーテル: EtOAc = 1:0~100:3) により精製して、メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メトキシプロパノエート (3.30 g, 11.3 mmol, 90.3% 収率) を無色の油状物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.36 (s, 3H).

【0352】

【化330】



30

2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メトキシプロパン酸

トルエン (20.0 mL) 中のメチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メトキシプロパノエート (1.00 g, 3.44 mmol, 1.00 eq) の溶液に、室温で $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ (9.36 g, 15.7 mmol, 8.00 mL, 4.57 eq) を加えた。該混合物を 120°C で 60 時間攪拌した。該混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、10 mL の飽和 KF 水溶液および 30.0 mL の H_2O で希釈し、室温で 2 時間攪拌した。該混合物を 1.0 M HCl で $\text{pH} = 5.0$ に酸性にし、濾過し、DCM で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。生じた残渣を、prep-HPLC (ヘキサン中の 1-30% EtOH (0.1% ギ酸を含む) で溶出) により精製して、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メトキシプロパン酸 (800 mg, 2.89 mmol, 84.1% 収率) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 3H)。

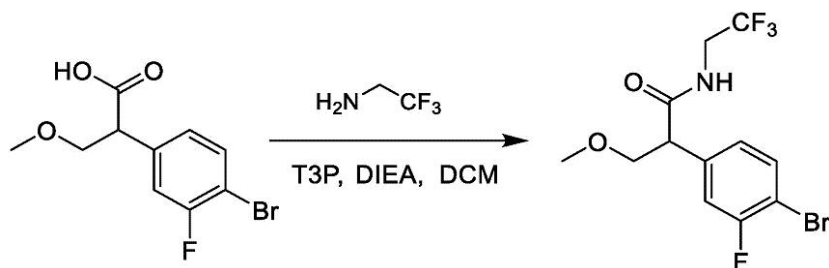
40

LCMS $[2\text{M}+\text{H}]^+ = 552.9$ m/z.

【0353】

50

【化 3 3 1】



2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-メトキシ-N-（2,2,2-トリフルオロエチル）プロパンアミド

10

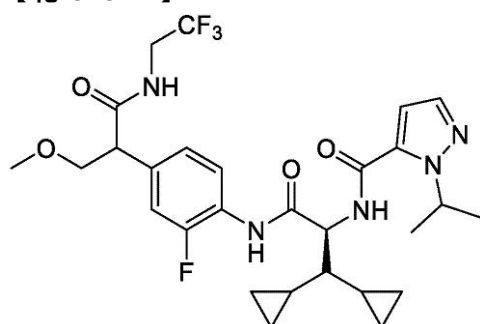
DCM（10.0 mL）中の2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-メトキシプロパン酸（400 mg, 1.44 mmol, 1.00 eq）および2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン（214 mg, 2.17 mmol, 1.50 eq）の溶液に、T3P（1.38 g, 2.17 mmol, 1.29 mL, 50%の純度, 1.50 eq）およびDIEA（1.87 g, 14.4 mmol, 2.51 mL, 10.0 eq）を加えた。該混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-メトキシ-N-（2,2,2-トリフルオロエチル）プロパンアミド（500 mg, 1.40 mmol, 96.7%収率）を黄色の固形物として得た。

20

LCMS [M+H]⁺ = 357.9 m/z。

【0354】

【化 3 3 2】



30

N-（（2S）-1,1-ジシクロプロピル-3-（（2-フルオロ-4-（3-メトキシ-1-オキソ-1-（（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ）プロパン-2-イル）フェニル）アミノ）-3-オキソプロパン-2-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド（104）

一般スキームBに従って、2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-メトキシ-N-（2,2,2-トリフルオロエチル）プロパンアミド、（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK OD-H（250 mm x 3.0 mm, 5 μm）；移動相：20% [MeOH中の0.1% NH₃H₂O]）により最初の溶出単一立体異性体として単離した。

40

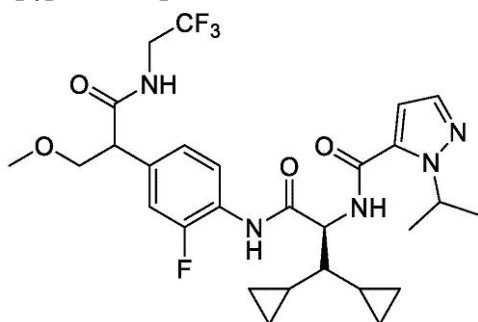
LCMS [M+H]⁺ = 582.3 m/z。

【0355】

実施例108：化合物105の合成

50

【化 3 3 3】



10

N-((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(3-メトキシ-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (105)

一般スキームBに従って、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メトキシ-N-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム: DAICEL CHIRALPAK OD-H (250mm x 30mm, 5μm); 移動相: 20% [MeOH中の0.1% NH₃H₂O])による2番目の溶出単一立体異性体として単離した。

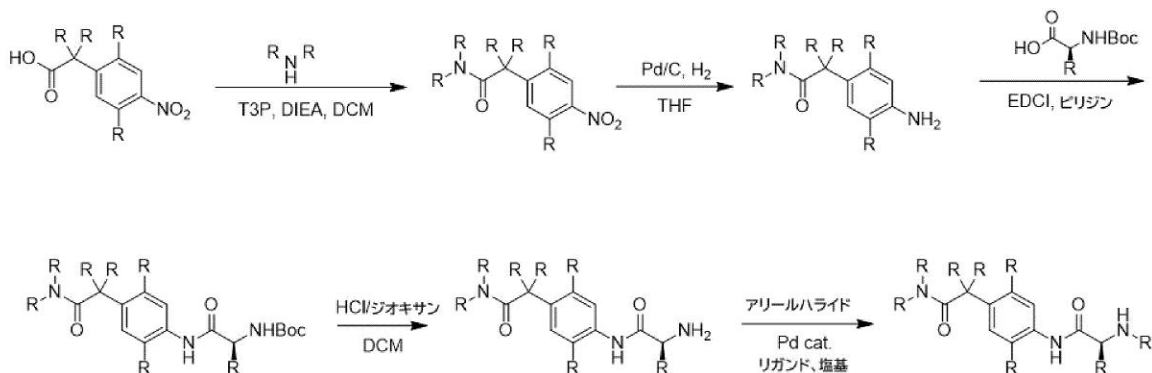
20

LCMS [M+H]⁺ = 582.3 m/z.

【0356】

実施例109: 一般スキームE-化合物106の合成

【化 3 3 4】

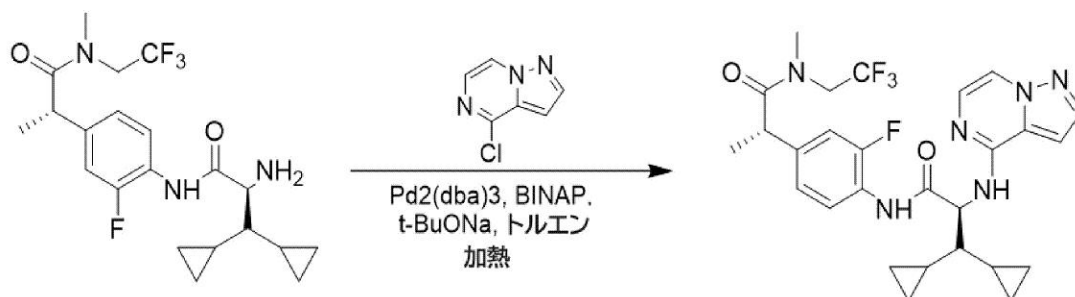


30

【0357】

実施例110: 化合物106の合成

【化 3 3 5】



40

(S)-3, 3-ジシクロプロピル-N-((2-フルオロ-4-((S)-1-(メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) フェニル

50

ル) - 2 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イルアミノ) プロペンアミド (106)

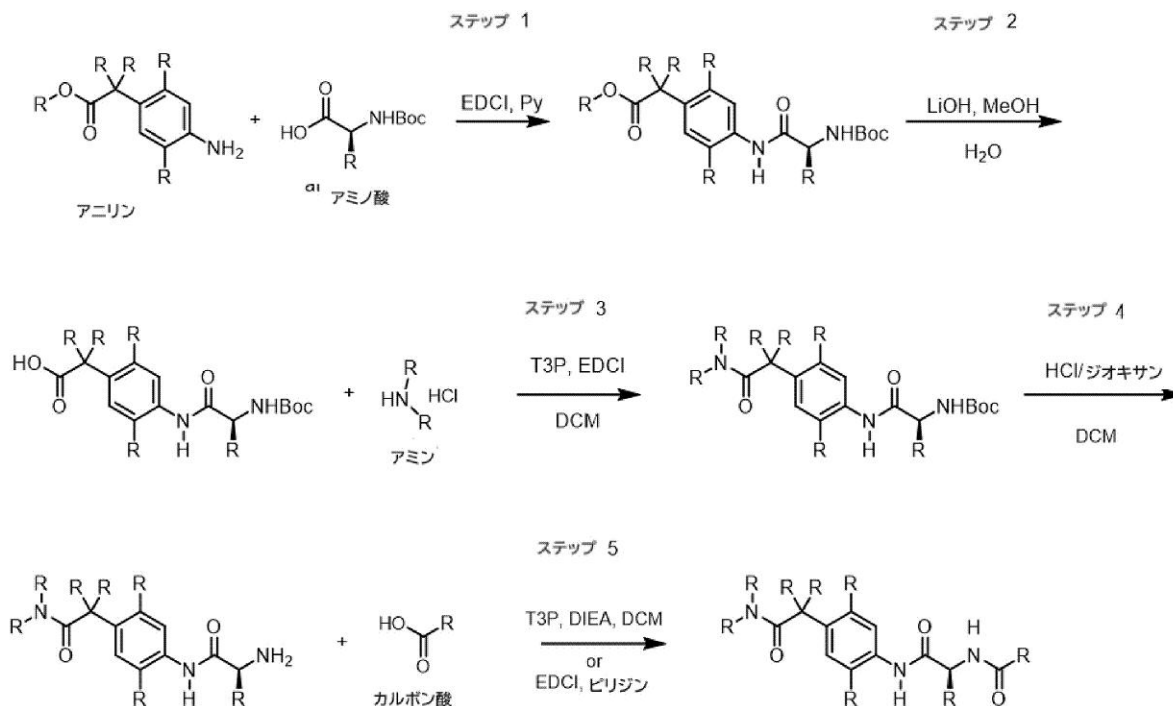
一般スキーム E に従って、下記の方法に示されるように、(S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) プロパン酸および 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン塩酸塩、続いて (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸および 4 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジンをを用いて調製した：トルエン (1.00 mL) 中の (S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジシクロプロピル - N - (2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) プロパンアミド (35.0 mg, 81.5 μ mol, 1.00 eq)、4 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン (15.0 mg, 97.8 μ mol, 1.20 eq)、BINAP (5.07 mg, 8.15 μ mol, 0.100 eq)、Pd₂(dba)₃ (7.46 mg, 8.15 μ mol, 0.100 eq) および t - BuONa (11.7 mg, 122 μ mol, 1.50 eq) の混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得て、prep - TLC (SiO₂, 石油エーテル : EtOAc の 1 : 1)、続いて prep - HPLC (水中の 46 - 76 % ACN (0.225 % ギ酸を含む) で溶出) により精製して、(S) - 3, 3 - ジシクロプロピル - N - (2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イルアミノ) プロパンアミド (15.0 mg, 27.3 μ mol, 33.5 % 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 547.3.

【0358】

実施例 111 : 一般スキーム F - 化合物 107 の合成

【化 336】



一般スキーム F により合成した実施例は、ステップ 1 でアニリンおよびアミノ酸、続いてステップ 3 でアミンおよびステップ 5 でカルボン酸を用いる。出発物質を使用順に記載する。

【0359】

実施例 112 : 化合物 107 の合成

10

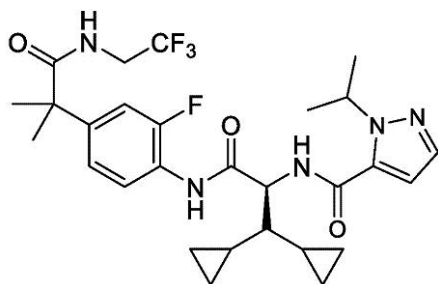
20

30

40

50

【化 3 3 7】



10

(S)-N-(1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (107)

一般スキームFに従って、エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

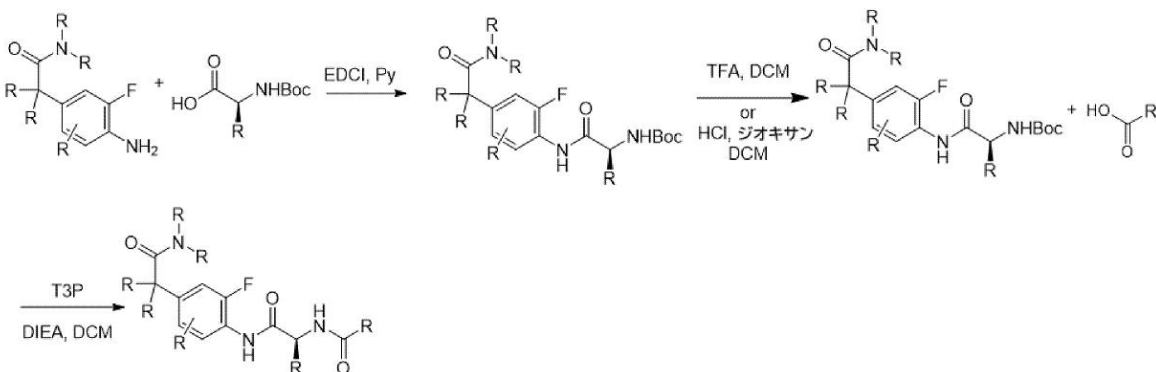
LCMS $[M+H]^+ = 566.3 \text{ m/z}$.

20

【0360】

実施例 113 一般スキームD-化合物108~114の合成

【化 3 3 8】



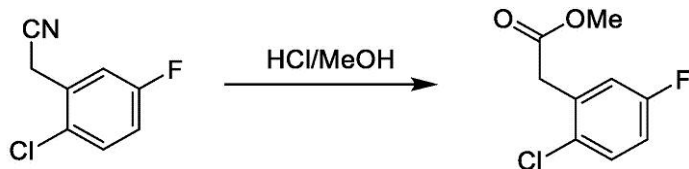
30

一般スキームDにより合成した実施例は、ステップ1でアリアルアミンおよびアミノ酸、続いてステップ3でカルボン酸を用いる。出発物質を使用順に記載する。

【0361】

実施例 114：化合物108の合成

【化 3 3 9】



40

メチル 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)アセテート

HCl/MeOH (4.00M, 36.9mL, 10.0eq) 中の2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)アセトニトリル (2.50g, 14.7mmol, 1.00eq) の溶液を80℃で12時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、H₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH=8.00まで塩基性にし、EtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)アセテート (2.70g, 13.3mmol, 90.4%収率) を無色の

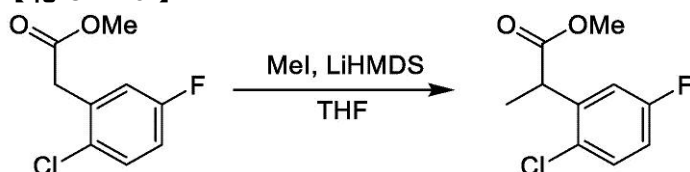
50

油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.40 - 7.30 (m、1H)、7.12 - 7.05 (m、1H)、6.98 - 6.87 (m、1H)、3.76 (s、2H)、3.73 (s、3H) .

【0362】

【化340】



10

メチル 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノエート

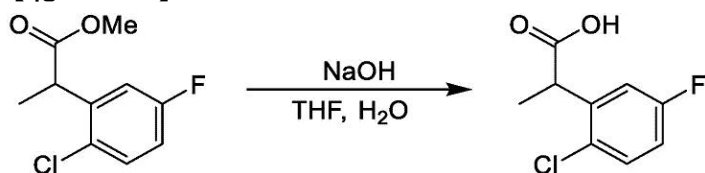
THF (30.0 mL) 中のメチル 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)アセテート (2.70 g, 13.3 mmol, 1.00 eq) の溶液に、LiHMDS (1.00 M, 13.3 mL, 1 eq) および MeI (1.89 g, 13.3 mmol, 830 μL , 1.00 eq) を加えた。該混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。該混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノエート (2.75 g, 12.7 mmol, 95.2% 収率) を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.40 - 7.30 (m、1H)、7.11 - 7.04 (m、1H)、6.98 - 6.87 (m、1H)、4.19 (q、 $J = 7.2$ Hz、1H)、3.70 (s、3H)、1.50 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H) .

20

【0363】

【化341】



2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパン酸

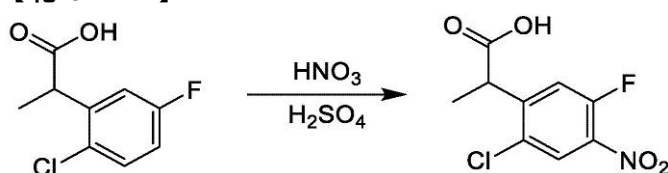
THF (20.0 mL) 中のメチル 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパノエート (2.75 g, 12.7 mmol, 1.00 eq) の溶液に、NaOH (1.00 M, 25.4 mL, 2.00 eq) を加えた。該混合物を室温で 12 時間攪拌した。該混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。水層を 1.0 M HCl で pH = 4.0 まで酸性にし、EtOAc で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパン酸 (2.40 g, 11.9 mmol, 93.3% 収率) を黄色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7.39 - 7.32 (m、1H)、7.14 - 7.07 (m、1H)、6.98 - 6.92 (m、1H)、4.24 (q、 $J = 6.8$ Hz、1H)、1.54 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H) .

30

【0364】

【化342】



2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸

H_2SO_4 (20.0 mL) 中の 2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパン酸 (2.40 g, 11.9 mmol, 1.00 eq) の溶液に、 HNO_3 (1.60 g、17.8 mmol, 1.14 mL, 70.0% の純度, 1.50 eq) を加えた。該混合

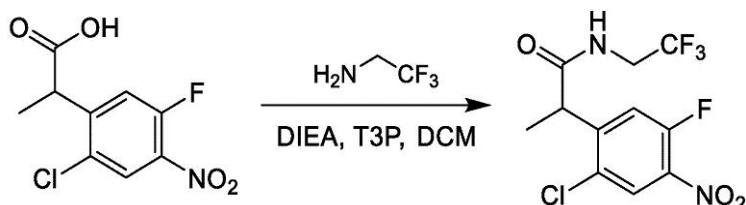
50

物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸 (2.70 g, 10.9 mmol, 92.0% 収率) を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 - 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.39 - 7.31 (m, 1H)、4.29 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0365】

【化343】



10

2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド

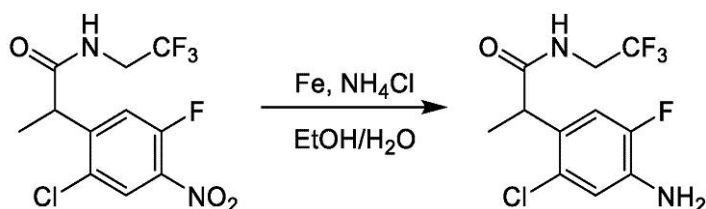
一般方法 B に従って、2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸および 2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンを用いて調製した。

LCMS [M+H]⁺ = 329.0 m/z.

20

【0366】

【化344】



2-(4-アミノ-2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド

H₂O (3.00 mL) および EtOH (8.00 mL) 中の 2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (660 mg, 2.01 mmol, 1.00 eq) の溶液に、Fe (561 mg, 10.0 mmol, 5.00 eq) および NH₄Cl (537 mg, 10.0 mmol, 5.00 eq) を加えた。該混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、該濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、次いで再度濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-アミノ-2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (590 mg, 1.98 mmol, 98.3% 収率) を黄色の固形物として得た。

30

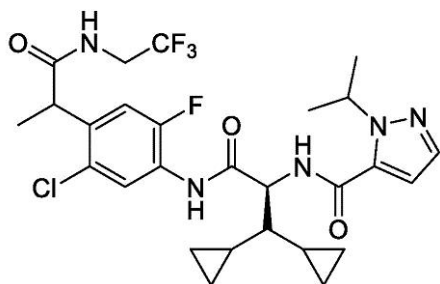
LCMS [M+H]⁺ = 299.1 m/z.

40

【0367】

50

【化 3 4 5】



N-((2S)-1-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (108)

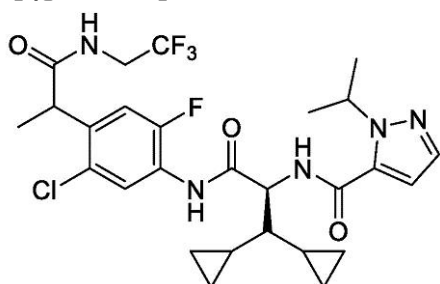
一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-((2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミドおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm x 30mm, 5μm);移動相:15% [IPA中の0.1% NH₃H₂O])による最初の溶出単一立体異性体として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 586.1 m/z。

【0368】

実施例115:化合物109の合成

【化 3 4 6】



N-((2S)-1-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (109)

表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm x 30mm, 5μm);移動相:15% [IPA中の0.1% NH₃H₂O])による2番目の溶出単一立体異性体として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 586.1 m/z。

【0369】

実施例116:化合物110の合成

10

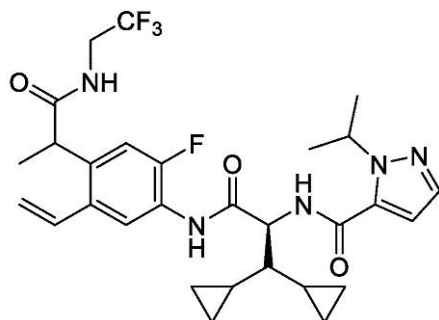
20

30

40

50

【化 3 4 7】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 5 - ビニルフェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (1 1 0)

一般スキームDに従って、2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - ビニルフェニル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミドおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて異性体の混合物として調製した。

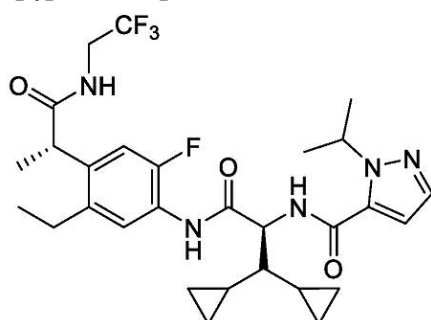
LCMS $[M+H]^+ = 578.3 \text{ m/z}$.

20

【0 3 7 0】

実施例 1 1 7 : 化合物 1 1 1 の合成

【化 3 4 8】



30

N - ((S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (1 1 1)

一般スキームDに従って、(S) - 2 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミドおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。

40

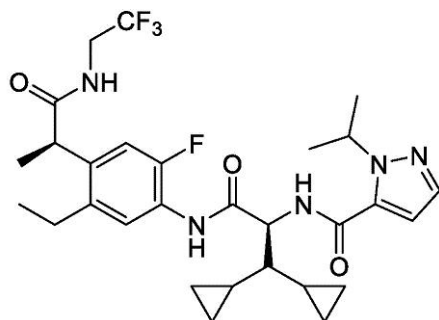
LCMS $[M+H]^+ = 580.3 \text{ m/z}$.

【0 3 7 1】

実施例 1 1 8 : 化合物 1 1 2 の合成

50

【化 3 4 9】



10

N-((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((5-エチル-2-フルオロ-4-((R)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(112)

一般スキームDに従って、(R)-2-(4-アミノ-2-エチル-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミドおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

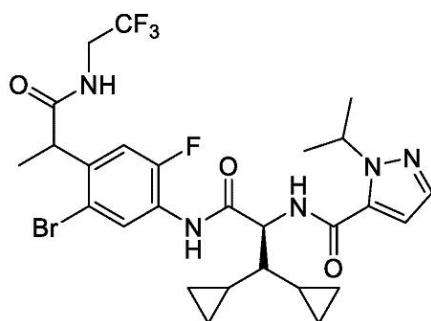
LCMS $[M+H]^+ = 580.3 \text{ m/z}$.

20

【0372】

実施例 119：化合物 113 の合成

【化 3 5 0】



30

N-((2S)-1-((5-ブロモ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(113)

一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミドおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いてジアステレオマーの混合物として調製した。。

40

LCMS $[M+H]^+ = 632.2 \text{ m/z}$.

【0373】

実施例 120：化合物 114 の合成

【化 3 5 1】



2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-プロピルアセトアミド

DMF (10.0 mL) 中の 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)酢酸 (250

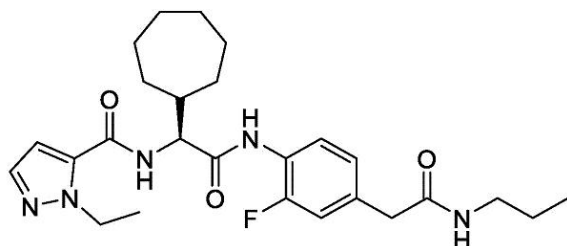
50

mg, 1.48 mmol, 1.00 eq) の溶液に、プロパン-1-アミン (500 mg, 8.46 mmol, 695 μ L, 5.72 eq)、HATU (875 mg, 2.30 mmol, 1.56 eq)、および DIEA (928 mg, 7.18 mmol, 1.25 mL, 4.86 eq) を室温で加えた。該混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、H₂O で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、Prep-TLC (石油エーテル: EtOAc = 2:1) により精製して、2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-プロピルアセトアミド (130 mg, 618 μ mol, 41.8% 収率) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz, 1H)、6.82 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H)、6.76 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H)、5.43 (brs, 1H)、3.75 (brs, 2H)、3.45 (s, 2H)、3.19 - 3.14 (m, 2H)、1.51 - 1.40 (m, 2H)、0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10

【0374】

【化352】



20

(S)-N-(1-シクロヘプチル-2-((2-フルオロ-4-((2-オキソ-2-(プロピルアミノ)エチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (114)

一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-プロピルアセトアミドおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロヘプチル酢酸、続いて1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

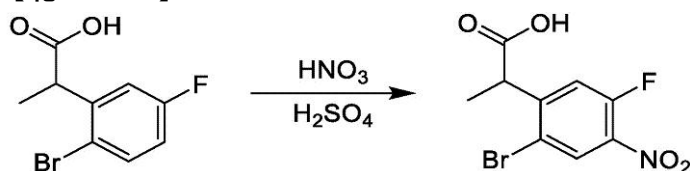
LCMS $[M+H]^+ = 486.5$ m/z.

【0375】

30

実施例121: 化合物115の合成

【化353】



2-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸

H₂SO₄ (20.0 mL) 中の2-(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)プロパン酸 (2.20 g, 8.90 mmol, 1.00 eq) の溶液に、HNO₃ (1.23 g, 13.7 mmol, 880 μ L, 70.0% の純度, 1.54 eq) を0℃でゆっくり加えた。生じた混合物を0℃で2時間攪拌した。該混合物を氷水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-(2-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパン酸 (2.45 g, 8.39 mmol, 94.2% 収率) を黄色の固形物として得た。

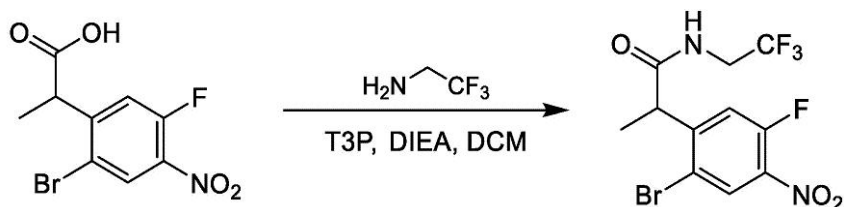
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.36 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)、4.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H)、1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0376】

50

【化 3 5 4】



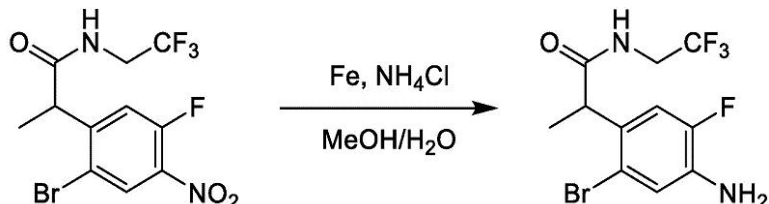
2- (2- ブロモ-5- フルオロ-4- ニトロフェニル) -N- (2, 2, 2- トリフル
オロエチル) プロパンアミド

DCM (30.0 mL) 中の 2- (2- ブロモ-5- フルオロ-4- ニトロフェニル)
プロパン酸 (2.45 g, 8.39 mmol, 1.00 eq) および 2, 2, 2- トリフル
オロエタン-1- アミン (914 mg, 9.23 mmol, 725 μ L, 1.10 eq)
の溶液に、DIEA (5.42 g, 41.9 mmol, 7.31 mL, 5.00 eq)
および T3P (10.7 g, 16.8 mmol, 9.98 mL, 50.0% の純度, 2.
00 eq) を 0℃ で加えた。該混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希
釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄し、Na
₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、prep-HPLC (水中で 35-65 %
ACN (0.225 % 酸を含む)) により精製して、2- (2- ブロモ-5- フルオロ
-4- ニトロフェニル) -N- (2, 2, 2- トリフルオロエチル) プロパンアミド (3
.05 g, 8.17 mmol, 97.5 % 収率) を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.48 (d
, J = 11.6 Hz, 1H)、5.92 (s, 1H)、4.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、9.97
- 3.89 (m, 2H)、1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0 3 7 7】

【化 3 5 5】



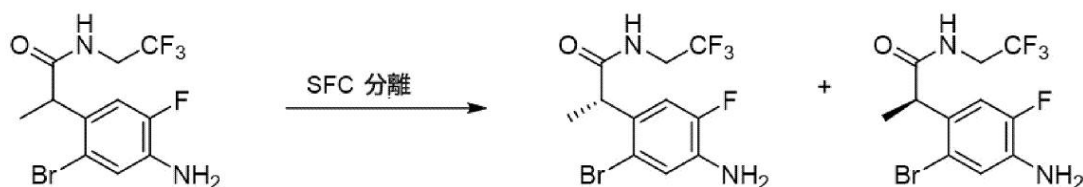
2- (4- アミノ-2- ブロモ-5- フルオロフェニル) -N- (2, 2, 2- トリフル
オロエチル) プロパンアミド

H₂O (2.00 mL) および MeOH (20.0 mL) 中の 2- (2- ブロモ-5-
フルオロ-4- ニトロフェニル) -N- (2, 2, 2- トリフルオロエチル) プロパンア
ミド (1.50 g, 4.02 mmol, 1.00 eq) の溶液に、Fe (1.12 g, 2
0.2 mmol, 5.01 eq) および NH₄Cl (1.12 g, 21.0 mmol, 5
.23 eq) を加えた。該混合物を 80℃ で 5 時間攪拌した。該混合物を濾過し、MeO
H (50.0 mL) ですすぎ、濾液を濃縮して、2- (4- アミノ-2- ブロモ-5- フル
オロフェニル) -N- (2, 2, 2- トリフルオロエチル) プロパンアミド (1.30
g, 3.79 mmol, 94.2 % 収率) を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.60 - 8.56 (m, 1H)、7.02 - 6.96 (m, 2H)、3.95 - 3.80 (m, 5H)、1.31 - 1.27 (m, 3H)。

【0 3 7 8】

【化 3 5 6】



(S) - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロペンアミドおよび (R) - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロペンアミド

表題化合物は、キラル SFC 分離 (カラム: REGIS (s, s) WHEELK-O1 (250 x 50 mm, 10 μm); 移動相: 30% [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]) により単一立体異性体として単離した。(S) - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロペンアミドは、最初の溶離立体異性体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 - 6.98 (m, 2H)、5.75 - 5.70 (m, 1H)、4.08 - 3.78 (m, 5H)、1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

LCMS [M+H]⁺ = 343.0 m/z。

(R) - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロペンアミドは、2 番目の溶出立体異性体として単離した。

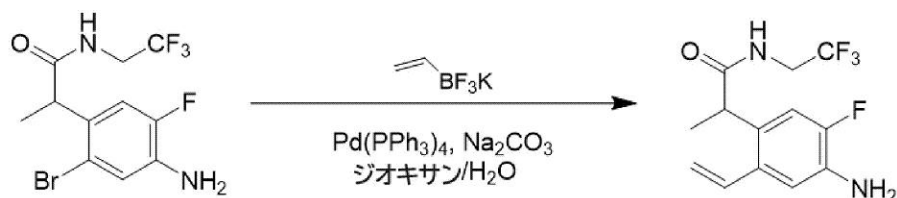
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 - 6.98 (m, 2H)、5.75 - 5.70 (m, 1H)、4.09 - 3.78 (m, 5H)、1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

LCMS [M+H]⁺ = 343.0 m/z。

絶対立体配置は、0.2 mL の 4 : 1 の ACN / 水中の 2 mg の表題化合物のゆっくりとした蒸発によって成長させた結晶であるアセトニトリル付加物として、(R) - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロペンアミドの単結晶 x 線回折により決定した [パラメータ: (Cu Kα), 空間群 = 12、a = 15.4985 (12)、b = 4.8592 (3)、c = 21.0027 (16)、およびアルファ = 90°、ベータ = 103.736 (8)°、ガンマ = 90°]。

【0379】

【化357】



2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - ビニルフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド

ジオキサン (20.0 mL) および H₂O (5.00 mL) 中の 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド (1.00 g, 2.91 mmol, 1.00 eq)、カリウム ビニルトリフルオロボレート (586 mg, 4.37 mmol, 1.50 eq)、および Na₂CO₃ (618 mg, 5.83 mmol, 2.00 eq) の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (337 mg, 291 μmol, 0.100 eq) を加えた。該混合物を脱気し、N₂ でパージし、80°C で 12 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で抽出し、有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、カラム (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 1:0 ~ 10:1) により精製して、2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - ビニルフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド (380 mg, 1.31 mmol, 44.9% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 291.0 m/z。

【0380】

10

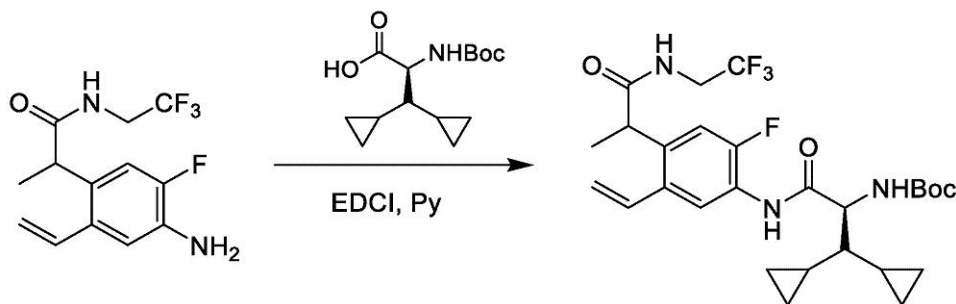
20

30

40

50

【化 3 5 8】



10

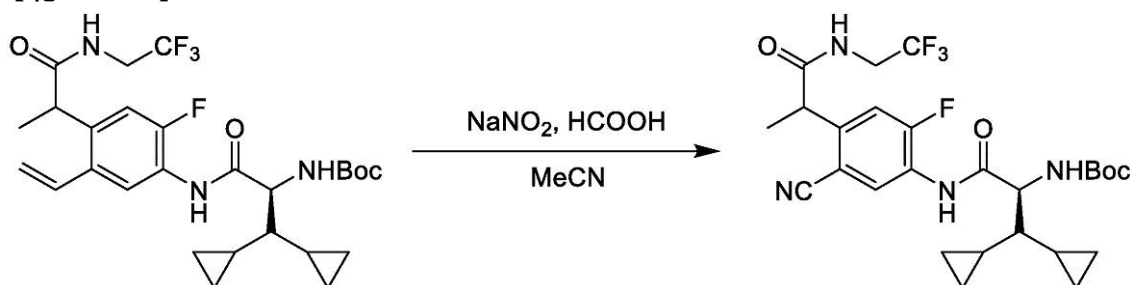
tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート
 ピリジン (10.0 mL) 中の 2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド (380 mg, 1.31 mmol, 1.00 eq) および (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸 (458 mg, 1.70 mmol, 1.30 eq) の溶液に、EDCI (50 mg, 2.62 mmol, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、DCM で希釈し、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (760 mg, 粗製物) を黄色の固形物として得た。

20

LCMS [M+H]⁺ = 542.4 m/z.

【0381】

【化 3 5 9】



30

tert-ブチル ((2S)-1-((5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート
 MeCN (20.0 mL) 中の tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (730 mg, 1.35 mmol, 1.00 eq) および NaNO₂ (465 mg, 6.74 mmol, 5.00 eq) の溶液に、HCOOH (1.62 g, 33.7 mmol, 25.0 eq) を加えた。該混合物を 70℃ に 12 時間加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、カラム (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 1:0~10:1) により精製して、tert-ブチル ((2S)-1-((5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート

40

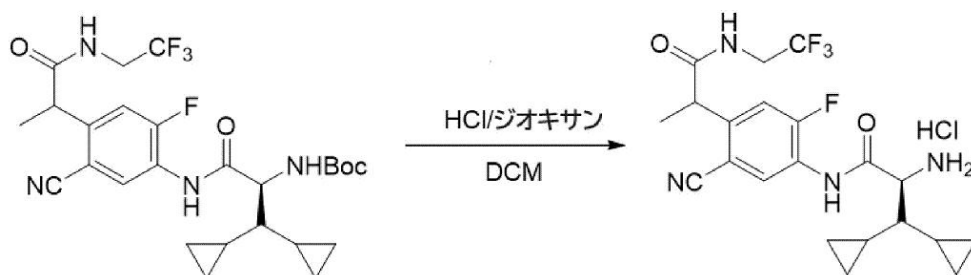
50

(180 mg, 333 μmol , 24.7% 収率) を黄色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 563.1 \text{ m/z}$.

【0382】

【化360】



10

(2S)-2-アミノ-N-(5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド塩酸塩

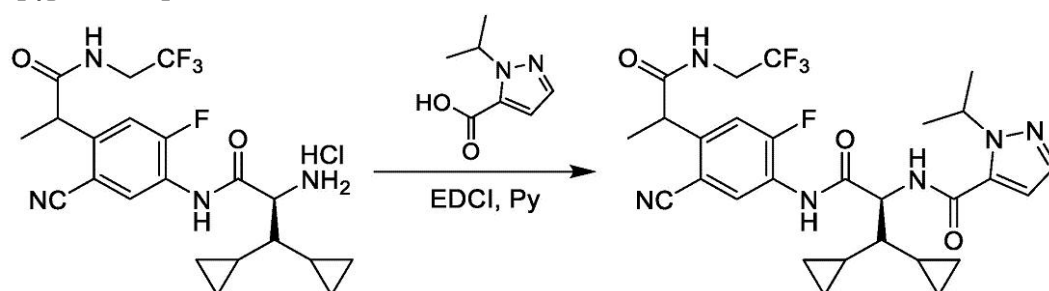
DCM (5.00 mL) 中のtert-ブチル((2S)-1-((5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(180 mg, 333 μmol , 1.00 eq)の溶液に、HCl/ジオキサン(4 M, 5.0 mL, 60 eq)を0℃で加えた。該混合物を室温に温め、10時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、(2S)-2-アミノ-N-(5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド(159 mg, 粗製物, HCl)を黄色の固形物として得た。

20

LCMS $[M+H]^+ = 441.1 \text{ m/z}$.

【0383】

【化361】



30

N-((2S)-1-((5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(115)

40

ピリジン(1.00 mL)中の(2S)-2-アミノ-N-(5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド(158 mg, 331 μmol , 1.00 eq, HCl)および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(76.6 mg, 497 μmol , 1.50 eq)の溶液に、EDCI(127 mg, 663 μmol , 2.00 eq)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をpre-p-TLC(2:1の石油エーテル:EtOAc)により精製して、N-((2S)-1-((5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)ア

50

ミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (100 mg, 173 μmol , 52.4% 収率) を黄色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 577.2 \text{ m/z}$ 。

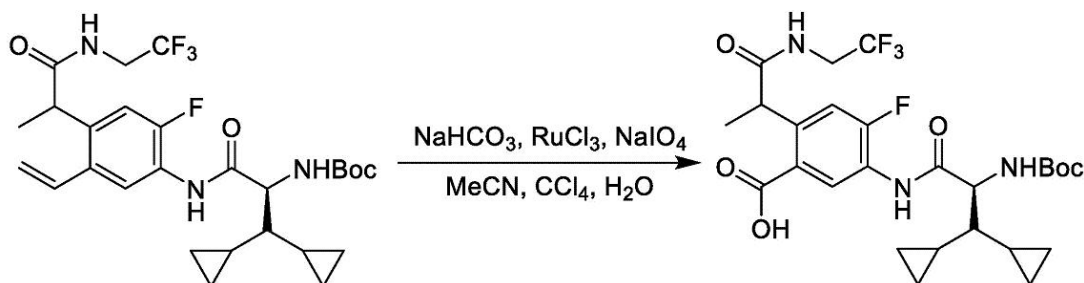
表題化合物は、キラルSFC精製 (カラム: REGIS (S<S) WHEELK-O1 (250 x 25 mm, 10 μm); 移動相: 15% [IPA中の0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]) による最初の溶出単一立体異性体として単離した。

LCMS $[M+H]^+ = 577.2 \text{ m/z}$ 。

【0384】

実施例122: 化合物116の合成

【化362】



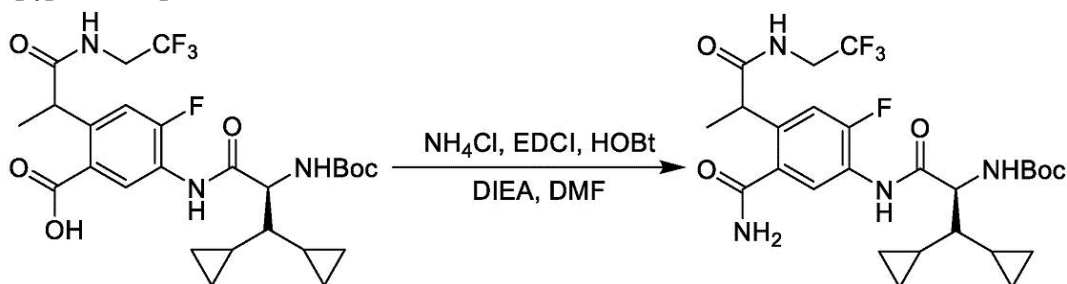
5-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-((1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)安息香酸

ACN (4.00 mL) 中のtert-ブチル((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (300 mg, 554 μmol , 1.00 eq) の溶液に、 CCl_4 (3.00 mL)、 H_2O (2.00 mL)、および NaHCO_3 (233 mg, 2.77 mmol, 108 μL , 5.00 eq) を加え、続いて NaIO_4 (948 mg, 4.43 mmol, 246 μL , 8.00 eq) および RuCl_3 (34.5 mg, 166 μmol , 11.1 μL , 0.300 eq) を0℃で加えた。該混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液で処理し、該溶液のpHを1N HCl で3に調整した。該混合物をDCMで抽出し、該有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラム(SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH}=1:0\sim10:1$)により精製して、5-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-((1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)安息香酸 (80.0 mg, 143 μmol , 25.8% 収率) を黒色固形物として得た。

LCMS $[M+H-\text{Boc}]^+ = 460.2 \text{ m/z}$ 。

【0385】

【化363】



tert-ブチル((2S)-1-((5-カルバモイル-2-フルオロ-4-((1-

オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

DMF (1.50 mL) 中の 5-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)安息香酸 (79.0 mg, 141 μ mol, 1.00 eq)、NH₄Cl (38.0 mg, 710 μ mol, 5.03 eq)、HOBt (38.2 mg, 282 μ mol, 2.00 eq)、および DIEA (73.0 mg, 56 μ mol, 98.4 μ L, 4.00 eq) の溶液に、EDCI (54.1 mg, 282 μ mol, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、10:1 の EtOAc:DCM で抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (10:1 の DCM:MeOH) により精製して、tert-ブチル ((2S)-1-((5-カルバモイル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (50.0 mg, 89.5 μ mol, 63.4% 収率) を黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 559.4 m/z.

[0386]

[化364]



5-((S)-2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)ベンズアミド トリフルオロアセテート

DCM (1.00 mL) 中の tert-ブチル ((2S)-1-((5-カルバモイル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (40.0 mg, 71.6 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、TFA (616 mg, 5.40 mmol, 400 μ L, 75.4 eq) を 0°C で加えた。反応混合液を室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、5-((S)-2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)ベンズアミド トリフルオロアセテート (40 mg, 粗製物, TFA 塩) を黄色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 459.3 m/z.

[0387]

10

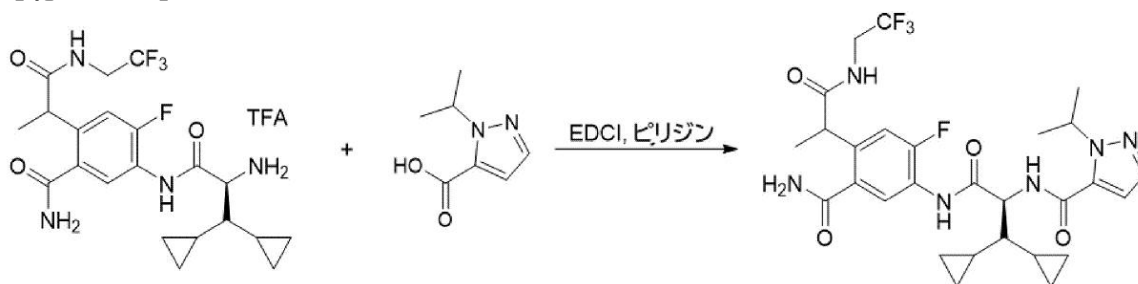
20

30

40

50

【化 3 6 5】



N-((2S)-1-((5-カルバモイル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (116)

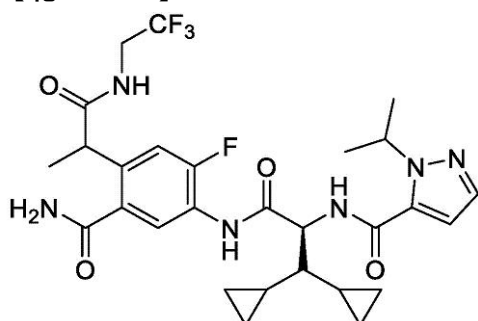
ピリジン (3.00 mL) 中の 5-((S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)ベンズアミド トリフルオロアセテート (36.0 mg, 78.5 μmol , 1.00 eq) および 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (14.5 mg, 94.2 μmol , 1.20 eq) の溶液に、EDCI (30.1 mg, 157 μmol , 2.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、DCM で抽出し、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (10:1 の DCM:MeOH) により精製して、N-((2S)-1-((5-カルバモイル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (30.0 mg, 50.5 μmol , 64.3% 収率) を黄色の固形物として得た。表題化合物は、キラル SFC 精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm); 移動相: 20% [IPA 中の 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]) による最初の溶出単一立体異性体として得た。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 595.4$

【0388】

実施例 123: 化合物 117 の合成

【化 3 6 6】

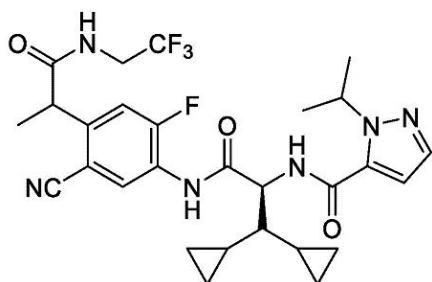


N-((2S)-1-((5-カルバモイル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (117)

表題化合物は、キラル SFC 精製 (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 μm); 移動相: 20% [IPA 中の 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]) による 2 番目の溶出単一立体異性体として単離した。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 595.4$.

【化 3 6 7】



10

N - ((2 S) - 1 - ((5 - シアノ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (1 1 8)

表題化合物は、キラルSFC精製（カラム：REGIS（S，S）WHEELK-O1（250 x 25 mm、10 μm）；移動相：15% [IPA中の0.1% NH₃H₂O]）による2番目の溶出単一立体異性体として単離した。

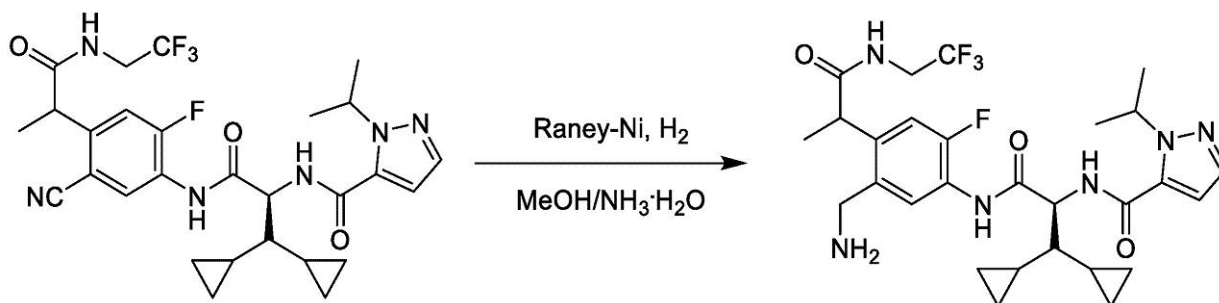
LCMS $[M+H]^+ = 577.2$ m/z.

【 0 3 9 0 】

20

実施例 125：化合物 119 の合成

【化 3 6 8】



30

N-((2S)-1-((5-(アミノメチル)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (119)

MeOH (20.0 mL) および $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.73 g, 19.5 mmol, 3.00 mL, 25% の純度, 562 eq) 中の N-((2S)-1-((5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (20.0 mg, 34.7 μmol , 1.00 eq) の溶液に、 N_2 下で Raney-Ni (5.00 mg, 58.4 μmol , 1.68 eq) を加えた。反応混合液を H_2 で脱気し、パージし (3 x)、室温で 5 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-HPLC (水中の 40-70% ACN (10 mM NH_4HCO_3 を含む) で溶出) により精製して、N-((2S)-1-((5-(アミノメチル)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (3.00 mg, 5.17 μmol , 20.0% 収率) を黄色の固形物として得た。

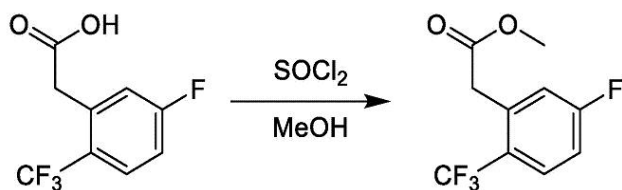
LCMS $[M+H]^+ = 581.4 \text{ m/z}$.

50

【0391】

実施例126：化合物120の合成

【化369】



メチル 2-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）アセテート

10

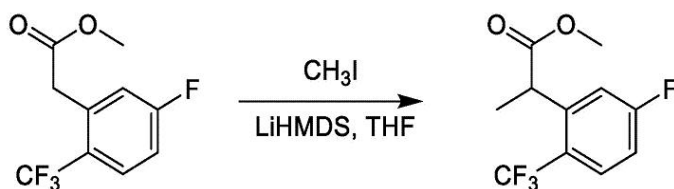
MeOH (20.0 mL) 中の 2-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸 (3.00 g, 13.5 mmol, 1.00 eq) の溶液に、 SOCl_2 (3.21 g, 27.0 mmol, 1.96 mL, 2.00 eq) を 0°C で滴下して加えた。次いで、反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）アセテート (3.00 g, 12.7 mmol, 94.1% 収率) を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 - 7.65 (m, 1H)、7.15 - 7.07 (m, 2H)、3.83 (s, 2H)、3.73 (s, 3H)。

【0392】

20

【化370】



メチル 2-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパノエート

THF (10.0 mL) 中のメチル 2-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）アセテート (3.00 g, 12.7 mmol, 1.00 eq) の溶液に、 LiHMDS (1M, 19.0 mL, 1.50 eq) を -10°C で滴下して加え、 -10°C で 0.5 時間攪拌した。続いて、 CH_3I (1.64 g, 11.6 mmol, 720 μL , 0.910 eq) を該反応混合物に滴下して加え、 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NH_4Cl 水溶液で処理し、 EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン中の 0-30% EtOAc) により精製して、メチル 2-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパノエート (2.00 g, 7.99 mmol, 62.9% 収率) を黄色の油状物として得た。

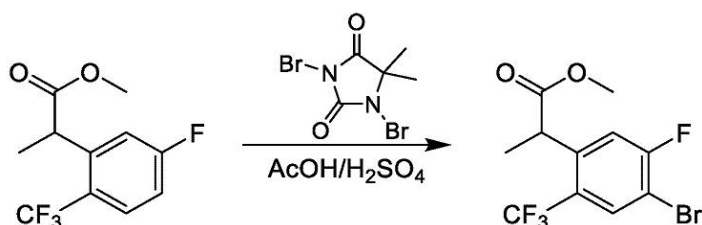
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 - 7.64 (m, 1H)、7.26 - 7.23 (m, 1H)、7.06 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H)、4.19 - 4.13 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

40

【0393】

【化371】



50

メチル 2- (4-ブromo-5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート

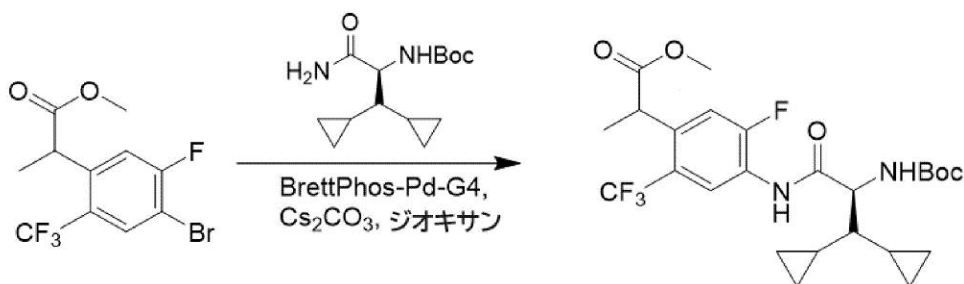
H₂SO₄ (5.00 mL) および AcOH (1.00 mL) 中のメチル 2- (5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート (780 mg, 3.12 mmol, 1.00 eq) の溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (535 mg, 1.87 mmol, 0.600 eq) を 0℃ で加え、次いで 45℃ で 4 時間攪拌した。反応混合液を 100 mL の氷水に加え、pH を飽和 NaHCO₃ 水溶液で 8~9 に調整した。該溶液を EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル中の 0-10% EtOAc)、続いて prep-HPLC (ギ酸で緩衝した水中で 65-90% ACN) により精製して、メチル 2- (4-ブromo-5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート (900 mg, 2.73 mmol, 87.7% 収率) を黄色の油状物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0394】

【化372】



20

メチル 2- (4- ((S) -2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド) -5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート

ジオキサン (10.0 mL) 中のメチル 2- (4-ブromo-5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート (500 mg, 1.52 mmol, 1.00 eq)、tert-ブチル (S) - (1-アミノ-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (489 mg, 1.82 mmol, 1.20 eq)、および Cs₂CO₃ (1.49 g, 4.56 mmol, 3.00 eq) の混合物に、BrettPhos-Pd-G4 (140 mg, 152 μmol, 0.100 eq) を加えた。該混合物を N₂ で脱気し、パージし (3x)、N₂ 下において 90℃ で 12 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、prep-TLC (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 4:1) により精製して、メチル 2- (4- ((S) -2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド) -5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート (350 mg, 678 μmol, 44.6% 収率) を黄色の油状物として得た。

30

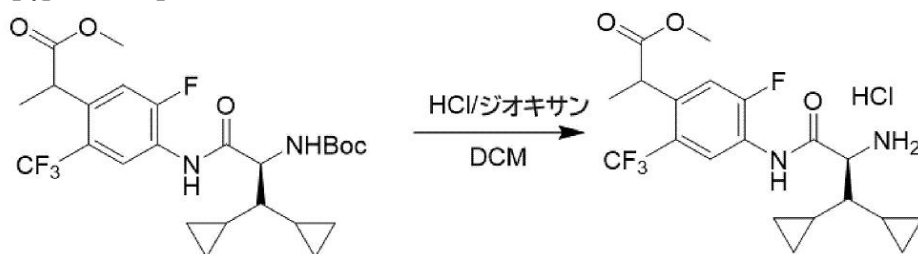
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.68 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 12H), 0.91 - 0.77 (m, 1H), 0.76 - 0.65 (m, 2H), 0.65 - 0.47 (m, 4H), 0.31 - 0.23 (m, 4H).

40

【0395】

50

【化 3 7 3】



メチル 2- (4- ((S) - 2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) - 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート塩酸塩

10

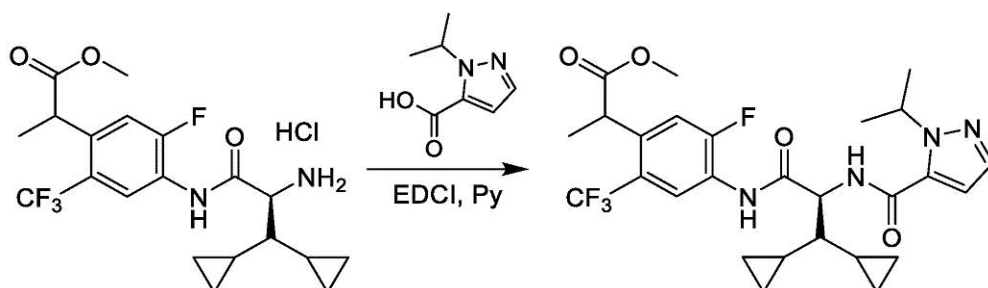
DCM (1.50 mL) 中のメチル 2- (4- ((S) - 2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) - 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート (350 mg, 678 μmol , 1.00 eq) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M, 1.69 mL, 10.0 eq) を加えた。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、該反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル 2- (4- ((S) - 2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) - 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート塩酸塩 (300 mg, 粗製物, HCl) を黄色の油状物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 417.2 \text{ m/z}$ 。

20

【0 3 9 6】

【化 3 7 4】



30

メチル 2- (4- ((S) - 3, 3-ジシクロプロピル-2- (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド) プロパンアミド) - 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート

ピリジン (10.0 mL) 中のメチル 2- (4- ((S) - 2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) - 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート塩酸塩 (300 mg, 662 μmol , 1.00 eq, HCl) および 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (123 mg, 795 μmol , 1.20 eq) の溶液に、EDCI (508 mg, 2.65 mmol, 4.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、prep-TLC (SiO_2 , 石油エーテル: EtOAc = 3:1) により精製して、メチル 2- (4- ((S) - 3, 3-ジシクロプロピル-2- (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド) プロパンアミド) - 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノエート (330 mg, 597 μmol , 90.2% 収率) を黄色の固形物として得た。

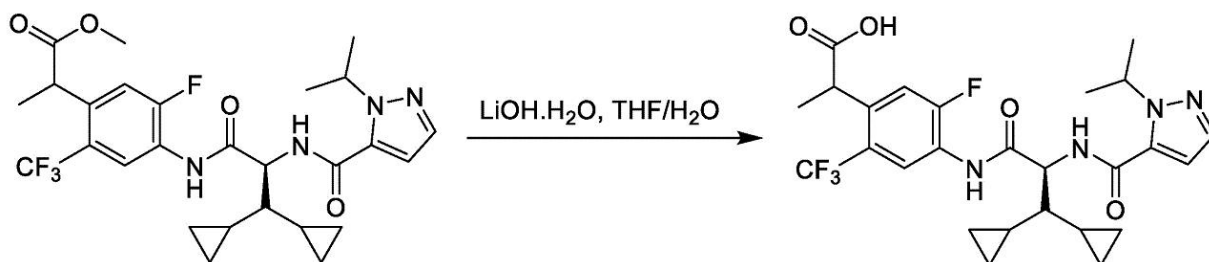
40

LCMS $[M+H]^+ = 553.3 \text{ m/z}$ 。

【0 3 9 7】

50

【化 3 7 5】



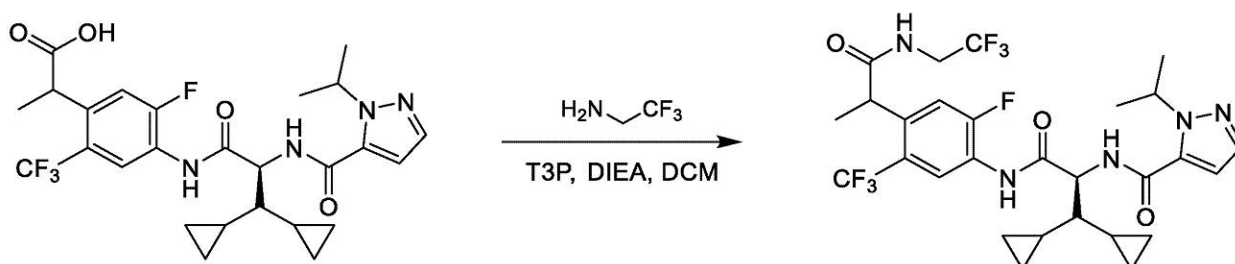
2-((4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸

THF (3.00 mL) および H₂O (1.50 mL) 中のメチル 2-((4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート (170 mg, 308 μmol, 1.00 eq) の溶液に、LiOH·H₂O (25.8 mg, 615 μmol, 2.00 eq) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、1 M HCl で pH を 3 に調整し、続いて EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得て、prep-TLC (SiO₂、石油エーテル:EtOAc = 3:1) により精製して、120 mg の黄色の固形物を得た。該生成物をキラル SFC 精製 (カラム:DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相:20% [MeOH 中の 0.1% NH₃·H₂O]) によりさらに分離した。

LCMS [M+H]⁺ = 539.3 ピーク 1 (45.0 mg, 83.6 μmol, 27.2% 収率, LCMS [M+H]⁺ = 539.3 m/z) として最初の溶出単一立体異性体を白色の固形物として得て、ピーク 2 (40.0 mg, 74.3 μmol, 24.1% 収率, LCMS [M+H]⁺ = 539.3 m/z) として 2 番目の溶出単一立体異性体を白色の固形物として得た。

【0398】

【化 3 7 6】



N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (120)

DCM (2.00 mL) 中のピーク 1 の 2-((4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (45.0 mg, 83.6 μmol, 1.00 eq)、DIEA (54.0 mg, 418 μmol, 72.8 μL, 5.00 eq)、および 2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン (9.93 mg, 100 μmol, 7.88 μL, 1.20 eq) の溶液に、T3P (106 mg, 167 μmol, 99.4 μL, 50.0% の純度, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣

を得た。残渣を *prep-TLC* (SiO_2 , 石油エーテル : EtOAc = 3 : 1) により精製して、最初の単一立体異性体である *N* - ((2*S*) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1*H* - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (35.8 mg, 57.3 μmol , 68.5% 収率) を白色の固形物として得た。

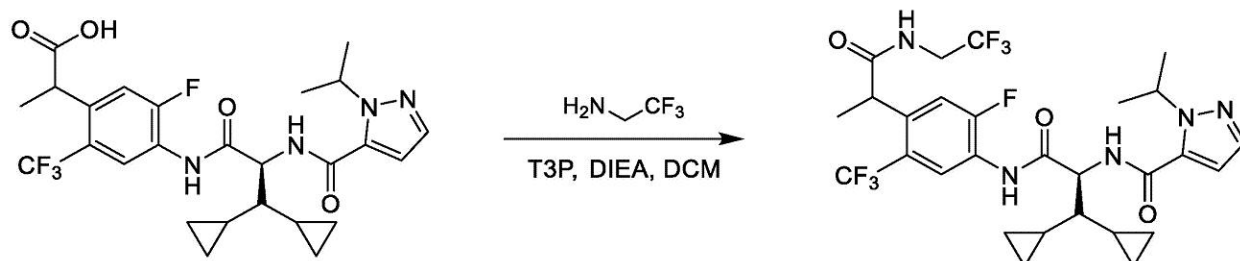
LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 620.3 \text{ m/z}$.

【0399】

実施例 127 : 化合物 121 の合成

【化 377】

10



N - ((2*S*) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1*H* - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (121)

20

DCM (2.00 mL) 中のピーク 2 の 2 - (4 - ((2*S*) - 3, 3 - ジシクロプロピル - 2 - (1 - イソプロピル - 1*H* - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) プロパンアミド) - 5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸 (40.0 mg, 74.3 μmol , 1.00 eq)、DIEA (48.0 mg, 371 μmol , 64.7 μL , 5.00 eq)、および 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン (8.83 mg, 89.1 μmol , 7.01 μL , 1.20 eq) の溶液に、T3P (94.5 mg, 149 μmol , 88.4 μL , 50.0% の純度, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep-TLC* (SiO_2 , 石油エーテル : EtOAc = 3 : 1) により精製して、2 番目の単一立体異性体である *N* - ((2*S*) - 1, 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1*H* - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (25.3 mg, 40.6 μmol , 54.7% 収率) を白色の固形物として得た。

30

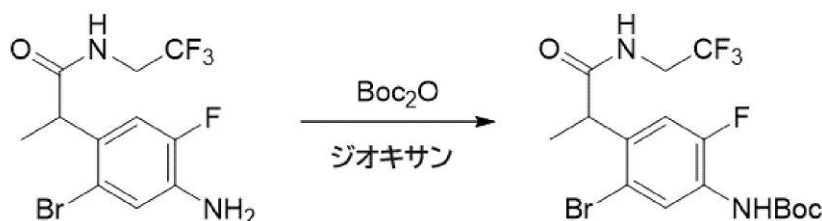
LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 620.3 \text{ m/z}$.

【0400】

40

実施例 128 : 化合物 122 の合成

【化 378】



tert - ブチル (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2,

50

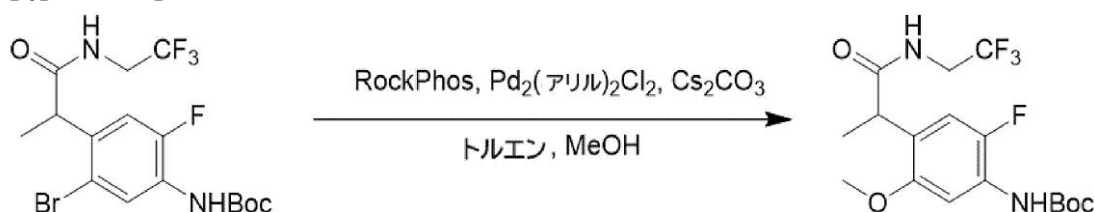
2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート

Boc₂O (6.00 mL) 中の 2-(4-アミノ-2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (1.10 g, 3.21 mmol, 1.00 eq) の溶液を 100℃ で 15 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 30:1~3:1) により精製して、tert-ブチル (5-ブロモ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (1.10 g, 2.48 mmol, 77.4% 収率) を黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H-tBu]⁺ = 387.0.

【0401】

【化379】



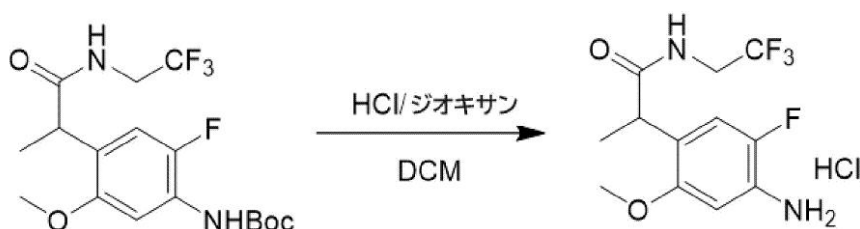
tert-ブチル (2-フルオロ-5-メトキシ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート。

トルエン (8.00 mL) 中の tert-ブチル (5-ブロモ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (300 mg, 677 μmol, 1.00 eq) および MeOH (1.58 g, 49.4 mmol, 2.00 mL, 73.0 eq) の溶液に、RockPhos (31.7 mg, 67.7 μmol, 0.100 eq)、Cs₂CO₃ (441 mg, 1.35 mmol, 2.00 eq)、および Pd₂(アリル)₂Cl₂ (12.4 mg, 67.7 μmol, 0.100 eq) を加えた。該混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得て、prep-TLC (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 3:1) により精製して、tert-ブチル (2-フルオロ-5-メトキシ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (140 mg, 355 μmol, 52.5% 収率) を黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H-tBu]⁺ = 339.0 m/z.

【0402】

【化380】



2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド塩酸塩

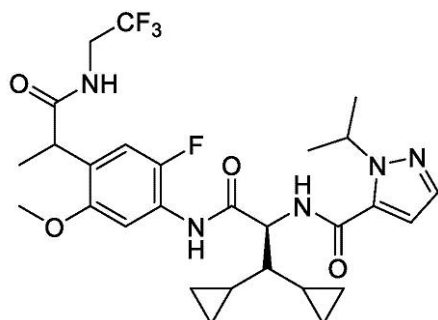
DCM (3.00 mL) 中の tert-ブチル (2-フルオロ-5-メトキシ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (80.0 mg, 203 μmol, 1.00 eq) の溶液に、HCl/ジオキサン (4.00 M, 5.00 mL, 98.6 eq) を 0℃ で加え、該混合物を室温で 5.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロ

ンアミド塩酸塩（70.0 mg，粗製物，HCl）を黄色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 295.0 \text{ m/z}$.

【0403】

【化381】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-メトキシ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(122)

一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロペンアミド塩酸塩および(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm x 30mm, 10μm);移動相:20%[0.1%NH₃H₂O in IPA])による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

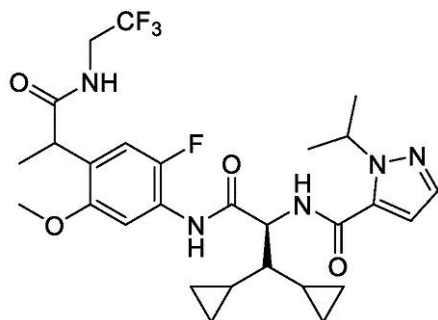
20

LCMS $[M+H]^+ = 582.3 \text{ m/z}$.

【0404】

実施例129:化合物123の合成

【化382】



30

N-(1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-メトキシ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(123)

一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロペンアミド塩酸塩および(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm x 30mm, 10μm);移動相:20%[IPA中の0.1%NH₃H₂O])による2番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

40

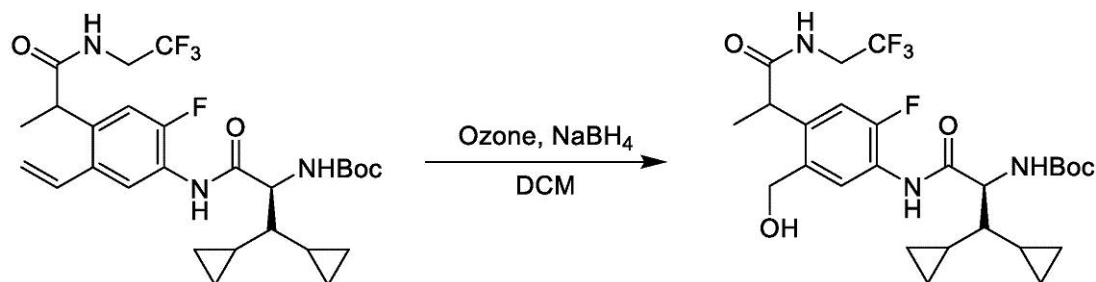
LCMS $[M+H]^+ = 582.3 \text{ m/z}$.

【0405】

50

実施例 130：化合物 124 の合成

【化 383】



10

tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

OZONE (15 Psi) を、DCM (30.0 mL) および MeOH (3.00 mL) 中の tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (500 mg, 92.0 μmol , 1.00 eq) の溶液に -70°C で 0.5 時間、続いて N_2 下において -70°C で 0.5 時間泡立て、次いで、 NaBH_4 (280 mg, 7.40 mmol, 8.02 eq) を該混合物に加え、 20°C に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (3.0 mL) で 0°C にて処理し、続いて H_2O (60.0 mL) で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (500 mg, 91.6 μmol , 99.3% 収率) を白色の固形物として得た。

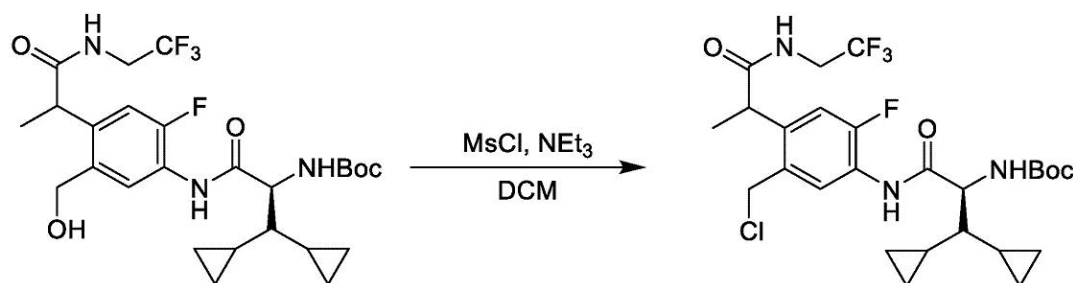
20

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546.4 \text{ m/z}$.

30

【0406】

【化 384】



tert-ブチル ((2S)-1-((5-(クロロメチル)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

40

DCM (5.00 mL) 中の tert-ブチル ((2S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (300 mg, 550 μmol , 1.00 eq) および TEA (0.140 g, 1.38 mmol, 192 μL , 2.52 eq) の溶液に、MsCl (0.120 g, 1.05 mmol, 81.1 μL , 1.91 eq) を 0°C で加え、続いて該混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶

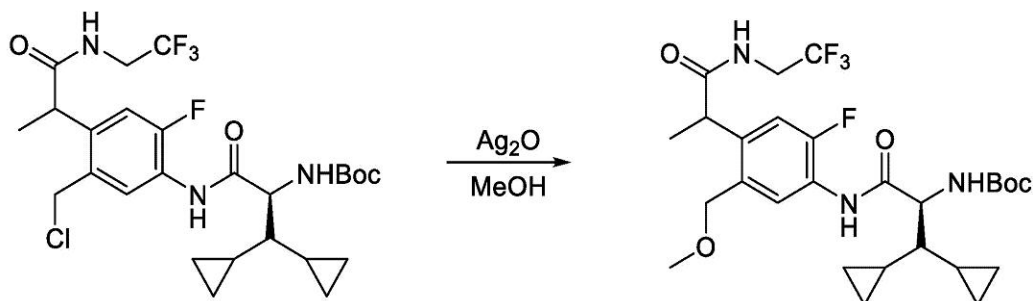
50

液で 0℃にて処理し、DCMで抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル ((2S)-1-((5-(クロロメチル)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (300mg, 531 μmol , 96.7%収率)を黄色の固形物として得た。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564.2 \text{ m/z}$.

【0407】

【化385】



10

tert-ブチル ((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート

20

MeOH (10.0mL) 中の tert-ブチル ((2S)-1-((5-(クロロメチル)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (300mg, 532 μmol , 1.00 eq) の溶液に、 Ag_2O (246mg, 1.06 mmol, 2.00 eq) を加え、50℃で12時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を pre-TLC (SiO_2 , PE:EtOAc=2:1) により精製して、(2S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピル-N-((2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)プロパンアミド (0.160g, 286 μmol , 53.7%収率)を白色の固形物として得た。

30

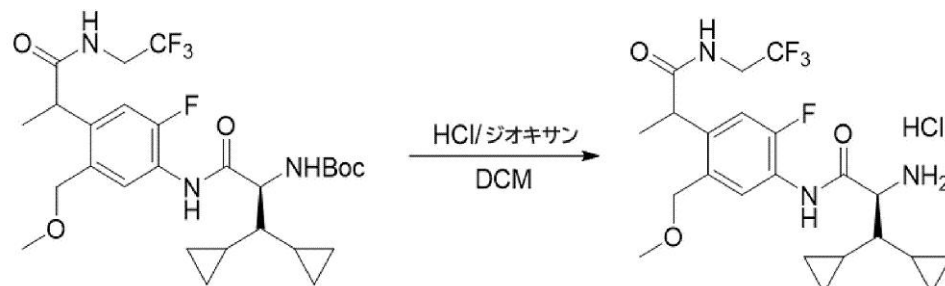
LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558.2 \text{ m/z}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 - 8.24 (m, 2H)、7.28 - 7.31 (m, 1H)、7.13 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H)、5.53 - 5.32 (m, 1H)、4.74 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H)、4.41 (s, 1H)、4.23 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H)、3.94 - 3.82 (m, 1H)、3.80 - 3.76 (m, 1H)、3.60 - 3.48 (m, 1H)、3.46 (s, 3H)、1.48 - 1.43 (m, 12H)、0.90 - 0.75 (m, 3H)、0.58 - 0.51 (m, 4H)、0.29 - 0.23 (m, 4H) .

40

【0408】

【化386】



50

(2S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピル-N-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩

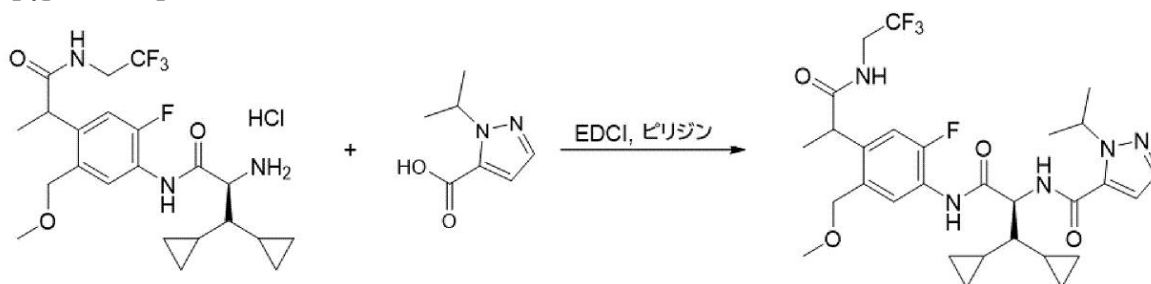
DCM (3.00 mL) 中の tert-ブチル ((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (130 mg, 232 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、HCl/ジオキサン (4.00 M, 581 μ L, 10.0 eq) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、(2S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピル-N-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)プロパンアミド (0.110 g, 222 μ mol, 95.5% 収率, HCl) を白色の固形物として得た。

10

LCMS $[M+H]^+ = 460.2$ m/z.

【0409】

【化387】



20

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

ピリジン (3.00 mL) 中の化合物 (2S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピル-N-(2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)プロパンアミド (110 mg, 222 μ mol, 1.00 eq, HCl) および 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (37.6 mg, 244 μ mol, 1.10 eq) の溶液に、EDCI (127 mg, 665 μ mol, 3.00 eq) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc=1:1) により精製して、N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(メトキシメチル)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (94.0 mg, 157 μ mol, 71.2% 収率) を白色の固形物として得た。

30

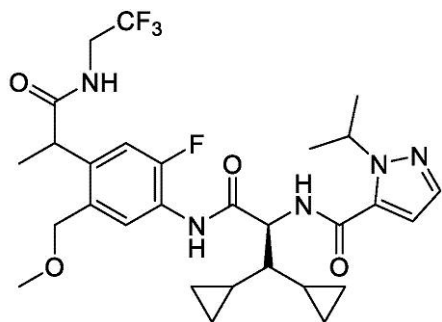
40

LCMS $[M+H]^+ = 596.3$ m/z.

【0410】

50

【化 3 8 8】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 5 - (メトキシメチル) - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

表題化合物は、キラルSFC精製（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD（250mm×30mm，10μm）；移動相：30% [MeOH中の0.1% NH₃H₂O]）による最初の溶出単一立体異性体として単離した。

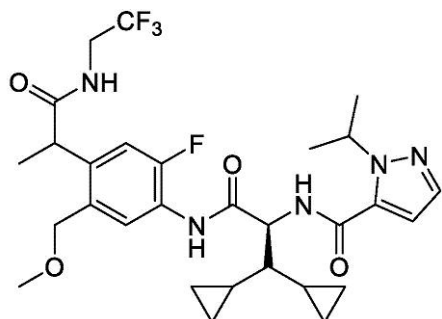
LCMS [M+H]⁺ = 596.3。

【0 4 1 1】

実施例 1 3 1：化合物 1 2 5 の合成

20

【化 3 8 9】



30

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 5 - (メトキシメチル) - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

表題化合物は、キラルSFC精製（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD（250mm×30mm，10μm）；移動相：[MeOH中の0.1% NH₃H₂O]；B%：20% - 20%、3.5分；20分）により2番目に溶出する実施例 1 3 0 の単一立体異性体として単離した。

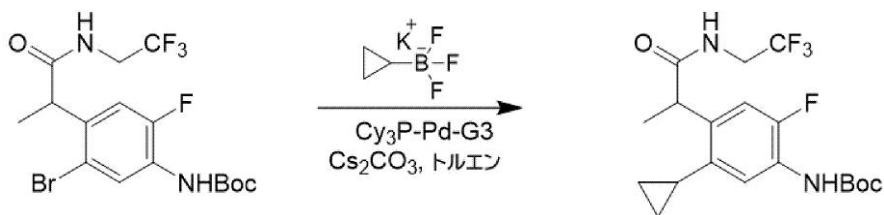
LCMS [M+H]⁺ = 596.3。

【0 4 1 2】

40

実施例 1 3 2：化合物 1 2 6 の合成

【化 3 9 0】



50

t e r t - ブチル （ 5 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((

2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) カルバメート

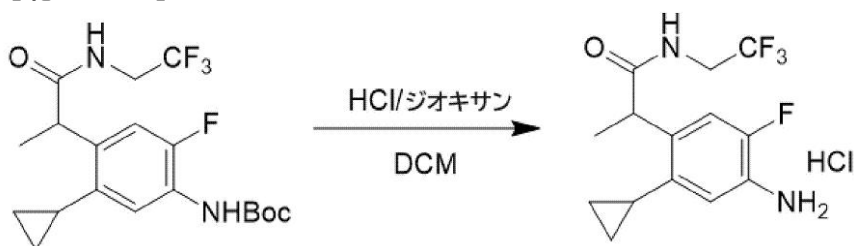
トルエン (15.0 mL) 中の *tert*-ブチル (5-ブロモ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) カルバメート (500 mg, 1.13 mmol, 1.00 eq)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート (200 mg, 1.35 mmol, 1.20 eq)、および Cs_2CO_3 (1.10 g, 3.38 mmol, 3.00 eq) の溶液に、 $\text{Cy}_3\text{PPd-G}_3$ (73.3 mg, 113 μmol , 0.100 eq) を加え、該混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep*-TLC ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 3 : 1$) により精製して、*tert*-ブチル (5-シクロプロピル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) カルバメート (160 mg, 396 μmol , 35.0% 収率) を黄色の固形物として得た。

10

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.3 \text{ m/z}$.

【0413】

【化391】



20

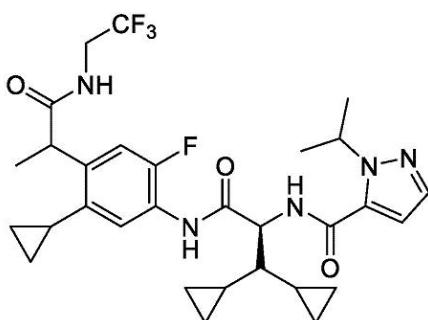
2-(4-アミノ-2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド塩酸塩

DCM (2.00 mL) 中の *tert*-ブチル (5-シクロプロピル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) カルバメート (160 mg, 396 μmol , 1.00 eq) の溶液に、 HCl / ジオキサン (4 M, 989 μL , 10.0 eq) を 0°C で加え、該混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、2-(4-アミノ-2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド塩酸塩 (130 mg, 382 μmol , 96.4% 収率、 HCl) を白色の固形物として得て、次の反応にそのまま使用した。

30

【0414】

【化392】



40

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((5-シクロプロピル-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-2-シクロプロピル-5-フルオロフェ

50

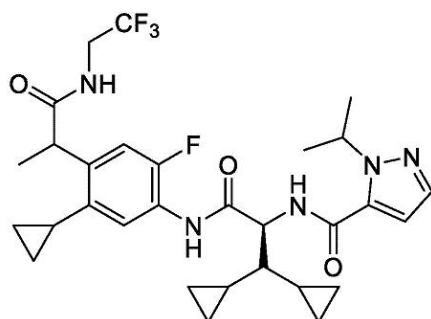
ニル) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド塩酸塩および (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相: 20% [IPA中の0.1% NH₃H₂O]) による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 592.3 m/z.

【0415】

実施例133: 化合物127の合成

【化393】



N - ((2S) - 1, 1-ジシクロプロピル-3 - ((5-シクロプロピル-2-フルオロ-4 - (1-オキソ-1 - ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン-2-イル) - 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

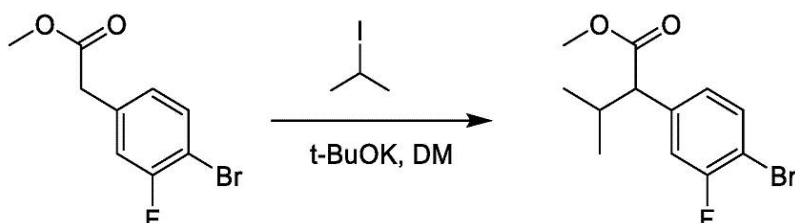
一般スキームD(実施例132)に従って、2 - (4-アミノ-2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) プロパンアミド塩酸塩および (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相: 20% [IPA中の0.1% NH₃H₂O]) による実施例132の2番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 592.3 m/z.

【0416】

実施例134: 化合物128の合成

【化394】



メチル 2 - (4-ブromo-3-フルオロフェニル) - 3-メチルブタノエート

DMF (15.0 mL) 中の化合物のメチル 2 - (4-ブromo-3-フルオロフェニル) アセテート (1.50 g, 5.75 mmol, 1.00 eq) の溶液に、t-BuOK (709 mg, 6.32 mmol, 1.10 eq) を加え、0℃で0.5時間攪拌した。化合物2-ヨードプロパン (976 mg, 5.75 mmol, 574 μL, 1.00 eq) を上記混合物に0℃で0.5時間加えた。反応混合液を1M HCl (80.0 mL) で希釈し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ

10

20

30

40

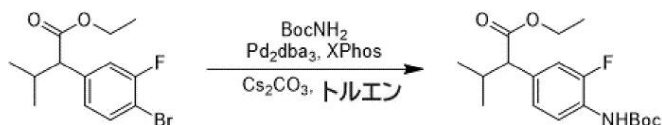
50

ー (SiO₂, 石油エーテル/EtOAc = 30/1 to 1/1)、TLC (プレート2, 石油エーテル:EtOAc = 20:1, R_f (P1) = 0.50) により精製した。化合物メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート (0.700 g, 粗製物) を黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 303.0 m/z。

【0417】

【化395】



10

エチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート

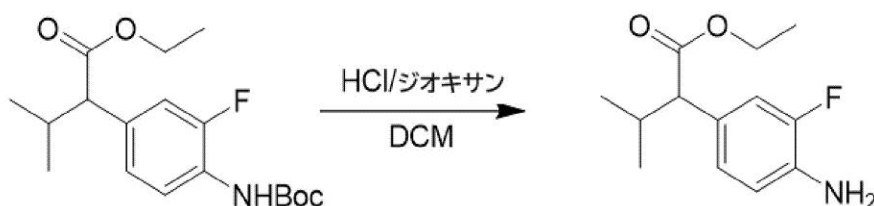
トルエン (2.00 mL) 中のメチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート (0.600 g, 1.98 mmol, 1.00 eq)、BocNH₂ (278 mg, 2.37 mmol, 1.20 eq) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (181 mg, 197 μmol, 0.100 eq) および XPhos (94.3 mg, 197 μmol, 0.100 eq)、Cs₂CO₃ (1.29 g, 3.96 mmol, 2.00 eq) を加えた。該混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を H₂O (30.0 mL) で希釈し、次いで EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 0/1)、TLC (プレート2, 石油エーテル:EtOAc = 10:1, R_f (P1) = 0.40) により精製した。化合物エチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート (0.400 g, 粗製物) を淡黄色の油状物として得た。

20

LCMS [M+H]⁺ = 284.0 m/z。

【0418】

【化396】



30

エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート

DCM (2.00 mL) 中のエチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート (0.400 g, 1.18 mmol, 1.00 eq) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M, 5.89 mL, 20.0 eq) を加えた。該混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物エチ 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート (0.500 g, 粗製物, HCl) を褐色の固形物として得た。

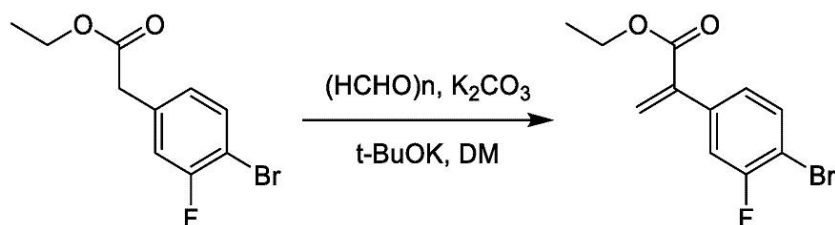
40

LCMS [M+H]⁺ = 240.0 m/z。

【0419】

50

【化 3 9 9】

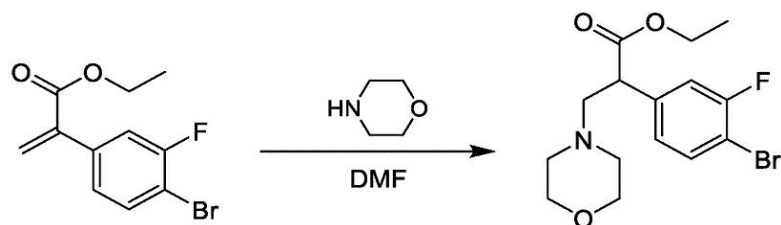


エチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）アクリレート

DMF（20.0 mL）中のエチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）アセテート（2.00 g, 7.66 mmol, 1.00 eq）、HCHO（460 mg, 15.3 mmol, 422 μ L, 2.00 eq）の溶液に、K₂CO₃（2.54 g, 18.3 mmol, 2.40 eq）およびTBAC（42.5 mg, 153 μ mol, 42.8 μ L, 0.0200 eq）を加えた。該混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）アクリレート（1.80 g, 粗製物）を黄色の油状物として得て、次の反応にそのまま使用した。

【0 4 2 2】

【化 4 0 0】



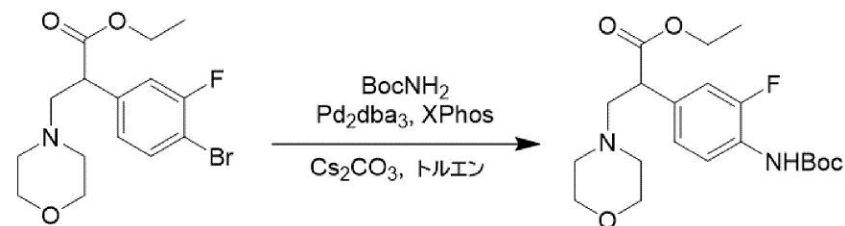
エチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-モルホリノプロパノエート

DMF（2.00 mL）中のメチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）アクリレート（1.80 g, 6.59 mmol, 1.00 eq）の溶液に、化合物モルホリン（2.87 g, 32.9 mmol, 2.90 mL, 5.00 eq）を加えた。該混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂, 石油エーテル：EtOAc=10：1～5：1）により精製して、エチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-モルホリノプロパノエート（0.350 g, 粗製物）を淡黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 361.8 m/z.

【0 4 2 3】

【化 4 0 1】



エチル 2-（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-フルオロフェニル）-3-モルホリノプロパノエート

トルエン（1.00 mL）中のエチル 2-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-3-モルホリノプロパノエート（300 mg, 832 μ mol, 1.00 eq）およびB

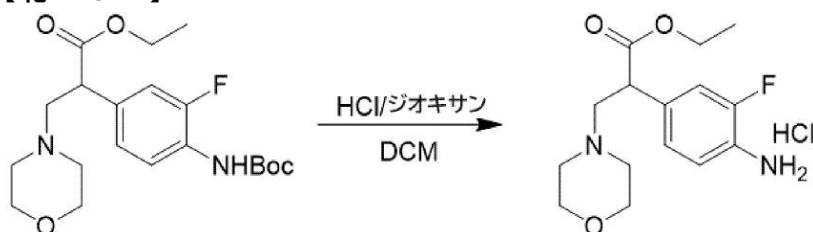
ocNH₂ (117 mg, 999 μmol, 1.20 eq) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (76.2 mg, 83.2 μmol, 0.100 eq)、XPhos (39.7 mg, 83.2 μmol, 0.100 eq)、およびCs₂CO₃ (542 mg, 1.67 mmol, 2.00 eq) を加えた。該混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、H₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をPrep-TLC (SiO₂, 石油エーテル:EtOAc=2:1) により精製して、エチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-モルホリノプロパノエート (0.150 g, 粗製物) を紅色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 397.3 m/z。

10

【0424】

【化402】



エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-モルホリノプロパノエート。

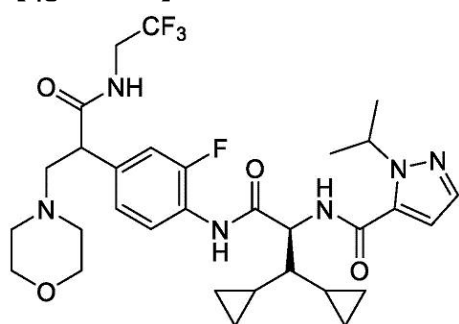
20

DCM (1.00 mL) 中のエチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-モルホリノプロパノエート (150 mg, 378 μmol, 1.00 eq) の溶液に、HCl/ジオキサン (4.00 M, 1.89 mL, 20.0 eq) を加えた。該混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-モルホリノプロパノエート (150 mg, 粗製物, HCl) を黄色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 297.2 m/z。

【0425】

【化403】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(3-モルホリノ-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

40

一般スキームFに従って、エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-モルホリノプロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相:20% [MeOH中の0.1% NH₃H₂O]) による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

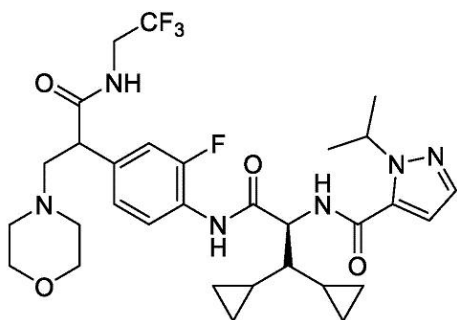
LCMS [M+H]⁺ = 580.3 m/z。

50

【 0 4 2 6 】

実施例 1 3 7 : 化合物 1 3 1 の合成

【 化 4 0 4 】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (3 - モルホリノ - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 1 3 6 に従って調製した。表題化合物は、キラル S F C 精製（カラム：D A I C E L C H I R A L C E L O D (2 5 0 mm x 3 0 mm , 1 0 μ m) ; 移動相：2 0 % [0 . 1 % N H ₃ H ₂ O M e O H]) による 2 番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

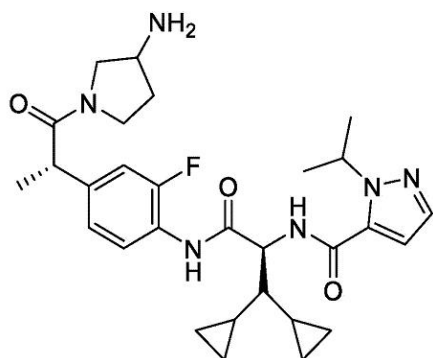
20

LCMS [M + H] ⁺ = 580.3 m/z。

【 0 4 2 7 】

実施例 1 3 8 : 化合物 1 3 2 の合成

【 化 4 0 5 】



30

N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 S) - 1 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

T e r t - ブチル (1 - ((S) - 2 - (4 - ((S) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) プロパンアミド) - 3 - フルオロフェニル) プロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) カルバメートを、一般スキーム C に従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および t e r t - ブチル ピロリジン - 3 - イルカルバメートを用いて調製した。表題化合物を、一般方法 C に従って、t e r t - ブチル (1 - ((S) - 2 - (4 - ((S) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) プロパンアミド) - 3 - フルオロフェニル) プロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) カルバメートを用いて調製した。

40

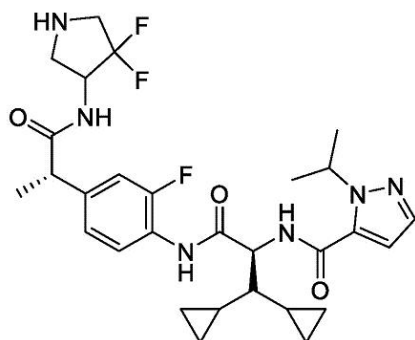
LCMS [M + H] ⁺ = 539.4 m/z

50

【0428】

実施例139：化合物133の合成

【化406】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((2S)-1-((4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

tert-ブチル 4-((S)-2-((4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパンアミド)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシレート)を、一般スキームCに従って、メチル (S)-2-((4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および tert-ブチル 4-アミノ-3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシレートを用いて調製した。表題化合物を、一般方法Cに従って、tert-ブチル 4-((S)-2-((4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパンアミド)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシレートを用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム：REGIS (S,S) WHEELK-O1 (250mm x 25mm, 10μm)；移動相：40% [0.1% NH₃ H₂O MeOH])による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

20

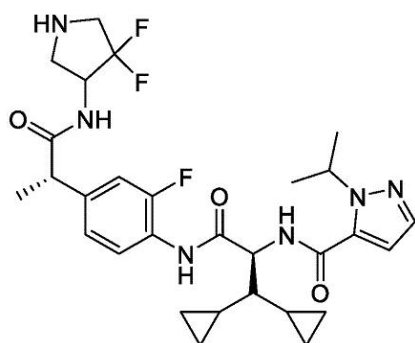
30

LCMS [M+H]⁺ = 575.4 m/z.

【0429】

実施例140：化合物134の合成

【化407】



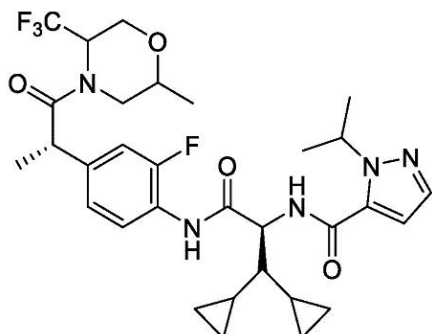
40

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-((2S)-1-((4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

50

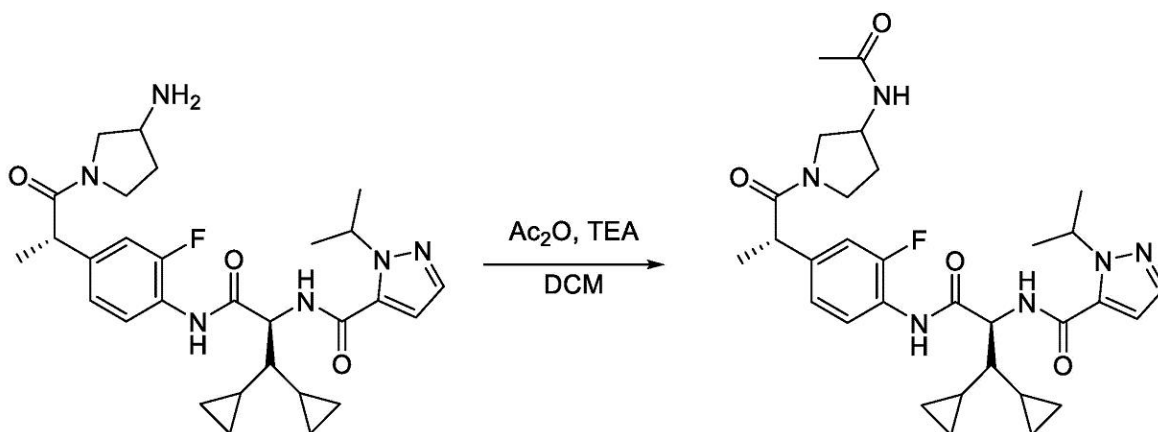
【 0 4 3 0 】

【化 4 0 8】



【 0 4 3 1 】

【化 4 0 9】



DCM (1.00 mL) 中の N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 S) - 1 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソブ

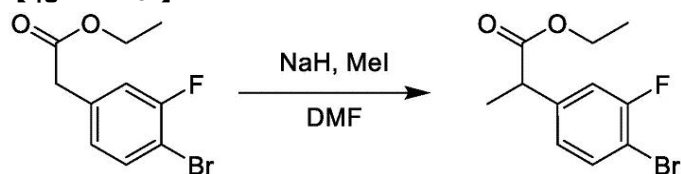
ロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (25.0 mg, 43.3 μmol , 1.00 eq, HCl) の溶液に、Ac₂O (8.85 mg, 86.6 μmol , 8.12 μL , 2.00 eq) および TEA (13.2 mg, 130 μmol , 18.1 μL , 3.00 eq) を 0℃ で加えた。該混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。残渣を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-HPLC (水中の 33-63% ACN で溶出) により精製して、表題化合物 (4.39 mg, 7.51 μmol , 17.3% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 581.4 m/z.

【0432】

実施例 143: 化合物 137 の合成

【化 410】



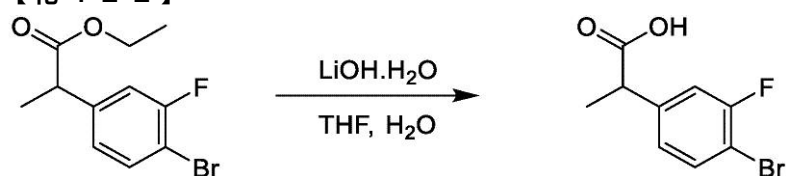
エチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパノエート

DMF (30.0 mL) 中のエチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)アセテート (3.00 g, 11.5 mmol, 1.00 eq) の溶液に、NaH (597 mg, 14.9 mmol, 1.30 eq) を 0℃ で加え、該混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、続いて CH₃I (1.40 g, 10.3 mmol, 644 μL , 0.900 eq) を加え、該混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NH₄Cl 水溶液 (30.0 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、有機層を合わせて、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラム (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 100:0 ~ 20:1, プレート 2, 石油エーテル: EtOAc = 3:1, R_f = 0.65) により精製して、エチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパノエート (1.50 g, 5.4 mmol, 47.4% 収率) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0433】

【化 411】



2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパン酸

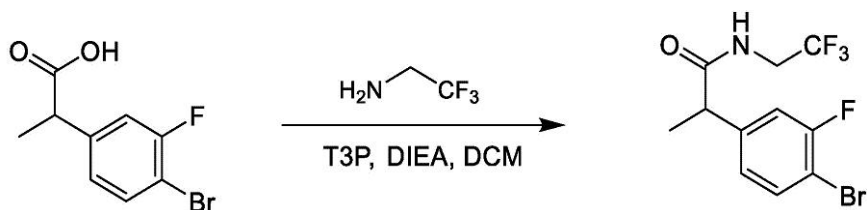
THF (15.0 mL) 中のエチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパノエート (1.50 g, 5.45 mmol, 1.00 eq) の溶液に、H₂O (3.00 mL) 中の LiOH·H₂O (457 mg, 10.9 mmol, 2.00 eq) の溶液を 0℃ で加え、該混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、0℃ にて 1 M HCl で pH = 4 に調整し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパン酸 (1.12 g, 4.53 mmol, 83.1% 収率) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (brs, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 3.76 - 3.71

(m, 1H)、1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H) .

【0434】

【化412】



2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド

10

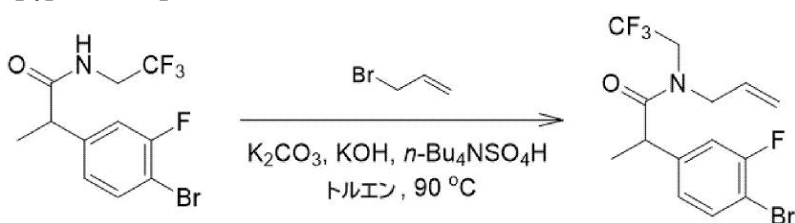
DCM (10.0 mL) 中の 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパン酸 (900 mg, 3.64 mmol, 1.00 eq)、2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン (397 mg, 4.01 mmol, 315 μ L, 1.10 eq) の溶液に、DIEA (2.35 g, 18.2 mmol, 3.17 mL, 5.00 eq) および T3P (4.64 g, 7.29 mmol, 4.33 mL, 2.00 eq) を加えた。該混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (1.00 g, 3.05 mmol, 83.6% 収率) を黄色の油状物として得た。

20

LCMS [M+H]⁺ = 329.9 m/z.

【0435】

【化413】



30

N-アリル-2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド

トルエン (15.0 mL) 中の 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (1.00 g, 3.05 mmol, 1.00 eq)、3-ブロモプロパン-1-エン (369 mg, 3.05 mmol, 1.00 eq) の溶液に、K₂CO₃ (547 mg, 3.96 mmol, 1.30 eq)、KOH (513 mg, 9.14 mmol, 3.00 eq)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (103 mg, 305 μ mol, 0.100 eq) を加え、該混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、次いで EtOAc で希釈し、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラム (SiO₂、石油エーテル: EtOAc = 100:1 ~ 10:1) により精製して、N-アリル-2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (800 mg, 2.17 mmol, 71.3% 収率) を淡黄色の油状物として得た。

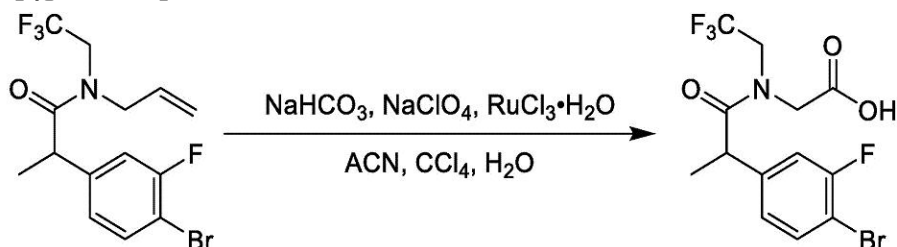
40

LCMS [M+H]⁺ = 368.1 m/z.

【0436】

50

【化 4 1 4】



N-（2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノイル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）グリシン

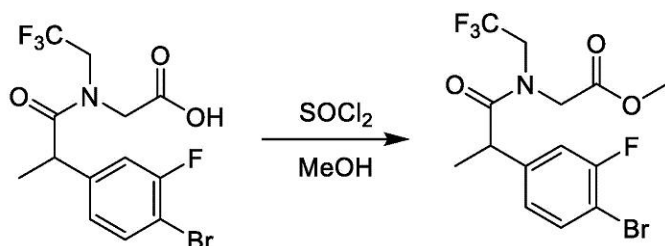
10

ACN（25.0 mL）中のN-アシル-2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）プロパンアミド（500 mg，1.36 mmol，1.00 eq）の溶液に、 CCl_4 （18.7 mL）、 H_2O （12.5 mL）および NaHCO_3 （570 mg，6.79 mmol，264 μL ，5.00 eq）、続いて NaIO_4 （2.32 g，10.8 mmol，602 μL ，8.00 eq）および $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （91.8 mg，407 μmol ，0.300 eq）を0℃で加えた。該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾液を飽和 NaHSO_3 水溶液で0℃にて処理し、次いで0℃にて1 M HCl で $\text{pH} = 4$ に調整した。該溶液を EtOAc で抽出し、該有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC （ SiO_2 ，石油エーテル： $\text{EtOAc} = 3 : 1$ ）により精製して、N-（2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノイル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）グリシン（200 mg，517 μmol ，38.1%収率）を無色の油状物として得た。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386.0 \text{ m/z}$.

20

【0 4 3 7】

【化 4 1 5】



30

メチル N-（2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノイル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）グリシネート

MeOH （2.00 mL）中のN-（2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノイル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）グリシン（200 mg，517 μmol ，1.00 eq）の溶液に、 SOCl_2 （123 mg，1.04 mmol，75.1 μL ，2.00 eq）を0℃で加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、メチル N-（2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノイル）-N-（2，2，2-トリフルオロエチル）グリシネート（150 mg，粗製物）を黄色の油状物として得た。

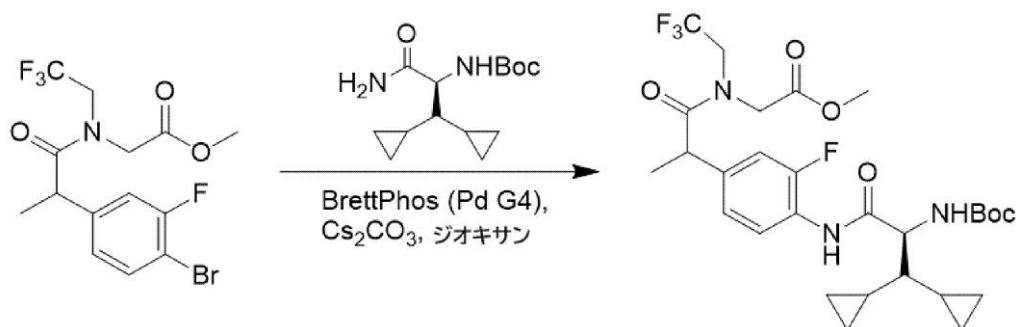
40

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400.1 \text{ m/z}$.

【0 4 3 8】

50

【化 4 1 6】



10

メチル N- (2- (4- ((S) -2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) -3-フルオロフェニル) プロパノイル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) グリシネート

ジオキサン (5.00 mL) 中のメチル N- (2- (4-ブromo-3-フルオロフェニル) プロパノイル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) グリシネート (100 mg, 250 μ mol, 1.00 eq) および tert-ブチル (S) - (1-アミノ-3, 3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (73.7 mg, 275 μ mol, 1.10 eq) の溶液に、Cs₂CO₃ (163 mg, 499 μ mol, 2.00 eq) および BrettPhos (Pd, G4) (23.0 mg, 25.0 μ mol, 0.100 eq) を加えた。該混合物を、N₂ 下において 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 5:1) により精製して、メチル N- (2- (4- ((S) -2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) -3-フルオロフェニル) プロパノイル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) グリシネート (90.0 mg, 153 μ mol, 61.3 % 収率) を黄色の油状物として得た。

20

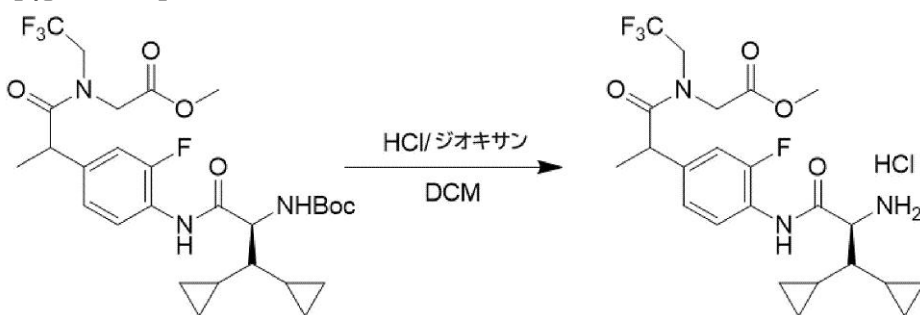
LCMS [M+H]⁺ = 488.2 m/z.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.24 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.04 (m, 6H), 3.58 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32 - 1.28 (m, 3H), 0.88 - 0.77 (m, 2H), 0.56 - 0.43 (m, 2H), 0.37 - 0.25 (m, 3H), 0.22 - 0.15 (m, 4H).

30

【0 4 3 9】

【化 4 1 7】



40

メチル N- (2- (4- ((S) -2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) -3-フルオロフェニル) プロパノイル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) グリシネート

DCM (1.00 mL) 中のメチル N- (2- (4- ((S) -2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3, 3-ジシクロプロピルプロパンアミド) -3-フルオロフェニル) プロパノイル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) グリシネート

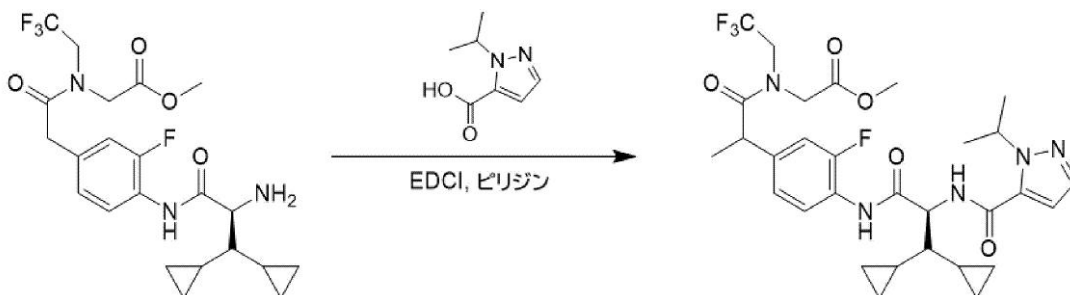
50

(70.0 mg, 119 μmol , 1.00 eq) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M 1.00 mL, 33.5 eq) を 0℃ で加え、該混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、メチル N-(2-(4-((S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート (62.0 mg, 118 μmol , 99.3 % 収率, HCl) を黄色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 488.1 \text{ m/z}$.

【0440】

【化418】



10

メチル N-(2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート

20

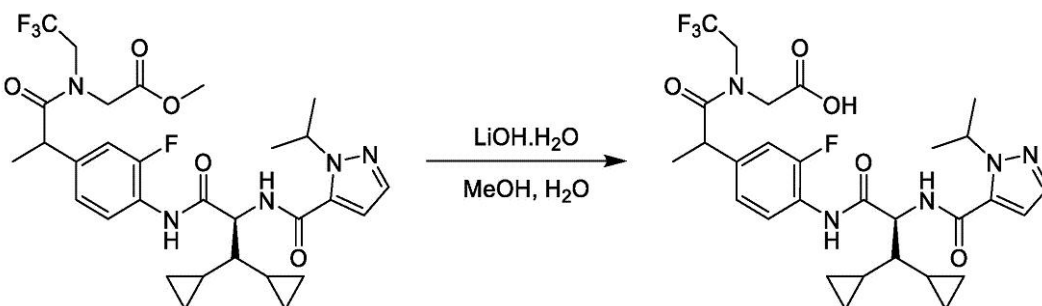
ピリジン (1.00 mL) 中のメチル N-(2-(4-((S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート (62.0 mg, 118 μmol , 1.00 eq, HCl)、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (21.9 mg, 142 μmol , 1.20 eq) の溶液に、EDCI (45.3 mg, 237 μmol , 2.00 eq) を加え、該混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出し、有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を Prep-TLC (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 1:1) により精製して、メチル N-(2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート (50.0 mg, 80.2 μmol , 67.7 % 収率) を白色の固形物として得た。

30

LCMS $[M+H]^+ = 624.3 \text{ m/z}$.

【0441】

【化419】



40

N-(2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシン

MeOH (1.00 mL) 中のメチル N-(2-(4-((S)-3,3-ジシクロ

50

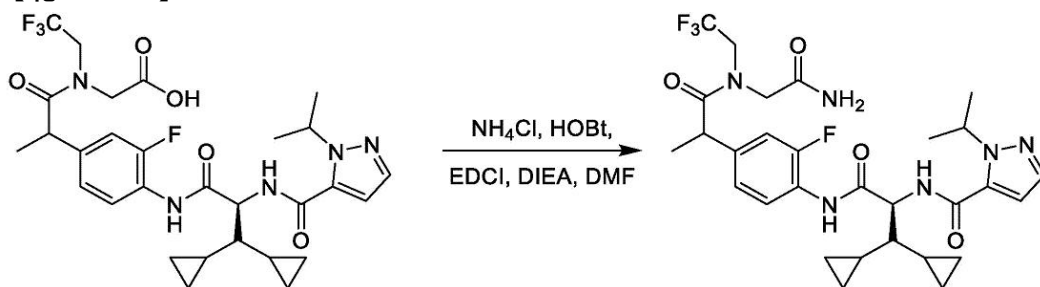
プロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシネート(50.0mg, 80.1 μ mol, 1.00eq)の溶液に、H₂O(0.200mL)中のLiOH $\cdot$ H₂O(6.73mg, 160 μ mol, 2.00eq)の溶液を0℃で加えた。該混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、次いで水(5mL)で希釈し、0℃にて1M HClでpHを4に調整し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシン(45.0mg, 73.8 μ mol, 92.0%収率)を白色の固形物として得た。

10

LCMS [M+H]⁺ = 610.4 m/z.

【0442】

【化420】



20

N-((2S)-1-((4-(1-((2-アミノ-2-オキソエチル) (2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

DMF(1.00mL)中のN-(2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパノイル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシン(45.0mg, 73.8 μ mol, 1.00eq)の溶液に、NH₄Cl(19.7mg, 369 μ M, 1.50eq)、HOBT(19.9mg, 147 μ mol, 2.00eq)、DIPEA(28.6mg, 221 μ mol, 38.5 μ L, 3.00eq)、およびEDCI(42.4mg, 221 μ mol, 3.00eq)を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出し、水で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC(EtOAc)により精製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm $\times$ 30mm, 10 μ m);移動相:35%[0.1%NH₃H₂OME OH])による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

30

LCMS [M+H]⁺ = 609.3 m/z.

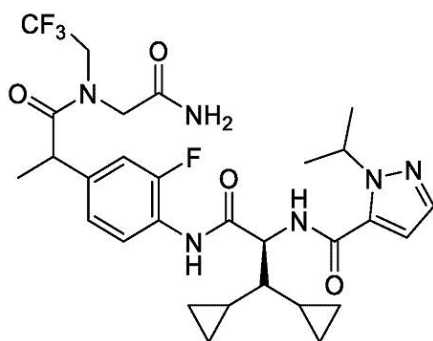
40

【0443】

実施例144:化合物138の合成

50

【化 4 2 1】



10

N - ((2 S) - 1 - ((4 - (1 - ((2 - アミノ - 2 - オキシエチル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

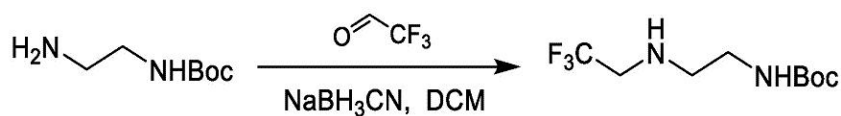
実施例 1 4 3 に従って調製した。表題化合物は、キラル S F C 精製（カラム：D A I C E L C H I R A L P A K I C (2 5 0 m m x 3 0 m m , 1 0 u m) ; 移動相：3 5 % [M E O H 中の 0 . 1 % N H ₃ H ₂ O]) による 2 番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。LCMS [M + H] ⁺ = 6 0 9 . 3 m / z 。

20

【 0 4 4 4 】

実施例 1 4 5 : 化合物 1 3 9 の合成

【化 4 2 2】



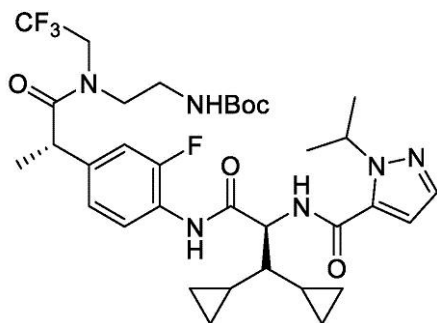
t e r t - ブチル (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチル) カルバメート

DCM (2 . 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル (2 - アミノエチル) カルバメート (7 3 4 m g , 5 . 6 2 m m o l , 3 . 0 0 e q) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアルデヒド (3 0 0 m g , 1 . 8 7 m m o l , 2 9 4 u L , 1 . 0 0 e q) を加えた。生じた反応混合物を 1 5 ° C で 3 時間攪拌した。次いで、N a B H ₃ C N (2 3 5 m g , 3 . 7 5 m m o l , 2 . 0 0 e q) を加え、該反応混合物を 1 5 ° C で 1 時間攪拌し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を p r e p - T L C (S i O ₂ , 石油エーテル : E t O A c = 1 : 1) により精製して、t e r t - ブチル (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチル) カルバメート (2 0 0 m g , 8 2 5 u m o l , 4 4 . 1 % 収率) を無色の油状物として得た。

30

【 0 4 4 5 】

【化 4 2 3】



40

t e r t - ブチル (2 - ((S) - 2 - (4 - ((S) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) プロパンアミド)

50

－3－フルオロフェニル）－N－（2，2，2－トリフルオロエチル）プロパンアミド）エチル）カルバメート

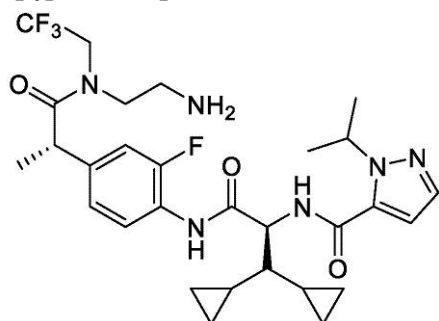
一般スキームCに従って、メチル（S）－2－（4－アミノ－3－フルオロフェニル）プロパノエートおよび（S）－2－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－3，3－ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1－イソプロピル－1H－ピラゾール－5－カルボン酸およびtert－ブチル（2－（（2，2，2－トリフルオロエチル）アミノ）エチル）カルバメートを用いて調製した。

LCMS $[M+H]^+ = 695.3 \text{ m/z}$.

【0446】

【化424】

10



N－（（S）－1－（（4－（（S）－1－（（2－アミノエチル）（2，2，2－トリフルオロエチル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）－2－フルオロフェニル）アミノ）－3，3－ジシクロプロピル－1－オキソプロパン－2－イル）－1－イソプロピル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド

20

一般方法Aを用いて、tert－ブチル（2－（（S）－2－（4－（（S）－3，3－ジシクロプロピル－2－（1－イソプロピル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）プロパンアミド）－3－フルオロフェニル）－N－（2，2，2－トリフルオロエチル）プロパンアミド）エチル）カルバメートを使用して調製した。

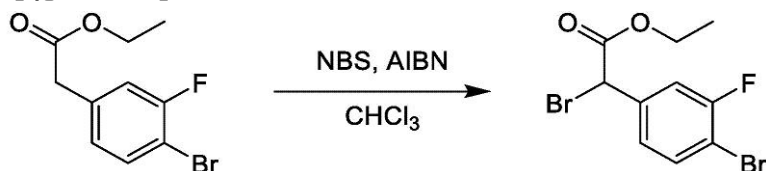
LCMS $[M+H]^+ = 595.2 \text{ m/z}$.

【0447】

実施例146：化合物140の合成

30

【化425】



エチル 2－ブロモ－2－（4－ブロモ－3－フルオロフェニル）アセテート

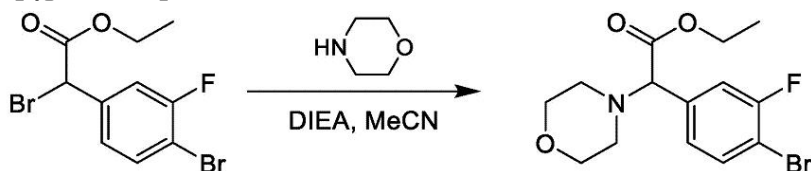
CHCl_3 （15.0 mL）中のエチル 2－（4－ブロモ－3－フルオロフェニル）アセテート（1.50 g，5.75 mmol，1.00 eq）の溶液に、NBS（1.23 g，6.89 mmol，1.20 eq）およびAIBN（94.3 mg，574 μmol ，0.100 eq）を加えた。該混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2－ブロモ－2－（4－ブロモ－3－フルオロフェニル）アセテート（2.20 g，粗製物）を黄色の油状物として得た。

40

【0448】

50

【化 4 2 6】



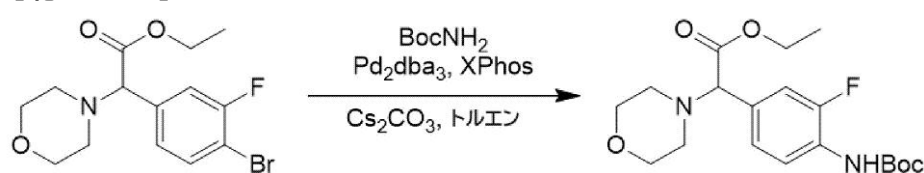
エチル 2- (4-ブromo-3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート

ACN (10.0 mL) 中のエチル 2-ブromo-2- (4-ブromo-3-フルオロフェニル) アセテート (2.00 g, 5.88 mmol, 1.00 eq) の溶液に、DIEA (912 mg, 7.06 mmol, 1.23 mL, 1.20 eq) およびモルホリン (614 mg, 7.06 mmol, 621 μ L, 1.20 eq) を加えた。該混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/EtOAc = 15/1 ~ 10/1) により精製して、エチル 2- (4-ブromo-3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート (1.10 g, 粗製物) を淡黄色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 347.9 m/z.

【0 4 4 9】

【化 4 2 7】



エチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート

トルエン (5.00 mL) 中のエチル 2- (4-ブromo-3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート (500 mg, 1.44 mmol, 1.00 eq) および tert-ブチル カルバメート (203 mg, 1.73 mmol, 1.20 eq) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (132 mg, 144 μ mol, 0.100 eq)、XPhos (68.8 mg, 144 μ mol, 0.100 eq)、およびCs₂CO₃ (941 mg, 2.89 mmol, 2.00 eq) を加えた。該混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をpreparative TLC (SiO₂, 石油エーテル/EtOAc = 3/1) により精製して、エチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート (0.500 g, 粗製物) を紅色の油状物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 383.3 m/z.

【0 4 5 0】

【化 4 2 8】



エチル 2- (4-アミノ-3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート

DCM (5.00 mL) 中のエチル 2- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロフェニル) -2-モルホリノアセテート (0.500 g, 1.31 mmol, 1.00 eq) に、HCl/ジオキサン (4M, 6.54 mL, 20.0 eq) を加えた。該混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、エチ

10

20

30

40

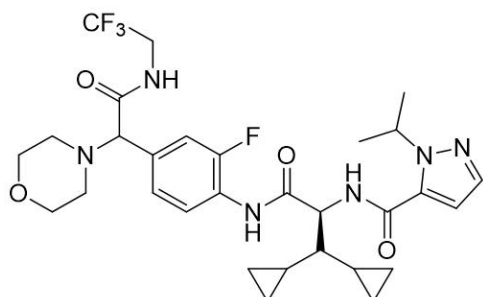
50

ル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - モルホリノアセテート (0 . 4 0 0 g , 粗製物 , H C l) を白色の固形物として得た。

LCMS $[M+H]^+ = 283.1 \text{ m/z}$.

【 0 4 5 1 】

【 化 4 2 9 】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - モルホリノ - 2 - オキソ - 2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

一般スキームCに従って、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - モルホリノアセテートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミンを用いて調製した。表題化合物は、キラル S F C 精製 (カラム : R E G I S (S , S) W H E L K - O 1 (2 5 0 m m x 2 5 m m , 1 0 u m) ; 移動相 : 5 5 % [0 . 1 % N H ₃ H ₂ O M e O H]) による最初の溶出単一立体異性体として黄色の固形物として単離した。

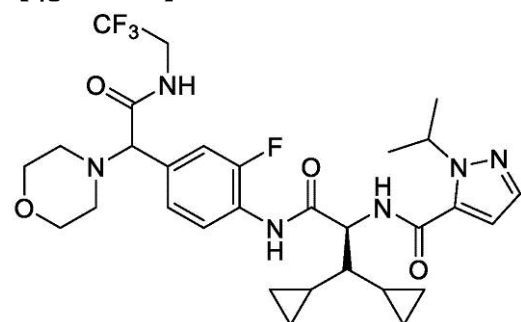
20

LCMS $[M+H]^+ = 623.3 \text{ m/z}$.

【 0 4 5 2 】

実施例 1 4 7 : 化合物 1 4 1 の合成

【 化 4 3 0 】



30

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - モルホリノ - 2 - オキソ - 2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

40

一般スキームCに従って (実施例 1 4 6) 、エチル 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - モルホリノアセテートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミンを用いて調製した。表題化合物は、キラル S F C 精製 (カラム : R E G I S (S , S) W H E L K - O 1 (2 5 0 m m x 2 5 m m , 1 0 u m) ; 移動相 : 5 5 % [0 . 1 % N H ₃ H ₂ O M e O H]) による実施例 1 4 6 の 2 番目の溶出単一立体異性体として黄色の固形物として単離した。

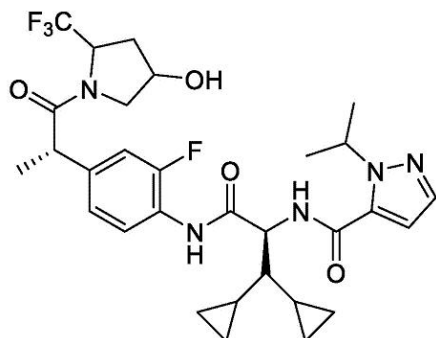
50

LCMS $[M+H]^+ = 623.3 \text{ m/z}$.

【0453】

実施例 148：化合物 142 の合成

【化 431】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-(4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームCに従って、メチル(S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-オールを用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm x 30mm, 5 μm)；移動相：25% [IPA中の0.1% NH₃H₂O])による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

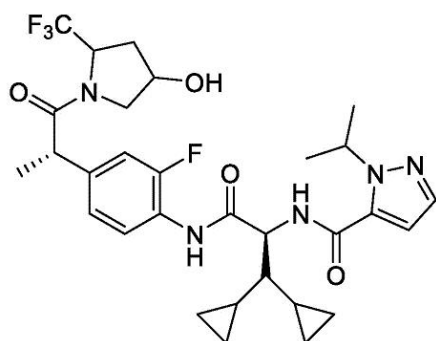
20

LCMS $[M+H]^+ = 608.4 \text{ m/z}$.

【0454】

実施例 149：化合物 143 の合成

【化 432】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-(4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 148に従って調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm x 30mm, 5 μm)；移動相：25% [IPA中の0.1% NH₃H₂O])による2番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

40

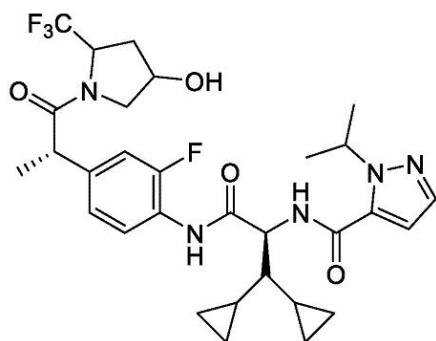
LCMS $[M+H]^+ = 608.4 \text{ m/z}$.

【0455】

実施例 150：化合物 144 の合成

50

【化 4 3 3】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-(4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 148 に従って調製した。表題化合物は、キラル SFC 精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5 μm)；移動相：25% [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]）による 3 番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

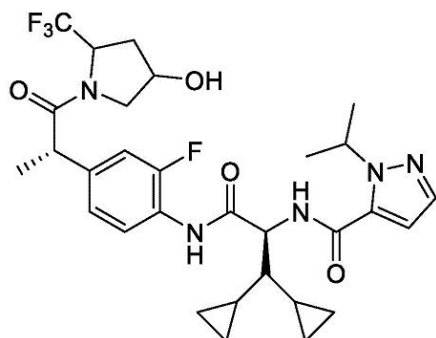
LCMS [M+H]⁺ = 608.3 m/z.

20

【0 4 5 6】

実施例 151：化合物 145 の合成

【化 4 3 4】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-(4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 148 に従って調製した。表題化合物は、キラル SFC 精製（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5 μm)；移動相：25% [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]）による 4 番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

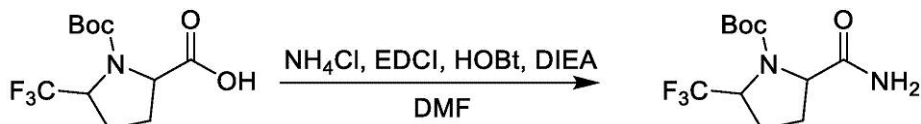
LCMS [M+H]⁺ = 608.3 m/z.

40

【0 4 5 7】

実施例 152：化合物 146 の合成

【化 4 3 5】



tert-ブチル 2-カルバモイル-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カ

50

ルボキシレート

DMF (5.00 mL) 中の 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸 (0.300 g, 1.06 mmol, 1.00 eq)、NH₄Cl (56.6 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq)、EDCI (406 mg, 2.12 mmol, 2.00 eq)、HOBt (286 mg, 2.12 mmol, 2.00 eq)、および DIPEA (342 mg, 2.65 mmol, 461 μ L, 2.50 eq) の混合物を N₂ で脱気し、パージし (3 x)、次いで該反応混合物を、N₂ 雰囲気下において室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc=1:2) により精製して、tert-ブチル 2-カルバモイル-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.130 g, 460 μ mol, 43.4% 収率) を白色の固形物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.02 (d, J = 16.4 Hz, 2H)、4.49 - 4.43 (m, 1H)、4.11 - 4.06 (m, 1H)、2.25 - 1.82 (m, 4H)、1.38 (s, 9H)。

【0458】

【化436】



20

5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

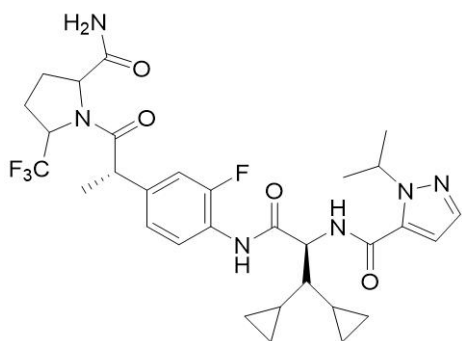
DCM (2.00 mL) 中の tert-ブチル 2-カルバモイル-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.130 g, 460 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M, 1.15 mL, 10.0 eq) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (0.100 g, 457 μ mol, 99.3% 収率, HCl) を黄色の固形物として得た。

30

LCMS [M+H]⁺ = 183.2 m/z.

【0459】

【化437】



40

N-((2S)-1-((4-((2S)-1-(2-カルバモイル-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-

50

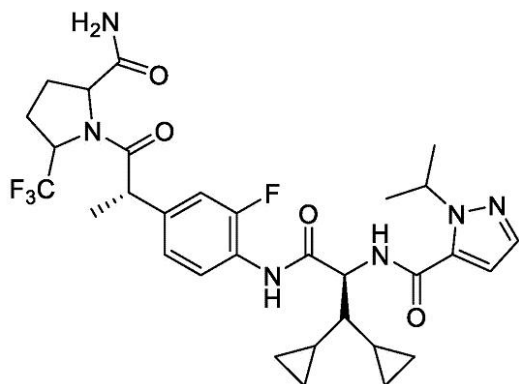
カルボン酸および5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:REGIS(S,S)WHEELK-O1(250mm×25mm、10μm);移動相:40%[0.1%NH₃H₂O in IPA])による最初の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 635.3 m/z.

【0460】

実施例153:化合物147の合成

【化438】



10

N-((2S)-1-((4-((2S)-1-(2-カルバモイル-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

20

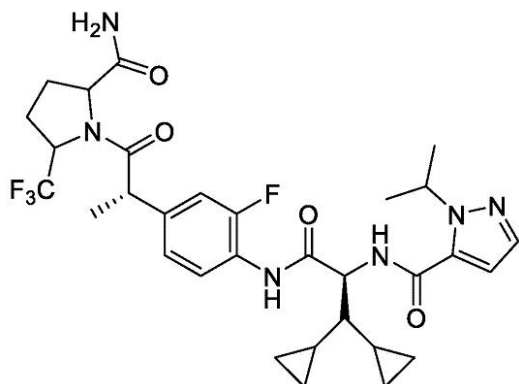
実施例152に従って調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:REGIS(S,S)WHEELK-O1(250mm×25mm、10μm);移動相:40%[IPA中の0.1%NH₃H₂O])による2番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

LCMS [M+H]⁺ = 635.3 m/z.

【0461】

実施例154:化合物148の合成

【化439】



40

N-((2S)-1-((4-((2S)-1-(2-カルバモイル-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例152に従って調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:REGIS(S,S)WHEELK-O1(250mm×25mm、10μm);移動相:40%[IPA中の0.1%NH₃H₂O])による3番目の溶出単一立体異性体として白色の固形物として単離した。

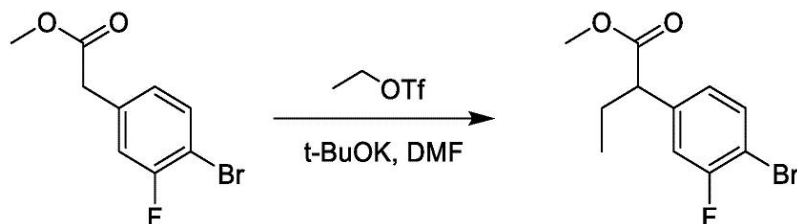
50

LCMS $[M+H]^+ = 635.3 \text{ m/z}$.

【0462】

実施例 155：化合物 149 の合成

【化 440】



10

メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ブタノエート

メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)アセテート (3.00 g, 12.1 mmol) を DMF (12.0 mL) 中に溶解させ、反応溶液を 0℃ に冷却した。DMF (18.0 mL) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (1.64 g, 14.6 mmol) の溶液を滴下して加え、得られた反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸エチル (2.07 mL, 15.8 mmol) を 0℃ で加え、該反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、DCM で抽出した。該有機溶液を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0-20% EtOAc) により精製して、メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ブタノエートを無色の油状物 (2.6 g, 79% 収率) として得た。

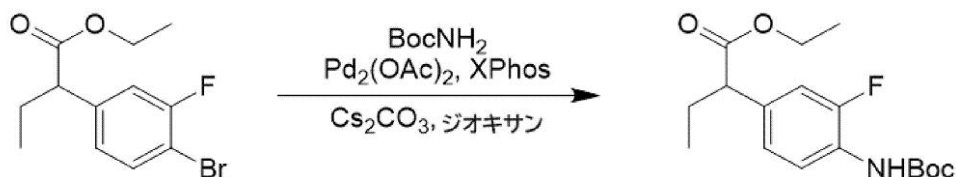
20

LCMS $[M+H]^+ = 275.0$.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0463】

【化 441】



30

エチル 2-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ブタノエート。

メチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ブタノエート (1.02 g, 3.70 mmol)、*tert*-ブチル カルバメート (531 mg, 4.44 mmol)、パラジウム (II) アセテート (83.0 mg, 370 μ mol)、炭酸セシウム (1.69 g, 5.18 mmol)、および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イソプロピル-1,1'-ビフェニル (529 mg, 1.11 mmol) を含む反応フラスコを窒素で充填した。予め窒素でスパージしたジオキサン (31.9 mL) を加えた。反応混合液を 95℃ で 16 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、得られた粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0-30% EtOAc) により精製して、エチル 2-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)ブタノエートを黄色の油状物として得た (1.2 g, 99% 収率)。

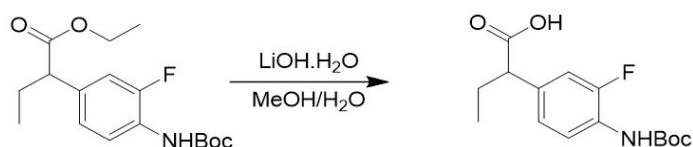
40

LCMS $[M+H-t-Bu]^+ = 256.1$.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.99 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)

50

、2.10-1.99 (m, 1H)、1.80-1.69 (m, 1H)、0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) .
 【0464】
 【化442】



2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-fluorophenyl)butanoic acid

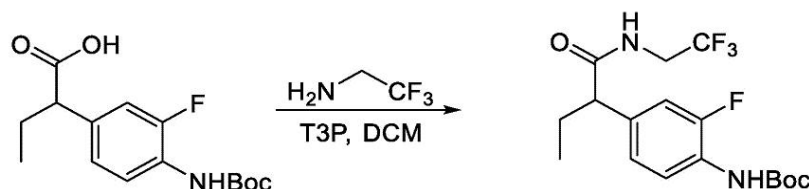
10

メタノール (73.9 mL) および水 (22.4 mL) の溶液中のエチル 2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-fluorophenyl)butanoate (1.21 g, 3.90 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (245 mg, 5.84 mmol) を加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。さらなる量の水酸化リチウム-水和物 (245 mg, 5.84 mmol) を加え、該反応混合物を室温でさらに16時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残渣を H₂O で希釈し、HCl (2.00 M) で pH = 4 に調整し、DCM で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-fluorophenyl)butanoic acid (1.0 g, 88% 収率) を黄色の固形物として得た。

20

【0465】

【化443】



tert-butyl (2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroethylcarbamate

DCM (8.61 mL) 中の 2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-fluorophenyl)butanoic acid (100 mg, 336 μmol) の氷冷溶液に、2,2,2-trifluoroethylamine (66.0 μL, 841 μmol)、N,N-diisopropylethylamine (205 μL, 1.18 mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物 (23.2 μL, 39.0 μmol) を連続して加えた。反応混合液を室温に温め、1時間攪拌した。反応混合液を水でクエンチし、DCM で抽出した。該溶液を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0-100% EtOAc) により精製して、tert-butyl (2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroethylcarbamate (70 mg, 55% 収率) を白色の固形物として得た。

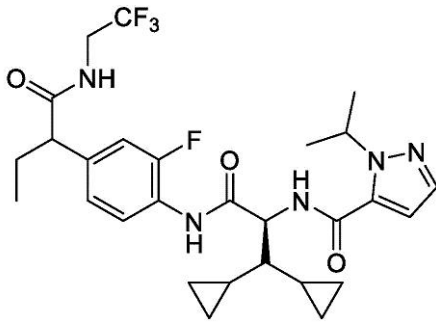
30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.05-6.98 (m, 2H)、6.68 (s, 1H)、5.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、4.02-3.89 (m, 1H)、3.83-3.71 (m, 1H)、3.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、2.20-2.09 (m, 1H)、1.81-1.70 (m, 1H)、1.52 (s, 9H)、0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) .
 【0466】

40

50

【化 4 4 4】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ブタン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームDに従って、2-(4-アミノ-2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド塩酸塩および(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm x 10mm, 5μm);移動相:15% [MeOH])による最初の溶出単一立体異性体として単離した。

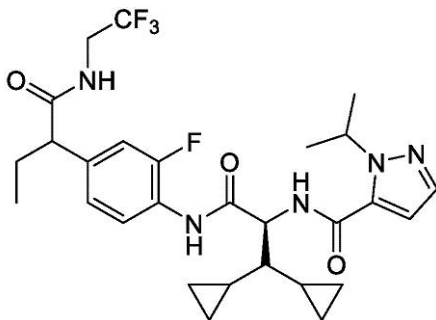
20

LCMS $[M+H]^+ = 566.4 \text{ m/z}$.

【0 4 6 7】

実施例 156: 化合物 150 の合成

【化 4 4 5】



30

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ブタン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 155に従って調製した。表題化合物は、キラルSFC精製(カラム:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm x 10mm, 5μm);移動相:15% [MeOH])による2番目の溶出単一立体異性体として単離した。

40

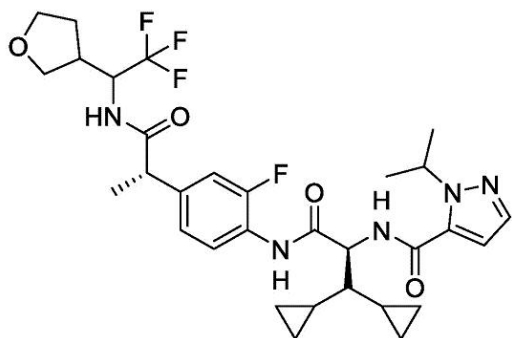
LCMS $[M+H]^+ = 566.4 \text{ m/z}$.

【0 4 6 8】

実施例 157: 化合物 151 の合成

50

【化 4 4 6】



10

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) エチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

一般スキームCに従って、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エタンアミンを用いて調製した。表題化合物は、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0 - 1 0 0 % E t O A cで溶出）による最初の溶出異性体として単離した。

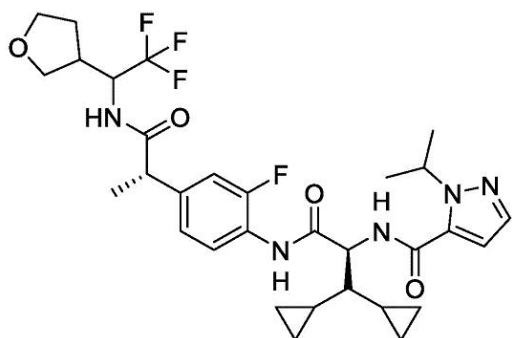
20

LCMS [M+H]⁺ = 622.2 m/z.

【0 4 6 9】

実施例 1 5 8 : 化合物 1 5 2 の合成

【化 4 4 7】



30

N - ((2 S) - 1 , 1 - ジシクロプロピル - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 S) - 1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) エチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

一般スキームCに従って（実施例 1 5 7）、メチル (S) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) プロパノエートおよび (S) - 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸および2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - エタンアミンを用いて調製した。表題化合物は、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0 - 1 0 0 % E t O A cで溶出）による2 番目の溶出単一立体異性体として単離した。

40

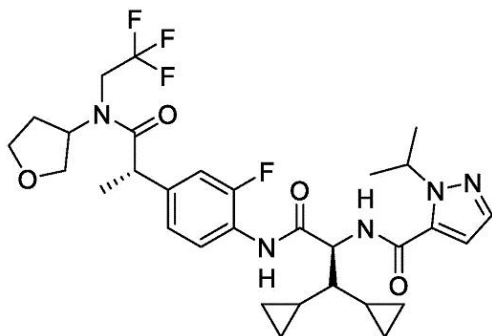
LCMS [M+H]⁺ = 622.2 m/z.

【0 4 7 0】

実施例 1 5 9 : 化合物 1 5 3 の合成

50

【化 4 4 8】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((2S)-1-オキソ-1-((テトラヒドロフラン-3-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸およびN-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を用いて調製した。

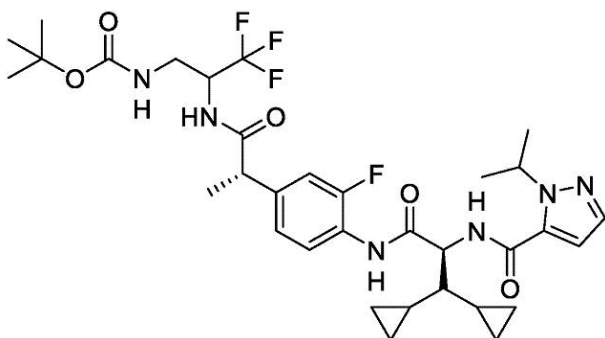
20

LCMS $[M+H]^+ = 622.2 \text{ m/z}$.

【0 4 7 1】

実施例 1 6 0：化合物 1 5 4 の合成

【化 4 4 9】



30

tert-ブチル (2-((S)-2-(4-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-3-フルオロフェニル)プロパンアミド)-3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバメート

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸およびtert-ブチル N-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバメートを用いて調製した。

40

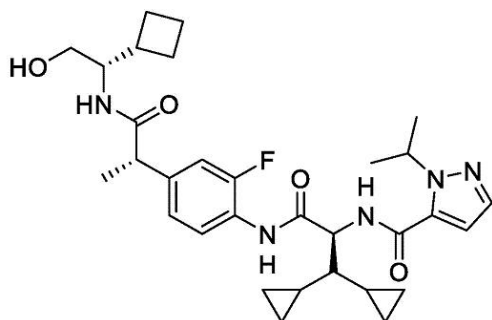
LCMS $[M+H]^+ = 681.2 \text{ m/z}$.

【0 4 7 2】

実施例 1 6 1：化合物 1 5 5 の合成

50

【化 4 5 0】



10

N-((S)-1-((4-((S)-1-((R)-1-cyclobutyl-2-hydroxyethyl)amino)-1-oxopropyl)-2-yl)-2-phenyl)amino)-3,3-dicyclopropylpropanoate

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-dicyclopropylpropanoate、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および (2S)-2-アミノ-2-シクロブチル-エタノール塩酸塩を用いて調製した。

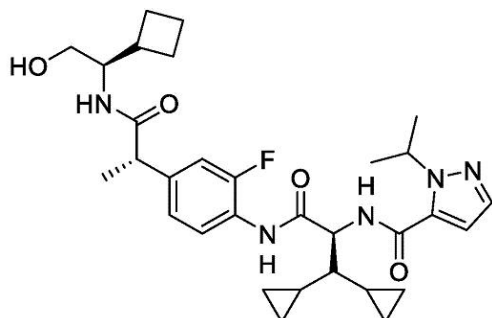
LCMS $[M+H]^+ = 568.2 \text{ m/z}$.

20

【0 4 7 3】

実施例 1 6 2：化合物 1 5 6 の合成

【化 4 5 1】



30

N-((S)-1-((4-((S)-1-((R)-1-cyclobutyl-2-hydroxyethyl)amino)-1-oxopropyl)-2-yl)-2-phenyl)amino)-3,3-dicyclopropylpropanoate

一般スキームCに従って、メチル (S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)プロパノエートおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-dicyclopropylpropanoate、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および (2R)-2-アミノ-2-シクロブチル-エタノール塩酸塩を用いて調製した。

40

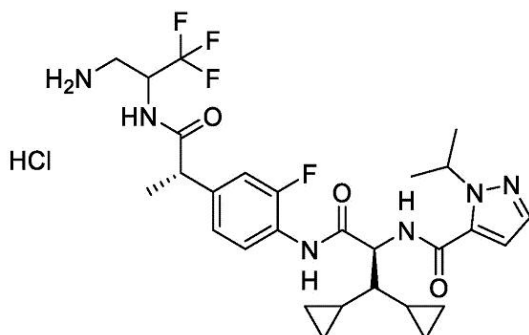
LCMS $[M+H]^+ = 568.2 \text{ m/z}$.

【0 4 7 4】

実施例 1 6 3：化合物 1 5 7 の合成

50

【化 4 5 2】



10

N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 S) - 1 - ((3 - アミノ - 1 , 1 , 1 - トリフル
 オロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - フルオロフ
 ェニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 -
 イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド塩酸塩

一般方法 C に従って、tert - ブチル (2 - ((S) - 2 - (4 - ((S) - 3 ,
 3 - ジシクロプロピル - 2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド)
 プロパンアミド) - 3 - フルオロフェニル) プロパンアミド) - 3 , 3 , 3 - トリフル
 オロプロピル) カルバメートを用いて調製した。

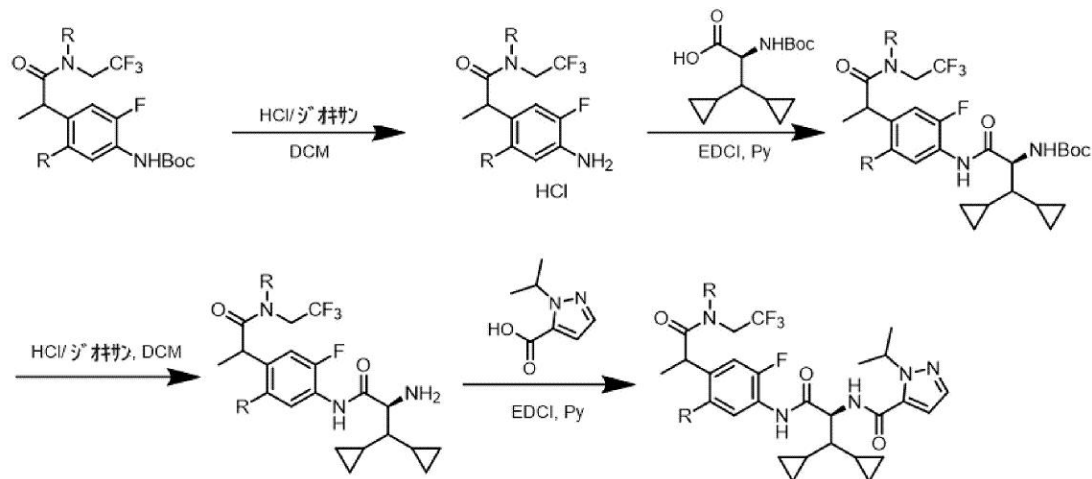
LCMS $[M+H]^+ = 581.1 \text{ m/z}$.

20

【 0 4 7 5】

実施例 1 6 4 : 一般スキーム G - 化合物 1 5 8 ~ 1 6 4 の合成

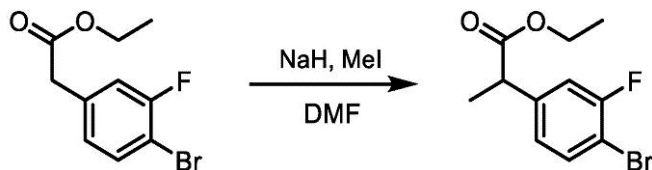
【化 4 5 3】



30

実施例 1 6 5 : 化合物 1 5 8 の合成

【化 4 5 4】



40

DMF (8 0 . 0 m L) 中のエチル 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) アセ
 テート (1 0 . 0 g , 3 8 . 3 m m o l , 1 . 0 0 e q) の溶液に、NaH (1 . 6 1 g
 , 4 0 . 2 m m o l , 6 0 . 0 % の純度 , 1 . 0 5 e q) を 0 ° C で加えた。反応混合液を
 0 ° C で 1 時間攪拌した。次いで、DMF (2 0 . 0 m L) 中の MeI (5 . 7 1 g , 4 0
 . 2 m m o l , 2 . 5 0 m L , 1 . 0 5 e q) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合
 液を NH_4Cl 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水

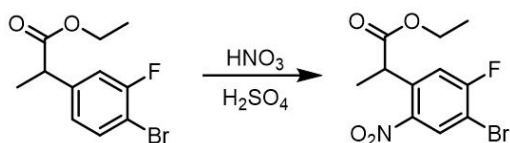
50

Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、エチル 2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノエート（10.6 g，粗製物）を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.67 - 7.64（m、1H）、7.33 - 7.30（m、1H）、7.11 - 7.08（m、1H）、4.09 - 4.05（m、2H）、4.04 - 3.83（m、1H）、1.38（d、 $J = 7.2$ Hz、3H）、1.14 - 1.11（m、3H）。

【0476】

【化455】



10

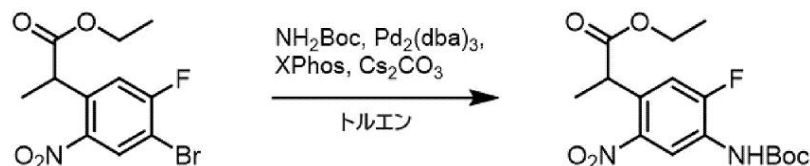
H_2SO_4 （50.0 mL）中のエチル 2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノエート（10.6 g，38.5 mmol，1.00 eq）の溶液に、 HNO_3 （4.49 g，71.2 mmol，3.21 mL，1.85 eq）を0℃で加えた。該混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合液を200 mLの H_2O に0℃で注ぎ入れ、 EtOAc で抽出した。有機層を H_2O で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。該残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ，石油エーテル： $\text{EtOAc} = 100:1 \sim 10:1$ ）により精製して、エチル 2-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル）プロパノエート（8.80 g，27.4 mmol，71.3%収率）を黄色の油状物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ） δ 8.24（d、 $J = 6.0$ Hz、1H）、7.27（d、 $J = 11.2$ Hz、1H）、4.34 - 4.18（m、1H）、4.17 - 4.12（m、2H）、1.58（d、 $J = 6.0$ Hz、3H）、1.24 - 1.20（m、3H）。

【0477】

【化456】



30

トルエン（60.0 mL）中のエチル 2-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル）プロパノエート（8.80 g，27.4 mmol，1.00 eq）および NH_2Boc （4.83 g，41.2 mmol，1.50 eq）の溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （2.52 g，2.75 mmol，0.100 eq）、 XPhos （2.62 g，5.50 mmol，0.200 eq）、および Cs_2CO_3 （26.8 g，82.4 mmol，3.00 eq）を加えた。該混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ，石油エーテル： $\text{EtOAc} = 100:1 \sim 10:1$ ）により精製して、エチル 2-（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-フルオロ-2-ニトロフェニル）プロパノエート（8.40 g，23.5 mmol，85.7%収率）を黄色の油状物として得た。

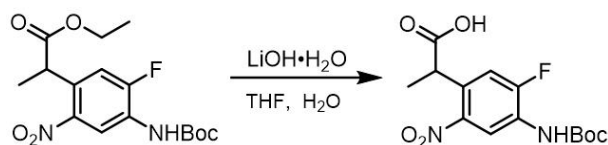
40

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）。 δ 8.81（d、 $J = 7.2$ Hz、1H）、7.12 - 7.08（m、1H）、6.79（s、1H）、4.30 - 4.16（m、1H）、4.14 - 4.10（m、2H）、1.59 - 1.54（m、12H）、1.21（t、 $J = 7.2$ Hz、3H）

【0478】

50

【化 4 5 7】

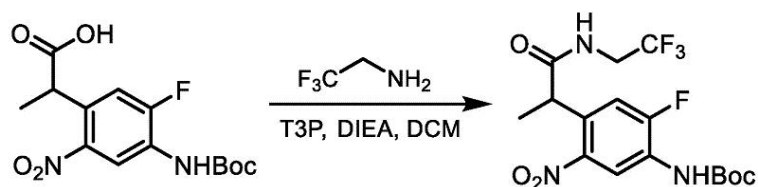


THF (80.0 mL) 中のエチル 2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)プロパノエート (8.40 g, 23.5 mmol, 1.00 eq) の溶液に、H₂O (20.0 mL) 中の LiOH·H₂O (5.94 g, 141 mmol, 6.00 eq) を 0℃ で加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を 1 M HCl で pH = 3 に調整し、EtOAc で抽出し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 100:1 ~ 1:3) により精製して、2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)プロパン酸 (5.95 g, 18.1 mmol, 76.8% 収率) を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)。δ 12.5 (s, 1H)、9.54 (s, 1H)、8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、4.20 - 4.11 (m, 1H)、1.49 - 1.45 (m, 12H)。

【0 4 7 9】

【化 4 5 8】

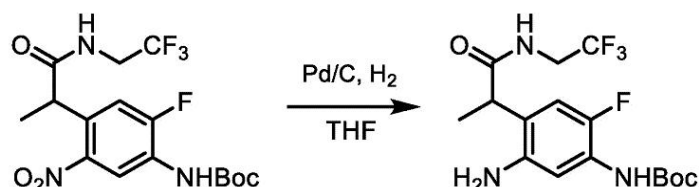


DCM (20.0 mL) 中の 2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)プロパン酸 (5.95 g, 18.1 mmol, 1.00 eq) および 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン (2.69 g, 27.1 mmol, 2.14 mL, 1.50 eq) の溶液に、DIEA (11.7 g, 90.6 mmol, 15.7 mL, 5.00 eq) および T3P (34.6 g, 54.3 mmol, 32.3 mL, 50.0% の純度, 3.00 eq) を 0℃ で加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、DCM で抽出した。有機層を飽和 NH₄Cl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、tert-ブチル (2-フルオロ-5-ニトロ-4-(1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (7.00 g, 17.1 mmol, 94.3% 収率) を黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、6.82 (s, 1H)、6.45 - 6.42 (m, 1H)、4.16 - 4.14 (m, 1H)、3.93 - 3.84 (m, 2H)、1.50 (d, J = 7.2 Hz, 9H)、1.49 - 1.42 (m, 3H)。

【0 4 8 0】

【化 4 5 9】



THF (30.0 mL) 中の tert-ブチル (2-フルオロ-5-ニトロ-4-

1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (7.00 g, 17.1 mmol, 1.00 eq) の溶液に、N₂ 下において Pd/C (100 mg, 17.1 mmol, 10.0% の純度, 1.00 eq) を加えた。該懸濁液を、数回、減圧下で脱気し H₂ でパージした。反応混合液を、H₂ (15.0 psi) 下において室温で2時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 100:1~2:1) により精製して、tert-ブチル (5-アミノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (1.80 g, 4.74 mmol, 27.7% 収率) を黄色の固形物として得た。

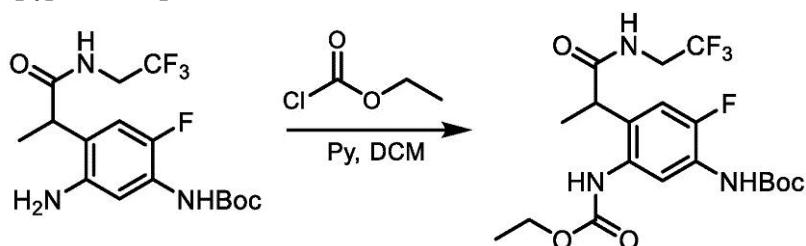
10

LCMS [M+H] 380.1 m/z.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 1H), 1.53 - 1.50 (m, 12H).

【0481】

【化460】



20

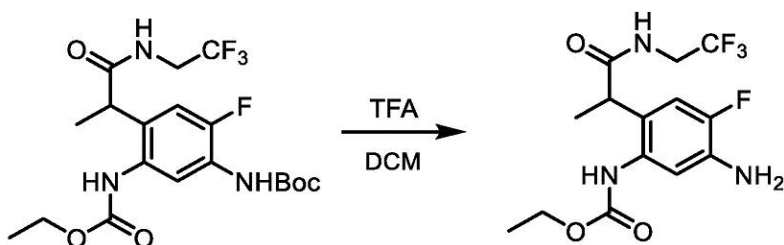
DCM (10.0 mL) 中の tert-ブチル (5-アミノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (200 mg, 527 μmol, 1.00 eq) およびピリジン (83.4 mg, 1.05 mmol, 85.1 μL, 2.00 eq) の溶液に、エチルカルボノクロリダート (470 mg, 4.33 mmol, 412 μL, 8.21 eq) を 0℃ で加えた。該混合物を室温で2時間攪拌した。該反応物を飽和 NH₄Cl で希釈し、DCM で抽出した。有機層を飽和 NH₄Cl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、tert-ブチルエチル (4-フルオロ-6-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-1,3-フェニレン)ジカルバメート (350 mg, 粗製物) を黄色の固形物として得た。

30

LCMS [M+H] = 452.2 m/z.

【0482】

【化461】



40

DCM (5.00 mL) 中の tert-ブチルエチル (4-フルオロ-6-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-1,3-フェニレン)ジカルバメート (350 mg, 775 μmol, 1.00 eq) の溶液に、TFA (442 mg, 3.88 mmol, 287 μL, 5.00 eq) を 0℃ で加えた。該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で抽出し、濾過し、減圧濃縮して、エチル (5-アミノ-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)

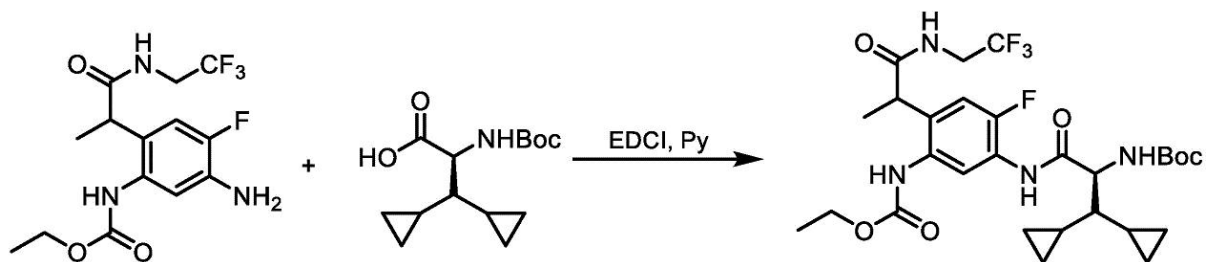
50

フェニル) カルバメート (280mg, 粗製物) を黄色の固形物として得た。

LCMS [M+H] = 352.3 m/z。

【0483】

【化462】



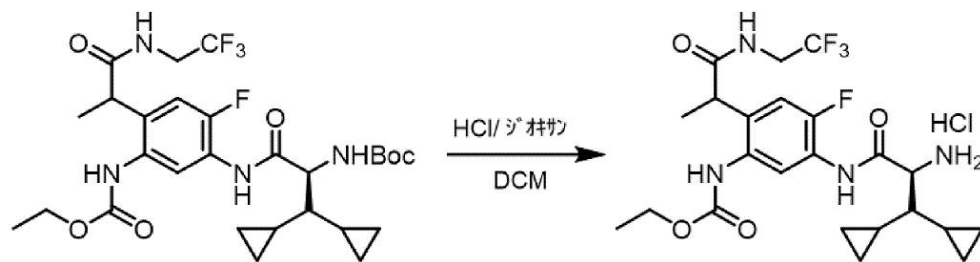
10

ピリジン (1.00mL) 中のエチル (5-アミノ-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (240mg, 683 μ mol, 1.00eq) および (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸 (202mg, 751 μ mol, 1.10eq) の溶液に、EDCI (523mg, 2.73mmol, 4.00eq) を加えた。反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC、続いてprep-HPLC (カラム: Unisil 3-100C18 Ultra 150*50mm*3 μ m, 水 (0.1% ギ酸を含む) およびACN (41-71% ACN) で溶出) により精製して、エチル (5-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (200mg, 331 μ mol, 48.5%収率) を黄色の固形物として得た。

20

【0484】

【化463】



30

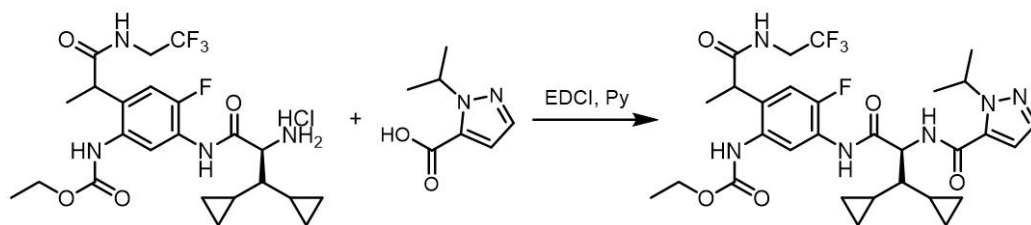
DCM (2.00mL) 中のエチル (5-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (100mg, 165 μ mol, 1.00eq) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M, 6.67mL, 160eq) を0℃で加えた。該混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、エチル (5-((S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (90.0mg, 粗製物, HCl) を黄色の固形物として得た。

40

【0485】

50

【化 4 6 4】



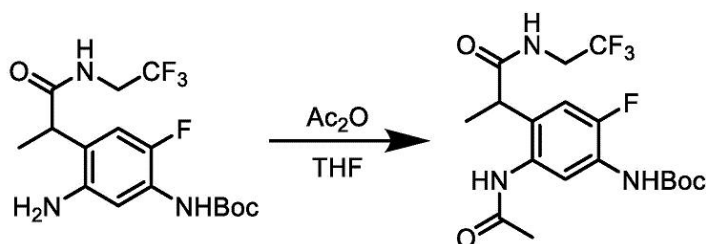
ピリジン (4.00 mL) 中のエチル (5-((S)-2-アミノ-3,3-ジシクロプロピルプロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (90.0 mg, 166 μ mol, 1.00 eq, HCl)、および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (28.3 mg, 183 μ mol, 1.10 eq) の溶液に、EDCI (160 mg, 834 μ mol, 5.00 eq) を加えた。該混合物を室温で12時間攪拌した。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-HPLC (カラム: Unisil 3-100C18 Ultra 150*50mm*3 μ m; 移動相: [水 (FA) - ACN]; 37% - 67%) により精製して、所望生成物 (60 mg, 93.9 μ mol, 56.2% 収率) を黄色の固形物として得た。該混合物をprep-HPLC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 移動相: [IPA中の0.1% NH₃H₂O]; B%: 15%) により精製して、所望生成物である2番目の溶出単離立体異性体のエチル (5-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (25.3 mg, 38.5 μ mol, 41.0% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS [M+H] = 639.3 m/z.

【0486】

実施例 166: 化合物 159 の合成

【化 4 6 5】



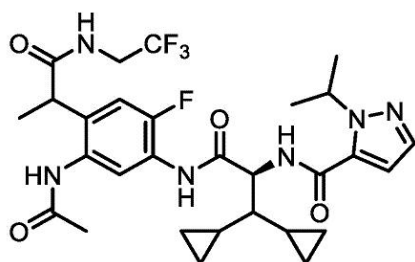
DCM (10.0 mL) 中のtert-ブチル (5-アミノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (200 mg, 527 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、TEA (160 mg, 1.58 mmol, 220 μ L, 3.00 eq) およびAc₂O (80.7 mg, 791 μ mol, 74.1 μ L, 1.50 eq) を加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を10.0 mLのH₂Oに注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機層を合わせて、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (SiO₂, 石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1) により精製して、tert-ブチル (5-アセトアミド-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (139 mg, 330 μ mol, 62.5% 収率) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.64 (s, 1

H)、7.31 (s、1H)、7.07 - 7.04 (m、1H)、6.73 (s、1H)、3.90 - 3.82 (m、2H)、3.80 - 3.64 (m、1H)、2.23 (s、3H)、1.52 (s、9H)、1.34 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【0487】

【化466】



10

N - ((2S) - 1 - ((5 - アセトアミド - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

一般スキームGに従って、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパン酸およびtert - ブチル (5 - アセトアミド - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) カルバメート、続いて1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。所望の中間体 (2S) - N - (5 - アセトアミド - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジシクロプロピルプロパンアミドは、キラルSFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm * 30mm, 10μm) ; 移動相: [0.1% NH₃H₂O EtOH] ; 20%) による最初の溶出単一立体異性体として単離した。

20

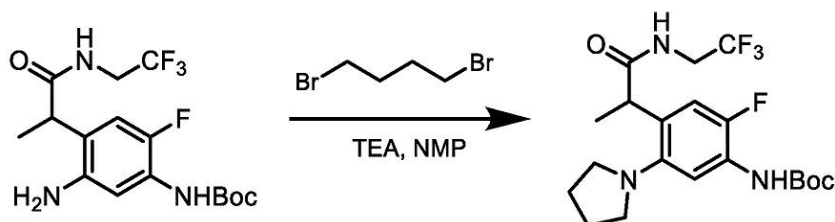
LCMS [M+H]⁺ = 609.4 m/z.

【0488】

実施例167: 化合物160の合成

30

【化467】



マイクロ波反応管に、tert - ブチル (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) カルバメート (20.0mg, 52.7μmol, 1.00eq)、1,4 - ジブROMブタン (34.1mg, 158μmol, 19.0uL, 3.00eq)、およびTEA (16.0mg, 158μmol, 22.0uL, 3.00eq) を充填し、NMP (4.00mL) で希釈した。該密封した管をマイクロ波下において150℃で1時間加熱した。反応混合液をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をpre-TLC (SiO₂, 石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) により精製して、tert - ブチル (2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート (45.0mg, 103μmol, 32.8%収率) を黄色の油状物として得た。

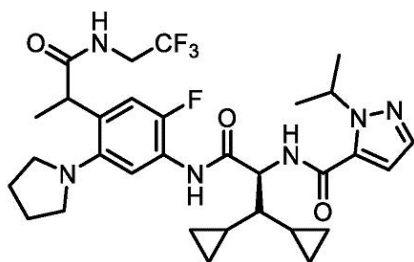
40

50

LCMS [M+H] = 434.2 m/z.

【0489】

【化468】



10

N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームGに従って、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸およびtert-ブチル(2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イル)フェニル)カルバメート、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

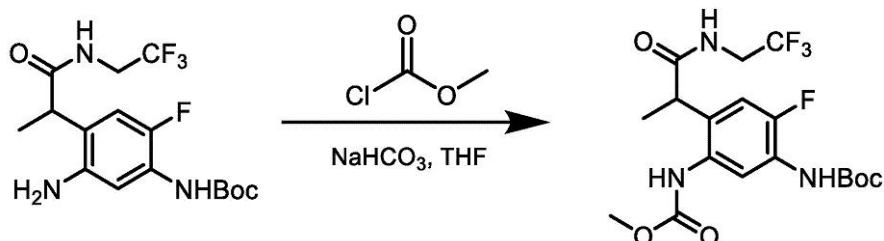
20

LCMS [M+H]⁺ = 621.4 m/z.

【0490】

実施例168：化合物161の合成

【化469】



30

DCM (10.0 mL) 中のtert-ブチル(5-アミノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (300 mg, 791 μmol, 1.00 eq) の溶液に、NaHCO₃ (199 mg, 2.37 mmol, 3.00 eq) およびメチルカルボノクロリダート (112 mg, 1.19 mmol, 91.9 μL, 1.50 eq) を0℃で加えた。該混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルメチル(4-フルオロ-6-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-1,3-フェニレン)ジカルバメート (300 mg, 685 μmol, 86.7% 収率) を黄色の固形物として得た。

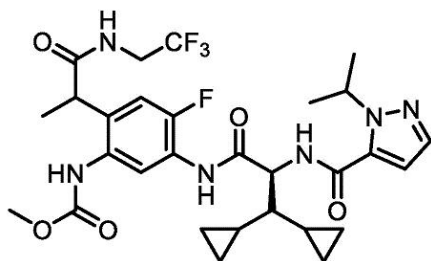
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.73 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0491】

50

【化 4 7 0】



メチル (5 - ((S) - 3 , 3 - ジシクロブロピル - 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) プロパンアミド) - 4 - フルオロ - 2 - (1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) フェニル) カルバメート

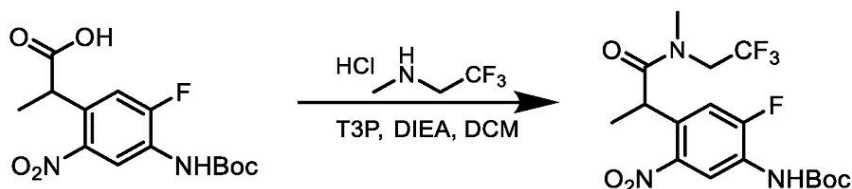
一般スキーム G に従って、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 , 3 - ジシクロブロピルプロパン酸および tert - ブチル (2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート、続いて 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて調製した。表題化合物をキラル SFC により精製して (カラム : REGIS (S , S) WHEELK - O1 (250 mm * 25 mm , 10 μm) ; 移動相 : [0 . 1 % NH₃ H₂ O IPA] ; 25 %) 、最初の溶出単一立体異性体を得た。

LCMS [M+H]⁺ = 625.4 m/z.

【0 4 9 2】

実施例 169 : 化合物 162 の合成

【化 4 7 1】



DCM (4.00 mL) 中の 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) プロパン酸 (500 mg , 1.52 mmol , 1.00 eq) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルエタン - 1 - アミン (296 mg , 1.98 mmol , 1.30 eq , HCl) の溶液に、T3P (1.45 g , 2.28 mmol , 1.36 mL , 50.0 % の純度 , 1.50 eq) および DIEA (984 mg , 7.62 mmol , 1.33 mL , 5.00 eq) を 0 °C で加えた。反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、生じた残渣を prep-HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 40 mm * 15 μm ; 移動相 : [水 (FA) - ACN] ; 48 % - 78 %) により精製して、tert - ブチル (2 - フルオロ - 4 - (1 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - ニトロフェニル) カルバメート (320 mg , 粗製物) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8.82 (d , J = 6.0 Hz , 1H) , 7.23 (d , J = 11 Hz , 1H) , 6.81 (s , 1H) , 4.67 - 4.62 (m , 1H) , 4.16 - 3.95 (m , 2H) , 3.08 (s , 3H) , 1.54 (s , 9H) , 1.48 (d , J = 7.2 Hz , 3H) .

【0 4 9 3】

10

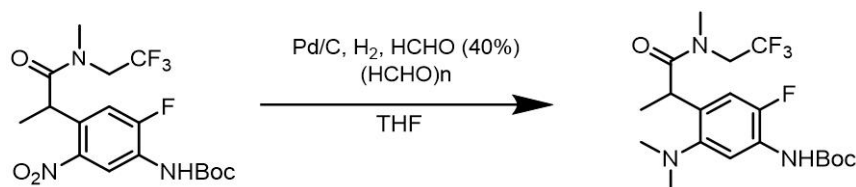
20

30

40

50

【化 4 7 2】

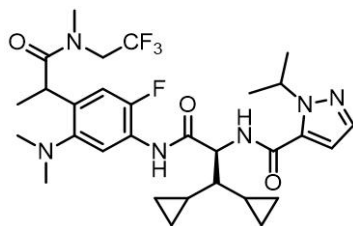


THF (10.0 mL) 中の *tert*-ブチル (2-フルオロ-4-(1-(メチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -5-ニトロフェニル) カルバメート (300 mg, 710 μ mol, 1.00 eq)、(HCHO) _n (80.0 mg, 30.5 μ L) および HCHO (2.18 g, 26.8 mmol, 2.00 mL, 37.0% の純度, 37.8 eq) の溶液に、N₂ 下で Pd/C (50.0 mg, 10.0% の純度) を加えた。該懸濁液を、3 回、減圧下で脱気し H₂ でパージした。該混合物を H₂ (15.0 psi) 下において室温で 30 時間攪拌した。該混合物を濾過し、MeOH ですすぎ、該濾液を濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep*-TLC (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 5:1) により精製して、*tert*-ブチル (5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-4-(1-(メチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) フェニル) カルバメート (220 mg, 粗製物) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 - 7.93 (m, 1H)、7.11 - 6.99 (m, 1H)、6.67 (s, 1H)、4.85 - 4.42 (m, 1H)、4.00 - 3.97 (m, 1H)、3.33 - 3.30 (m, 1H)、3.07 - 2.92 (m, 3H)、2.69 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、1.45 - 1.42 (m, 3H)。

【0 4 9 4】

【化 4 7 3】



N - ((2S) - 1, 1-ジシクロプロピル-3 - ((5 - (ジメチルアミノ) - 2-フルオロ-4 - (1 - (メチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン-2-イル) - 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキーム G に従って、(S) - 2 - ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸および *tert*-ブチル (5-(ジメチルアミノ) - 2-フルオロ-4 - (1 - (メチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) フェニル) カルバメート、続いて 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物をキラル SFC により精製して、最初の溶出単一立体異性体を得た (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm, 5 μ m) ; 移動相: [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O] ; 20%)。

LCMS [M+H]⁺ = 609.4 m/z.

【0 4 9 5】

実施例 170 : 化合物 163 の合成

10

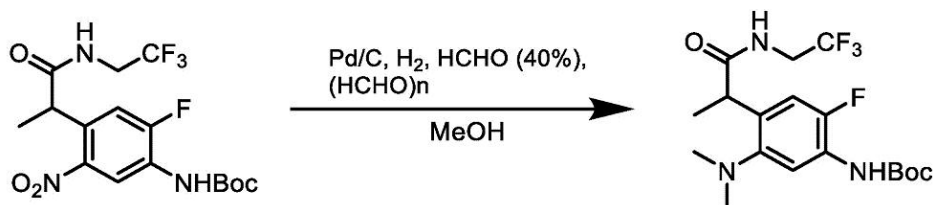
20

30

40

50

【化 4 7 4】

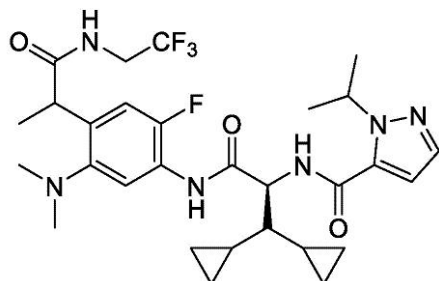


MeOH (5.00 mL) 中の *tert*-ブチル (2-フルオロ-5-ニトロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (200 mg, 488 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、HCHO (2.18 g, 26.8 mmol, 20.0 mL, 37.0% の純度, 54.9 eq)、(HCHO)*n* (50.0 mg, 488 μ mol, 1.00 eq)、および Pd/C (20.0 mg, 10.0% の純度) を加えた。続いて、反応混合液を H₂ 下において室温で 10 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル (5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (190 mg, 粗製物) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)、7.40 - 7.31 (m, 1H)、7.02 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H)、6.70 (s, 1H)、4.21 - 4.09 (m, 1H)、3.96 - 3.62 (m, 2H)、2.70 (s, 6H)、1.54 (s, 9H)、1.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

【0 4 9 6】

【化 4 7 5】



N-((2*S*)-1,1-ジシクロプロピル-3-((5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキーム G に従って、(S)-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸および *tert*-ブチル (5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート、続いて 1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物をキラル SFC により精製して、最初の溶出単一立体異性体を得た (カラム: REGIS (S, S) WHELKO1 (250 mm × 25 mm, 10 μ m); 移動相: [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]; 45%)。

LCMS [M+H]⁺ = 595.3 m/z.

【0 4 9 7】

実施例 171: 化合物 164 の合成

10

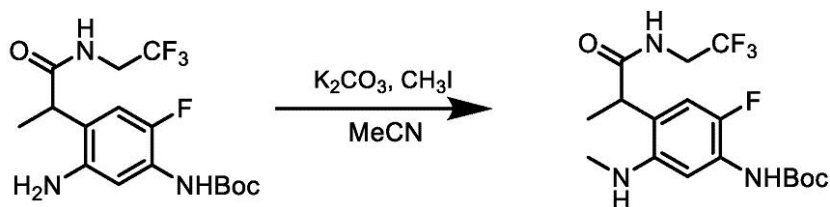
20

30

40

50

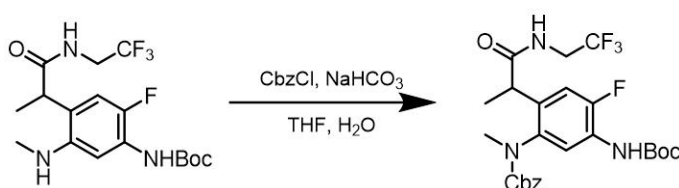
【化 4 7 6】



MeCN (5.00 mL) 中の tert-ブチル (5-アミノ-2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (550 mg, 1.45 mmol, 1.00 eq) および K_2CO_3 (601 mg, 4.35 mmol, 3.00 eq) の溶液に、MeI (411 mg, 2.90 mmol, 1.80 uL, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を 70℃ で 6 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (SiO_2 , 石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、tert-ブチル (2-フルオロ-5-(メチルアミノ)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (80.0 mg, 203 μ mol, 14.0% 収率) を白色の固形物として得た。

【0 4 9 8】

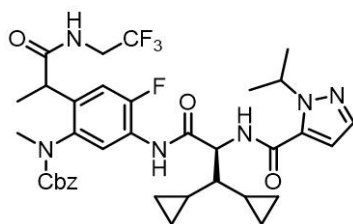
【化 4 7 7】



THF (5.00 mL) および H_2O (2.00 mL) 中の tert-ブチル (2-フルオロ-5-(メチルアミノ)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (80.0 mg, 203 μ mol, 1.00 eq) および Na_2CO_3 (64.6 mg, 610 μ mol, 3.00 eq) の溶液に、CbzCl (69.3 mg, 406 μ mol, 57.8 uL, 2.00 eq) を 0℃ で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (SiO_2 , 石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、ベンジル (5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル) (メチル)カルバメート (100 mg, 189 μ mol, 93.2% 収率) を白色の固形物として得た。

【0 4 9 9】

【化 4 7 8】



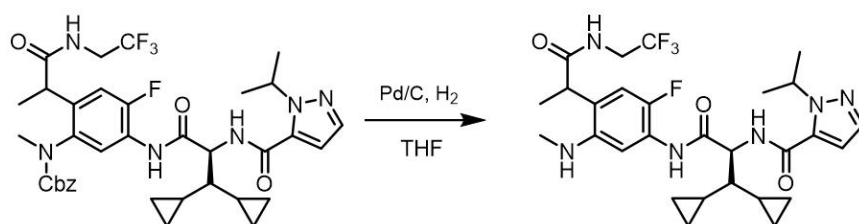
ベンジル (5-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル) (メチル)カルバメート

一般スキーム G に従って、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸およびベンジル(5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)(メチル)カルバメート、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。表題化合物をキラル SFC により精製して、2 番目の溶出単一立体異性体を得た(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 μm); 移動相: [IPA 中の 0.1% NH₃H₂O]; 15%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、5.45 - 5.34 (m, 1H)、4.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、3.92 - 3.66 (m, 3H)、3.31 (s, 3H)、2.79 (s, 3H)、1.50 - 1.37 (m, 9H)、0.94 - 0.76 (m, 3H)、0.59 - 0.23 (m, 8H)。

【0500】

【化479】



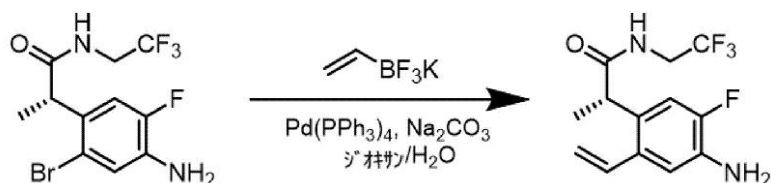
THF (5.00 mL) 中のベンジル(5-((S)-3,3-ジシクロプロピル-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド)プロパンアミド)-4-フルオロ-2-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)(メチル)カルバメート (30.0 mg, 41.9 μmol, 1.00 eq) の溶液に、N₂ 下において Pd/C (3.00 mg, 10.0% の純度) を加えた。該懸濁液を、3 回 H₂ で脱気しパージした。反応混合液を H₂ (15 Psi) 下において室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、MeOH ですすぎ、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を prep-HPLC (塩基性条件, カラム: Waters Xbridge BEH C18 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (NH₃H₂O) - ACN]; B%: 36% - 66%) により精製して、N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(メチルアミノ)-4-(1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (13.31 mg, 22.1 μmol, 53.6% 収率, 96.7% の純度) を白色の固形物として得た。

LCMS [M+H]⁺ = 581.5 m/z.

【0501】

実施例 172: 化合物 165 の合成

【化480】



ジオキサン (20.0 mL) および H₂O (2.00 mL) 中の (S)-2-(4-アミノ-2-ブromo-5-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (1.50 g, 4.37 mmol, 1.00 eq)、ビニルカリウムトリ

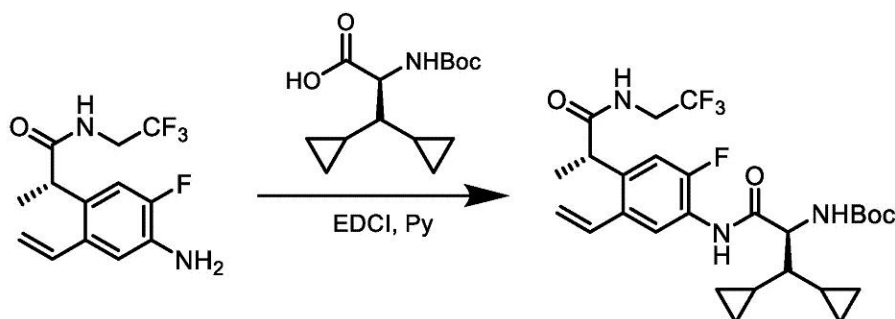
フルオロボレート (1.17 g, 8.74 mmol, 2.00 eq) の溶液に、Pd (PPh₃)₄ (505 mg, 437 μmol, 0.100 eq) および Na₂CO₃ (926 mg, 8.74 mmol, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を 80 °C で 24 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 20:1~3:1) により精製して、(S)-2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド (600 mg, 2.07 mmol, 47.2% 収率) を黄色の固形物として得た。

LCMS [M+H] = 291.2 m/z.

【0502】

【化481】

10



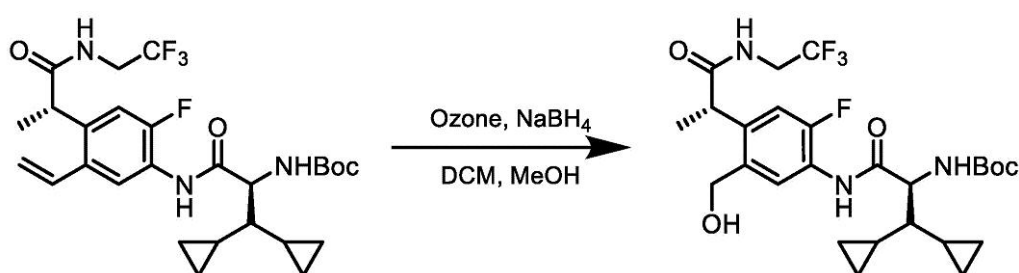
20

tert-ブチル ((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメートを、一般方法Dに従って、(S)-2-(4-アミノ-5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミドおよび (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸を用いて調製した。

【0503】

【化482】

30



OZONE (15.0 Psi) を、DCM (20.0 mL) および MeOH (2.00 mL) 中の tert-ブチル ((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-5-ビニルフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (0.300 g, 553 μmol, 1.00 eq) の溶液で -70 °C にて 0.5 時間泡立てた。続いて、N₂ を、該反応混合物で -70 °C にて 0.5 時間泡立て、続いて NaBH₄ (168 mg, 4.44 mmol, 8.02 eq) を加えた。反応混合液を室温で温め、2 時間攪拌した。反応混合液を 0 °C にて 3.0 mL の H₂O で処理し、続いて 50 mL の H₂O で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を pre-p-TLC (SiO₂, 石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1) により精製して、tert-ブチル ((S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-4-((S)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-

40

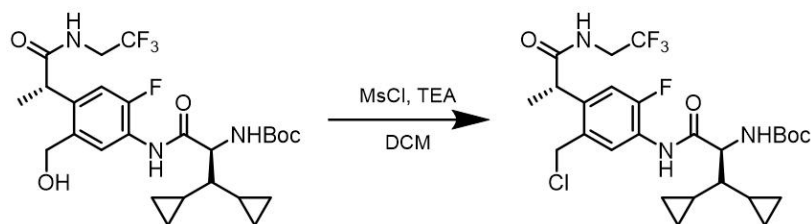
50

イル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (150 mg, 274 μmol , 49.6% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS [M+H] = 546.1 m/z.

【0504】

【化483】



10

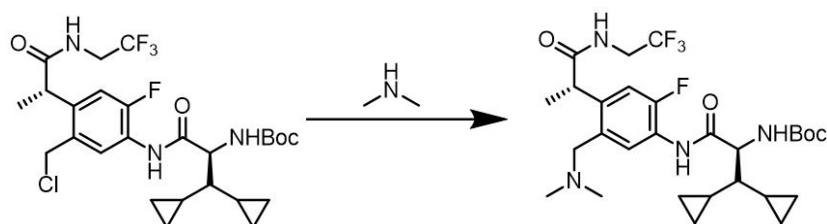
DCM (2.00 mL) 中の tert-ブチル ((S)-1-((5-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (100 mg, 178 μmol , 1.00 eq) の溶液に、MsCl (40.9 mg, 357 μmol , 27.6 μL , 2.00 eq) および TEA (45.2 mg, 446 μmol , 62.1 μL , 2.50 eq) を 0°C で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、tert-ブチル ((S)-1-((5-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (100 mg, 177 μmol , 99.2% 収率) を白色の固形物として得た。

20

LCMS [M+H] = 464.2 m/z.

【0505】

【化484】



30

tert-ブチル ((S)-1-((5-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (100 mg, 177 μmol , 1.00 eq) の溶液に、ジメチルアミン (242 mg, 1.77 mmol, 272 μL , 33.0% の純度, 10.0 eq) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮した。残渣を pre-TLC (SiO₂, 石油エーテル:酢酸エチル=3:1) により精製して、tert-ブチル ((S)-1-((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)phenyl)amino)-3-oxopropan-2-yl)carbamate (90.0 mg, 157 μmol , 88.6% 収率) を白色の固形物として得た。

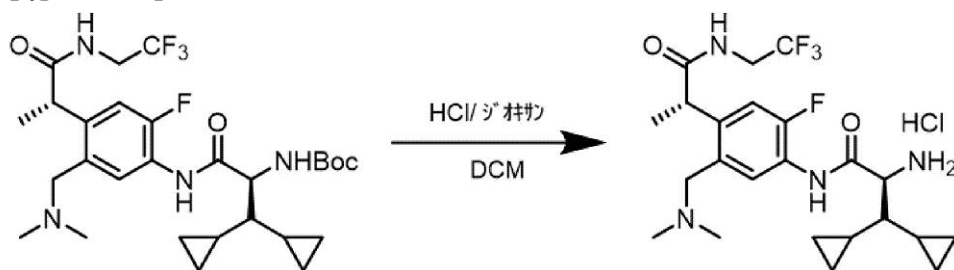
40

LCMS [M+H] = 573.3 m/z.

【0506】

50

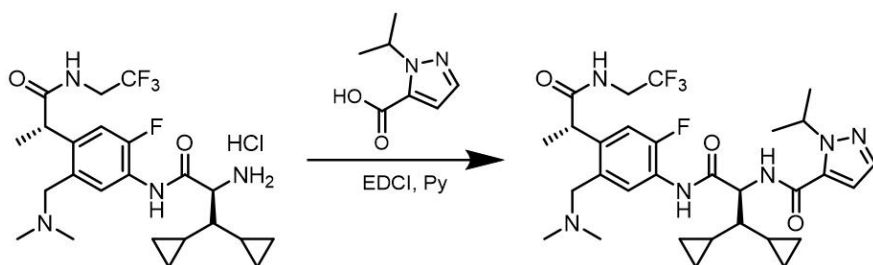
【化 4 8 5】



(S)-2-amino-3,3-cyclopropyl-N-(5-((dimethylamino)methyl)-2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)phenyl)propanamideを、一般方法Cに従って、tert-ブチル((S)-1,1-cyclopropyl-3-((5-((dimethylamino)methyl)-2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)phenyl)amino)-3-oxopropan-2-yl)carbamateを用いて調製した。

【0507】

【化 4 8 6】



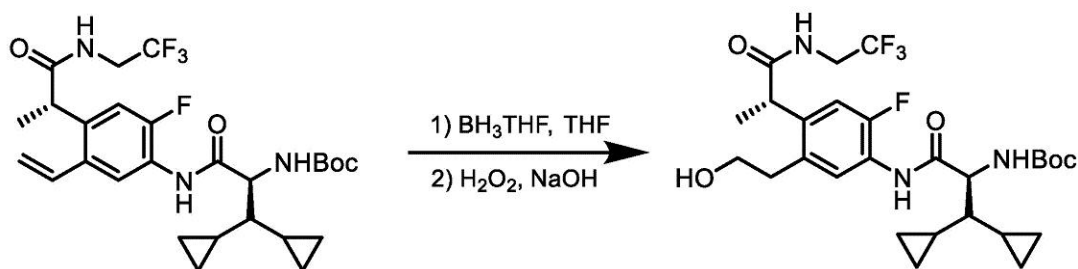
N-((S)-1,1-cyclopropyl-3-((5-((dimethylamino)methyl)-2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)phenyl)amino)-3-oxopropan-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-carboxamideを、一般方法Dに従って、(S)-2-amino-3,3-cyclopropyl-N-(5-((dimethylamino)methyl)-2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)phenyl)propanamideおよび1-isopropyl-1H-pyrazol-5-carboxylic acidを用いて調製した。

LCMS [M+H] = 609.4 m/z.

【0508】

実施例 173：化合物 166 の合成

【化 4 8 7】

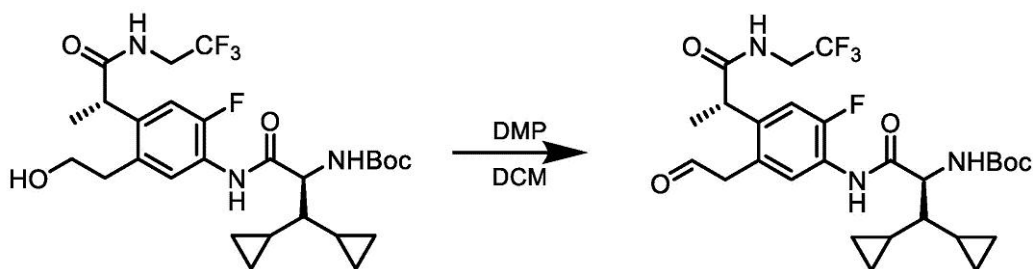


室温でTHF (5.00 mL) 中のtert-ブチル((S)-1,1-cyclopropyl-3-((2-fluoro-4-((S)-1-oxo-1-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)propan-2-yl)-5-vinylphenyl)amino)-3-oxopropan-2-yl)carbamate (0.400 g, 738 μmol, 1.00 e

q) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M, 3.18 mL, 4.30 eq) を滴下して加えた。反応混合液を2時間攪拌し、2.0 mL の H_2O および NaOH (196 mg, 1.48 mmol, 30.0% の純度, 2.00 eq) を加えて、pH 12 にした。 H_2O_2 (739 mg, 6.52 mmol, 626 μL , 30.0% の純度, 8.83 eq) を加え、該反応混合物を80℃で1時間加熱した。反応混合液を飽和 Na_2SO_3 (20.0 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep-HPLC* (中性条件; カラム: *Welch Ultimate XB-CN* 250*50*10 μm ; 移動相: [ヘキサン- EtOH (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)] ; B% : 1% - 40%)、続いて *prep-HPLC* (中性条件; カラム: *Waters Xbridge* 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (水酸化アンモニア v/v) - ACN] ; B% : 38% - 68%) により精製して、*tert*-ブチル ((*S*)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-((*S*)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (30.0 mg, 53.6 μmol , 7.26% 収率) を白色の固形物として得た。

【0509】

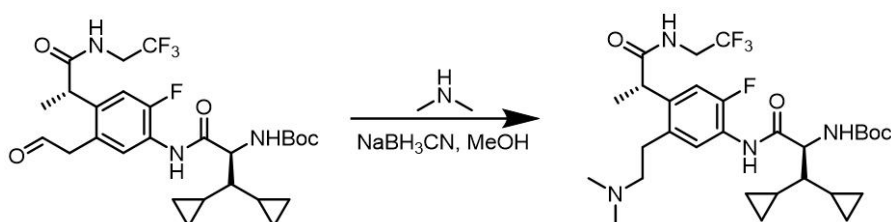
【化488】



0℃でDCM (2.00 mL) 中の *tert*-ブチル ((*S*)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-((*S*)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (30.0 mg, 53.6 μmol , 1.00 eq) の溶液に、DMP (34.1 mg, 64.3 μmol , 24.9 μL , 80.0% の純度, 1.20 eq) を加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ入れ、 EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル ((*S*)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((*S*)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン-2-イル)-5-(2-オキソエチル) フェニル) アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (25.0 mg, 44.8 μmol , 83.6% 収率) を黄色の固形物として得た。

【0510】

【化489】



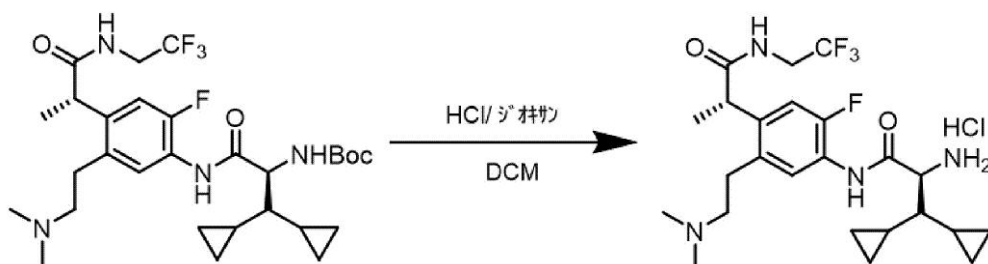
MeOH (2.00 mL) 中の *tert*-ブチル ((*S*)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((2-フルオロ-4-((*S*)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフル

オロエチル) アミノ) プロパン-2-イル) - 5 - (2-オキソエチル) フェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン-2-イル) カルバメート (25.0 mg, 44.8 μmol , 1.00 eq) の溶液に、ジメチルアミン (12.2 mg, 89.6 μmol , 13.7 μL , 33.0% の純度, 2.00 eq) および NaBH_3CN (5.64 mg, 89.6 μmol , 2.00 eq) を加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を prep-HPLC (中性条件; カラム: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 移動相: [水 (水酸化アンモニア v/v) - ACN]; 46% - 76%) により精製して、 tert -ブチル ((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (8.00 mg, 13.6 μmol , 30.4% 収率) を白色の固形物として得た。

LCMS $[M+H] = 587.4 \text{ m/z}$.

[0511]

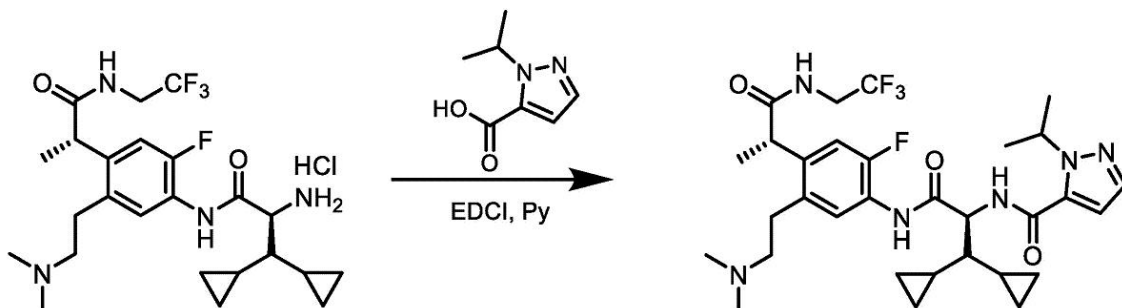
[化490]



((S)-2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピル-N-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)プロペンアミド塩酸塩を、一般方法Cに従って、 tert -ブチル ((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)カルバメートを用いて調製した。

[0512]

[化491]



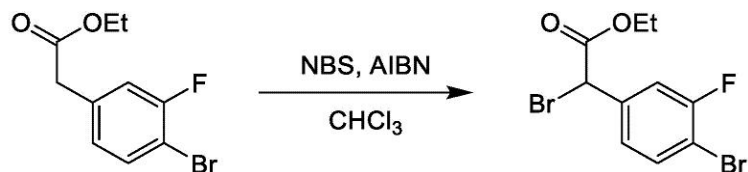
N-((S)-1, 1-ジシクロプロピル-3-((5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを、一般方法Dに従って、((S)-2-アミノ-3, 3-ジシクロプロピル-N-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フルオロ-4-((S)-1-オキソ-1-((2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)フェニル)プロペンアミド塩酸塩および1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。

LCMS [M+H] = 609.4 m/z.

【0513】

実施例 174：化合物 167 の合成

【化 492】

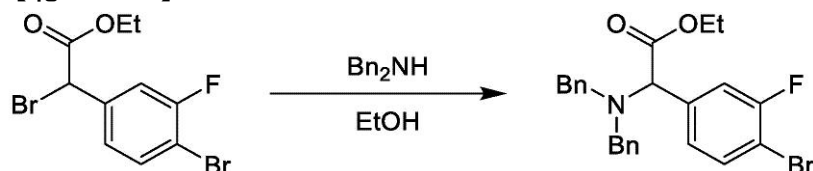


CHCl_3 (5.00 mL) 中のエチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)アセテート (2.00 g, 7.66 mmol, 1.00 eq) の溶液に、NBS (1.64 g, 9.19 mmol, 1.20 eq) および AIBN (125 mg, 766 μmol , 0.100 eq) を加えた。反応混合液を 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 石油エーテル / EtOAc = 100 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、エチル 2-ブロモ-2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)アセテート (1.10 g, 3.24 mmol, 42.2% 収率) を白色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 - 7.52 (m, 1H)、7.39 (dd, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H)、7.20 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H)、5.26 (s, 1H)、4.31 - 4.21 (m, 2H)、1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0514】

【化 493】

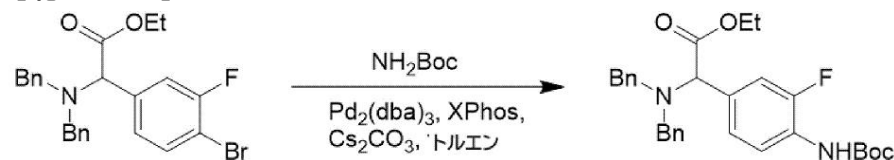


EtOH (10.0 mL) 中のエチル 2-ブロモ-2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)アセテート (1.00 g, 2.94 mmol, 1.00 eq) の溶液に、ジベンジルアミン (1.16 g, 5.88 mmol, 1.13 mL, 2.00 eq) を加えた。反応混合液を 80℃ で 8 時間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 石油エーテル / 酢酸エチル = 100 / 1 ~ 10 / 1) により精製して、エチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)アセテート (1.00 g, 2.19 mmol, 74.5% 収率) を白色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (t, $J = 7.2$, 1H)、7.43 - 7.34 (m, 8H)、7.32 - 7.24 (m, 3H)、7.10 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H)、4.58 (s, 1H)、4.35 (m, 2H)、3.86 - 3.72 (m, 4H)、1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0515】

【化 494】



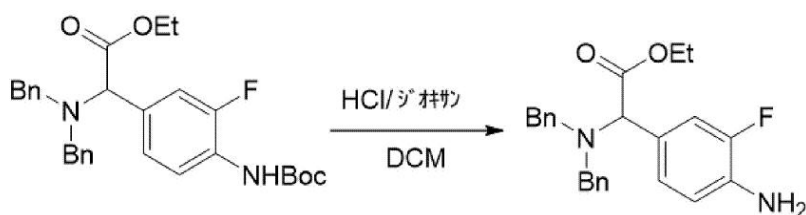
トルエン (5.00 mL) 中のエチル 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)アセテート (1.00 g, 2.19 mmol, 1.00 eq)

、*tert*-ブチル カルバメート (308 mg, 2.63 mmol, 1.20 eq) の溶液に、XPhos (104 mg, 219 μ mol, 0.100 eq)、Cs₂CO₃ (1.43 g, 4.38 mmol, 2.00 eq)、および Pd₂(dba)₃ (200 mg, 219 μ mol, 0.100 eq) を加えた。反応混合液を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 10/1)、続いて *prep*-HPLC (カラム: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 μ m; 移動相: [ヘプタン-EtOH (0.1% NH₃H₂O)] ; 1% - 25%) により精製して、エチル 2- (4- ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロフェニル) -2- (ジベンジルアミノ) アセテート (0.90 g, 1.83 mmol, 83.3% 収率) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 - 7.97 (m, 1H)、7.30 - 7.23 (m, 8H)、7.21 - 7.15 (m, 2H)、7.10 - 6.99 (m, 2H)、6.64 (s, 1H)、4.45 (s, 1H)、4.28 - 4.13 (m, 2H)、3.76 - 3.60 (m, 4H)、1.46 (s, 9H)、1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0516】

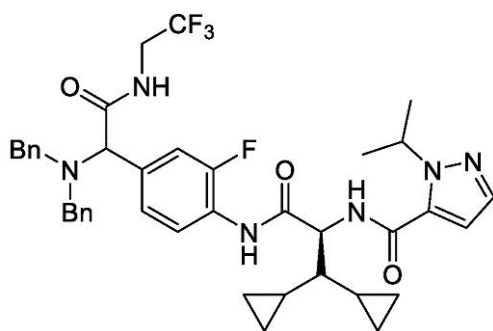
【化495】



エチル 2- (4-アミノ-3-フルオロフェニル) -2- (ジベンジルアミノ) アセテートを、一般方法 C に従って、エチル 2- (4- ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロフェニル) -2- (ジベンジルアミノ) アセテートを用いて調製した。

【0517】

【化496】



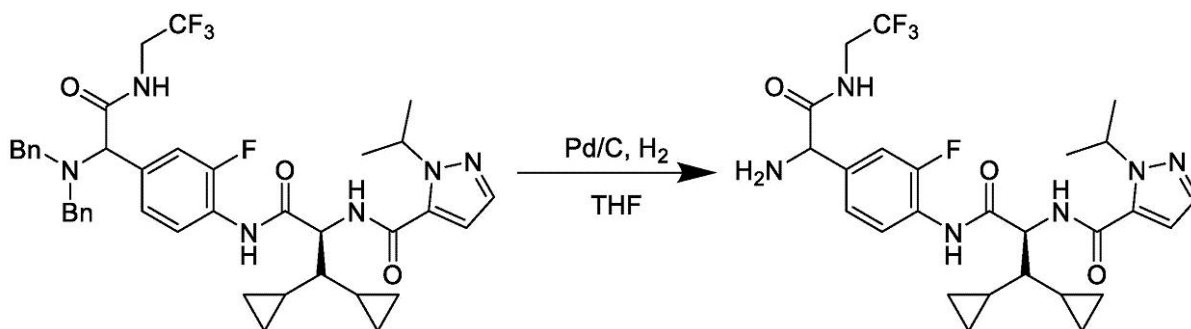
N- ((2*S*) -1,1-ジシクロプロピル-3- ((4- (1- (ジベンジルアミノ) -2-オキソ-2- ((2,2,2-トリフルオロエチル) アミノ) エチル) -2-フルオロフェニル) アミノ) -3-オキソプロパン-2-イル) -1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキーム C に従って、エチル 2- (4-アミノ-3-フルオロフェニル) -2- (ジベンジルアミノ) アセテートおよび (S) -2- ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) -3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-5-カルボン酸および 2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンを用いて調製した。

LCMS [M+H] = 733.5 m/z.

[0518]

[化497]



10

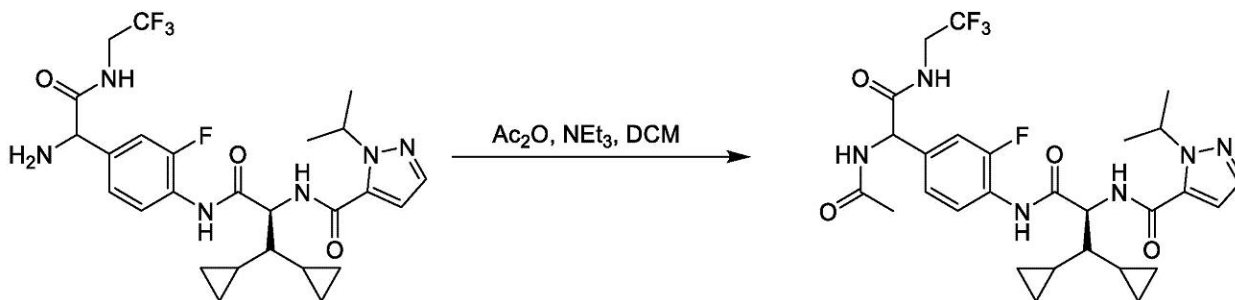
DCM (5.00 mL) 中の N-((2S)-1,1-ジシクロプロピル-3-((4-(1-(ジベンジルアミノ)-2-オキソ-2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (400 mg, 545 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、N₂ 下で Pd/C (40.0 mg, 10.0% の純度) を加えた。該懸濁液を、3 回 H₂ で脱気しパージした。反応混合液を H₂ (15 Psi) 下において室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、100 mL の MeOH ですすぎ、該濾液を減圧下で濃縮して、N-((2S)-1-((4-(1-アミノ-2-オキソ-2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (250 mg, 452 μ mol, 82.8% 収率) を白色の固形物として得た。

20

LCMS [M+H] = 553.4 m/z.

[0519]

[化498]



30

DCM (5.00 mL) 中の N-((2S)-1-((4-(1-アミノ-2-オキソ-2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (200 mg, 361 μ mol, 1.00 eq) の溶液に、Et₃N (109 mg, 1.09 mmol, 151 μ L, 3.00 eq) およびアセチルアセテート (55.4 mg, 542 μ mol, 50.8 μ L, 1.50 eq) を 0°C で加えた。反応混合液を室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-HPLC (FA 条件, カラム: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 35% - 65%) により精製した。表題化合物は、キラル SFC (DAICEL CHIRAL PAK IG (250*30mm, 10 μ m)、MeOH 中の 30% 0.1% NH₃H₂O) による 2 番目の溶出単一立体異性体とし

40

50

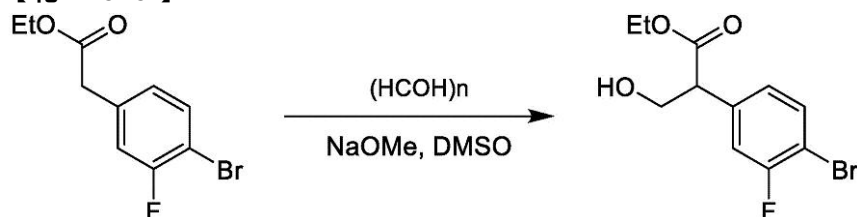
て単離した (23.2 mg、36.5 μ mol、10.0% 収率、白色の固形物)。

LCMS [M+H] = 595.4 m/z。

【0520】

実施例 175：化合物 168 の合成

【化 499】

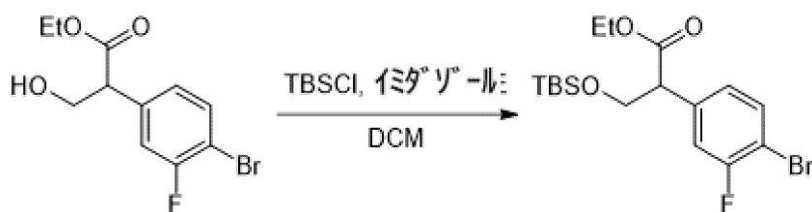


DMSO (20.0 mL) 中のエチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル) アセテート (4.00 g, 15.3 mmol, 1.00 eq) の溶液に、HCHO (506 mg, 16.8 mmol, 464 μ L, 1.10 eq) および NaOMe (41.3 mg, 766 μ mol, 0.0500 eq) を加えた。反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: EtOAc = 100:0~3:1) により精製して、エチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (2.16 g, 7.42 mmol, 48.4% 収率) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.34 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H)、7.12 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H)、5.07 (t, J = 5.07 Hz, 1H)、4.12 - 4.05 (m, 2H)、3.89 - 3.80 (m, 2H)、3.68 - 3.63 (m, 1H)、1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0521】

【化 500】

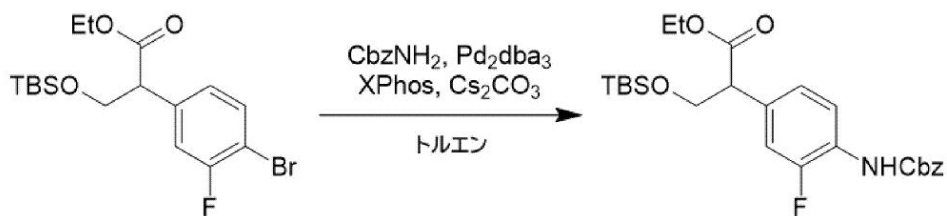


DCM (10.0 mL) 中のエチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート (2.16 g, 7.42 mmol, 1.00 eq) の溶液に、TBSCl (2.24 g, 14.8 mmol, 1.82 mL, 2.00 eq) およびイミダゾール (1.26 g, 18.5 mmol, 2.50 eq) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-HPLC (カラム: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 μ m; 移動相: [ヘキサン-EtOH]; B%: 1%-20%, 20 分) により精製して、エチル 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパノエート (2.50 g, 6.17 mmol, 83.1% 収率) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.16 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H)、7.01 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H)、4.23 - 4.07 (m, 3H)、3.83 - 3.73 (m, 2H)、1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、0.85 (s, 9H)、0.01 (d, J = 7.6 Hz, 6H)。

【0522】

【化501】

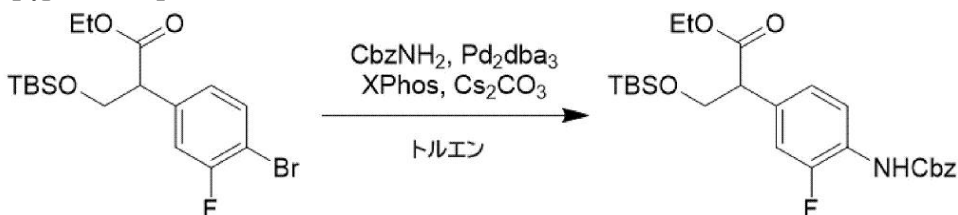


トルエン (50.0 mL) 中のエチル 2- (4-ブromo-3-フルオロフェニル) -3- ((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパノエート (1.80 g, 4.44 mmol, 1.00 eq) の溶液に、CbzNH₂ (1.34 g, 8.88 mmol, 2.00 eq)、Pd₂(dba)₃ (360 mg, 393 μmol, 8.85 e⁻² eq)、XPhos (211 mg, 444 μmol, 0.100 eq)、および Cs₂CO₃ (2.89 g, 8.88 mmol, 2.00 eq) を室温に加えた。反応混合液を 100 °C で 3 時間攪拌した。該溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、続いて Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル: 酢酸エチル = 100:0 ~ 4:1、石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1) により精製して、エチル 2- (4- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -3-フルオロフェニル) -3- ((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパノエート (2.00 g, 4.21 mmol, 94.70% 収率) を緑色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 - 7.63 (m, 1H)、7.44 - 7.40 (m, 5H)、7.14 - 7.13 (m, 1H)、7.09 (s, 1H)、6.91 (s, 1H)、5.22 (s, 2H)、4.22 - 4.07 (m, 3H)、3.80 - 3.71 (m, 2H)、1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、0.86 (s, 9H)、0.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0523】

【化502】



N- ((2S) -1, 1-ジシクロプロピル-3- ((4- (1- (ジベンジルアミノ) -2-オキソ-2- ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) エチル) -2-フルオロフェニル) アミノ) -3-オキソプロパン-2-イル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキーム C に従って、エチル 2- (4-アミノ-3-フルオロフェニル) -2- (ジベンジルアミノ) アセテートおよび (S) -2- ((t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) -3, 3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミンを用いて調製した。

LCMS [M+H] = 733.5 m/z。

【0524】

10

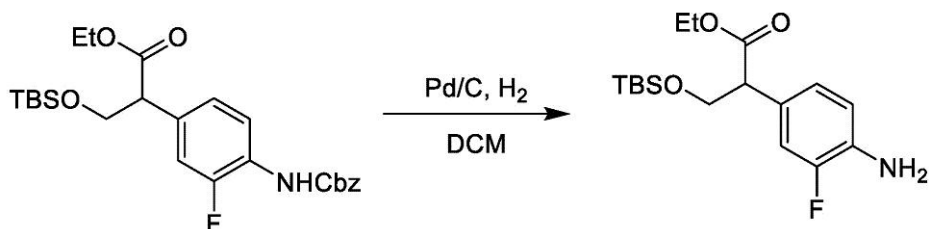
20

30

40

50

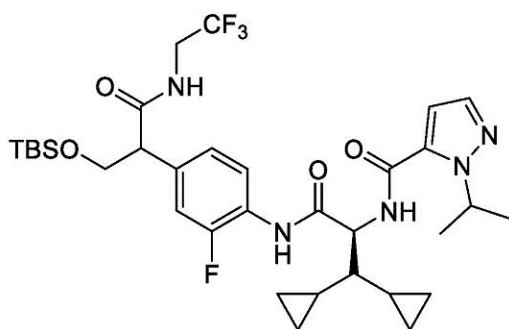
【化503】



DCM (30.0 mL) 中のエチル 2-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパノエート (2.00 g、4.21 mmol、1.00 eq) の溶液に、Pd/C (200 mg、10.0%の純度) を加えた。反応混合液を、3回 H₂ (15 psi) で脱気しパージし、室温で3時間攪拌した。反応混合液を濾過し、該濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル:酢酸エチル=100:0~4:1) により精製して、エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパノエート (400 mg、1.17 mmol、27.86%収率) を紅色の油状物として得た。

【0525】

【化504】



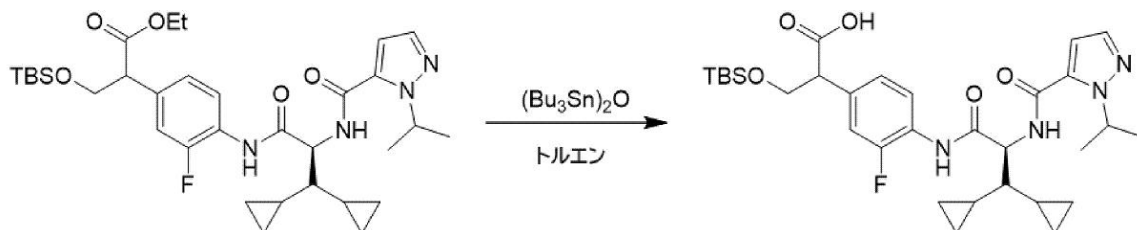
N-((2S)-1-((4-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)oxy)-1-オキソ-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)プロパン-2-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

一般スキームCに従って、エチル 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパノエートおよび (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ジシクロプロピルプロパン酸、続いて1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて調製した。エステル加水分解を以下のとおり行い、アミドカップリングを2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンを用いて完了した。

LCMS [M+H] =

【0526】

【化505】



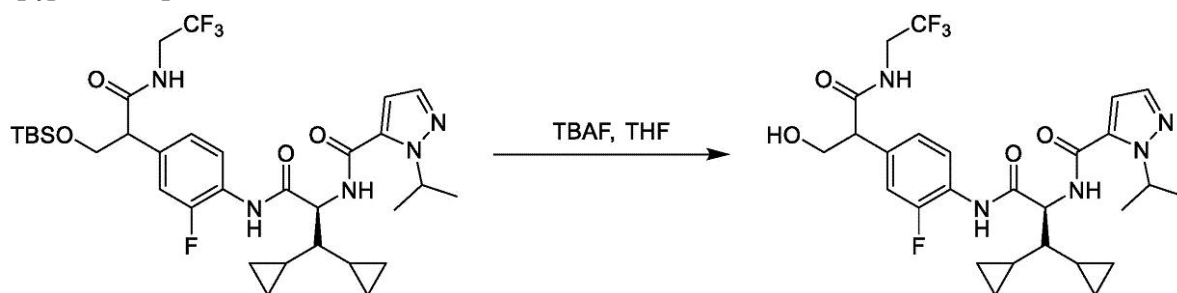
トルエン (10.0 mL) 中のエチル 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オ

キシ) - 2 - (4 - ((S) - 3, 3-ジシクロプロピル - 2 - (1-イソプロピル - 1H-ピラゾール - 5-カルボキサミド) プロパンアミド) - 3-フルオロフェニル) プロパノエート (200 mg, 318 μmol , 1.00 eq) の溶液に、(Bu_3Sn)₂O (758 mg, 1.27 mmol, 648 μL , 4.00 eq) を 20℃ で加えた。反応混合液を 100℃ で 48 時間攪拌した。該溶液を飽和 KF 水溶液 (20.0 mL) でクエンチし、0.5 時間攪拌した。該溶液を EtOAc で抽出し、有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄した。続いて、該溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 石油エーテル:酢酸エチル = 1:0 ~ 1:1) により精製して、3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (4 - ((S) - 3, 3-ジシクロプロピル - 2 - (1-イソプロピル - 1H-ピラゾール - 5-カルボキサミド) プロパンアミド) - 3-フルオロフェニル) プロパン酸 (100 mg, 166 μmol , 52.3% 収率) を無色の油状物として得た。(400 MHz, CDCl_3)。

¹H NMR δ 8.23 - 7.99 (m, 2H)、7.53 (s, 1H)、7.18 - 7.09 (m, 3H)、6.58 (s, 1H)、5.51 - 5.44 (m, 1H)、4.86 - 4.82 (m, 2H)、4.14 - 4.06 (m, 1H)、3.80 - 3.72 (m, 2H)、1.50 - 1.47 (m, 3H)、1.39 - 1.36 (m, 3H)、0.87 - 0.77 (m, 11H)、0.68 - 0.52 (m, 4H)、0.42 - 0.24 (m, 4H)、0.08 - 0.05 (m, 6H)。

【0527】

【化506】



THF (5.00 mL) 中の N - ((2S) - 1 - ((4 - (3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) oxy) - 1-オキソ - 1 - ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2-イル) - 2-フルオロフェニル) アミノ) - 3, 3-ジシクロプロピル - 1-オキソプロパン - 2-イル) - 1-イソプロピル - 1H-ピラゾール - 5-カルボキサミド (70.0 mg, 103 μmol , 1.00 eq) の溶液に、TBAF (1.00 M, 205 μL , 2.00 eq) を 0℃ で加え、続いて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を合わせて、水および食塩水で洗浄し、続いて Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (DCM/MeOH = 10:1)、続いてキラル SFC (中性条件: カラム: DAICEL CHIRAL PAKAD (250 mm * 30 mm, 10 μm); 30% MeOH) により精製して、N - ((2S) - 1, 1-ジシクロプロピル - 3 - ((2-フルオロ - 4 - (3-ヒドロキシ - 1-オキソ - 1 - ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) プロパン - 2-イル) フェニル) アミノ) - 3-オキソプロパン - 2-イル) - 1-イソプロピル - 1H-ピラゾール - 5-カルボキサミド (10.63 mg, 18.05 μmol , 17.59% 収率, 96.4% の純度) をオフホワイト色の固形物として得た。

LCMS [M+H] = 568.3 m/z。

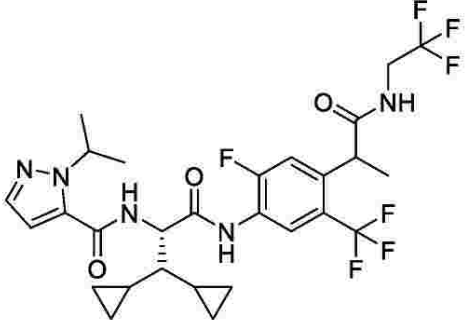
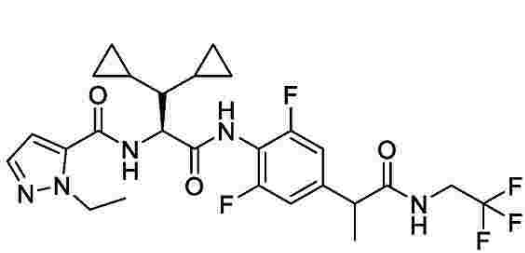
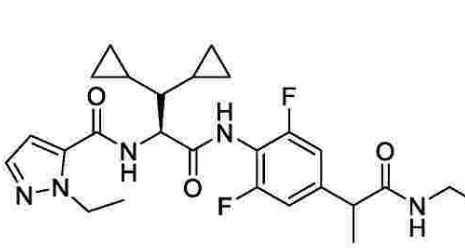
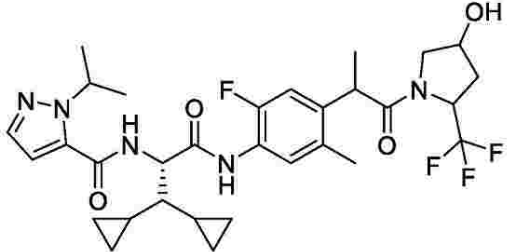
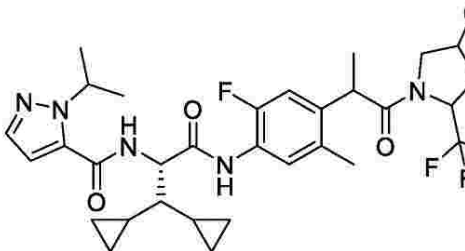
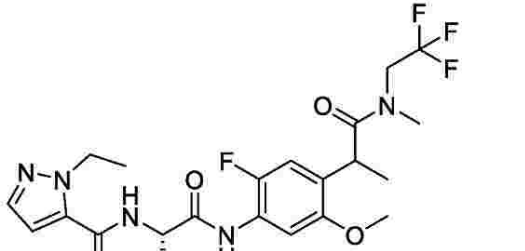
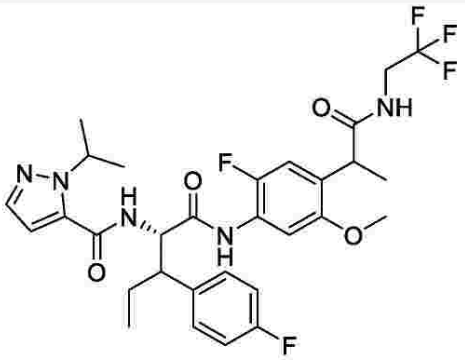
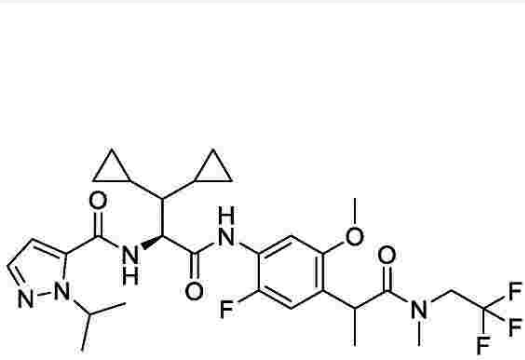
【0528】

実施例 176: 化合物 169 ~ 262 の合成

下記の表 1 に示す化合物は、本明細書に記載される方法と手順と類似する方法と手順で合成した。

表 1: 化合物 169 ~ 262 の化学構造式および分光データ

【表 1 - 1】

 169 [M+H]=620.3 m/z	 170 [M+H]=556.3 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 171 [M+H]=556.3 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 172 [M+H]=622.2 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 173 [M+H]=622.2 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 174 [M+H]=582.4 m/z
 175 [M+H]=624.3 m/z	 176 [M+H]=596.4 m/z

10

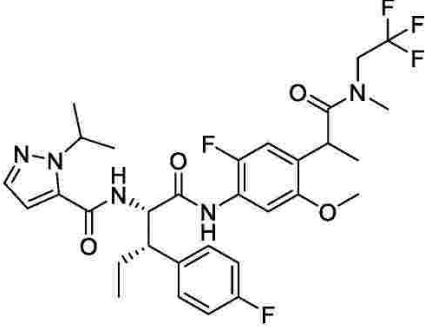
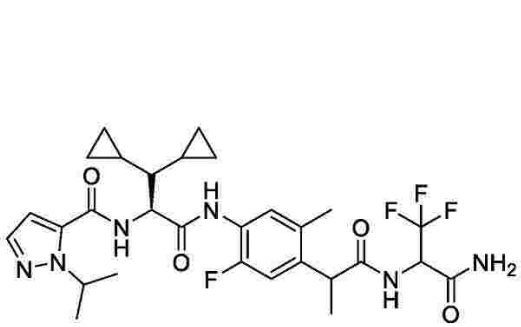
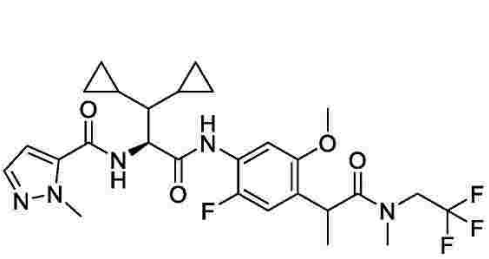
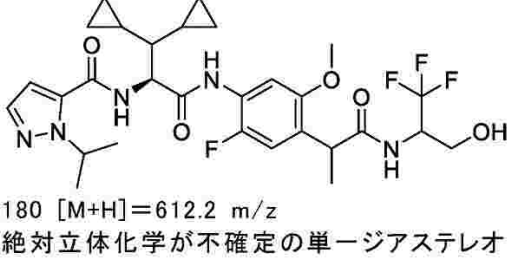
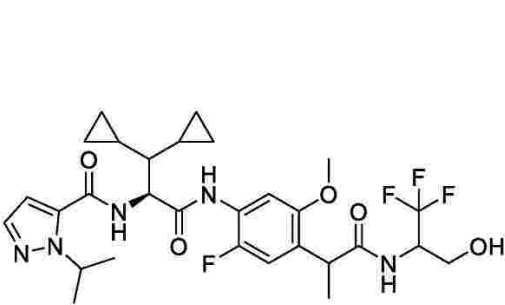
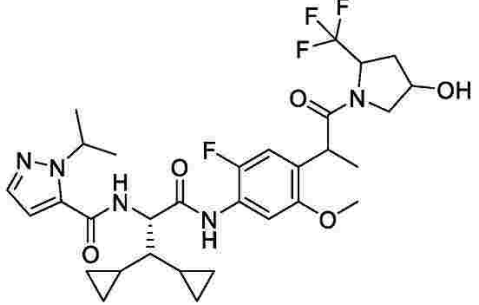
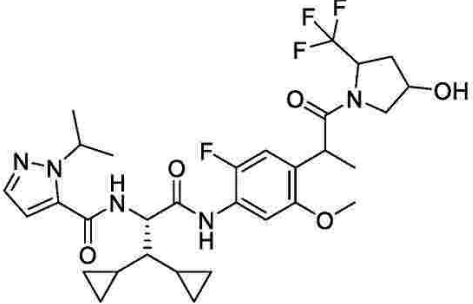
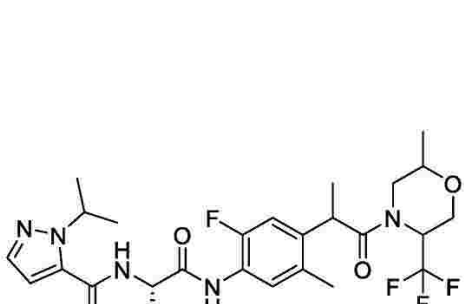
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 177 [M+H]=638.3 m/z	 178 [M+H]=609.4 m/z
 179 [M+H]=568.3 m/z	 180 [M+H]=612.2 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 181 [M+H]=612.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 182 [M+H]=638.5 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 183 [M+H]=638.5 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 184 [M+H]=636.5 m/z

10

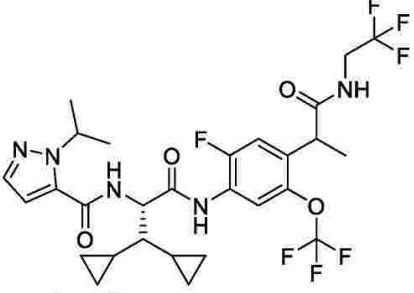
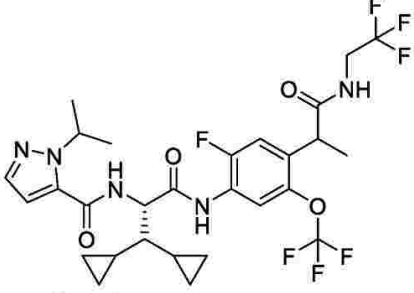
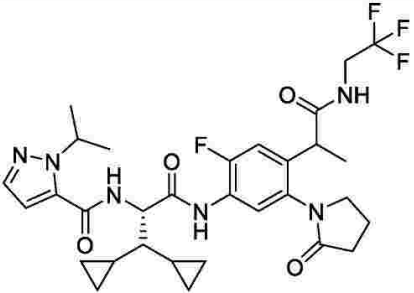
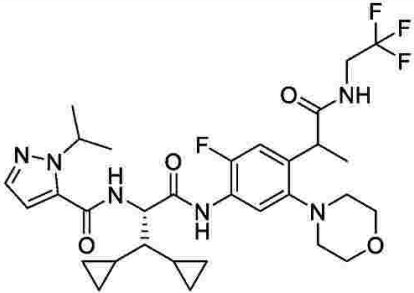
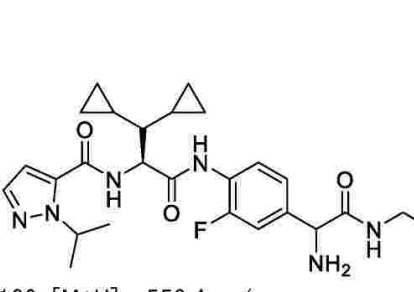
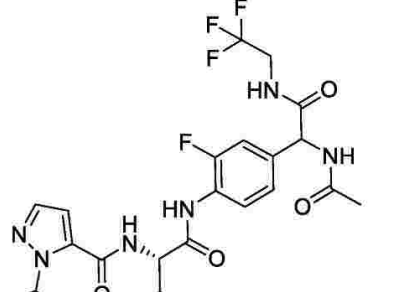
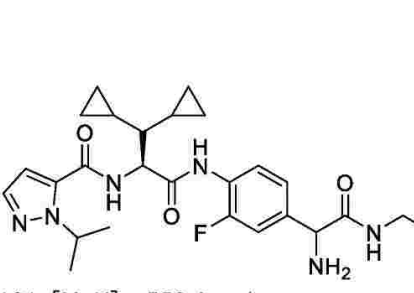
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 185 [M+H]=636.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 186 [M+H]=636.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 187 [M+H]=635.4 m/z	 188 [M+H]=637.4 m/z
 189 [M+H]=553.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 190 [M+H]=595.4 m/z
 191 [M+H]=553.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 192 [M+H]=580.3 m/z

10

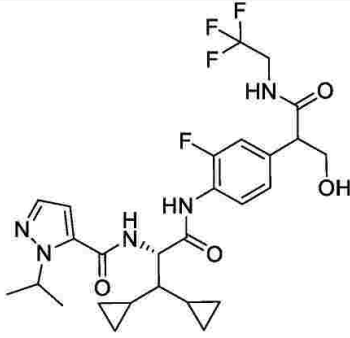
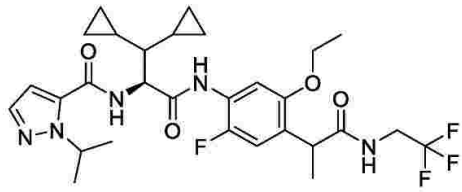
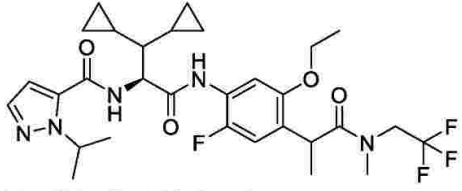
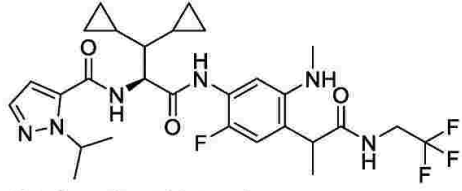
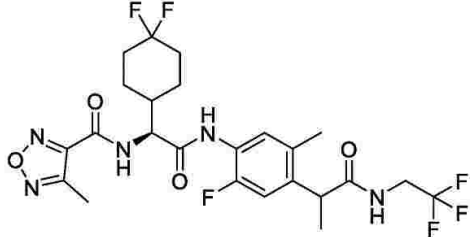
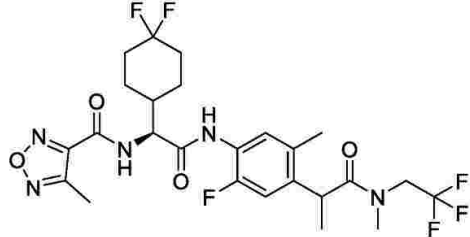
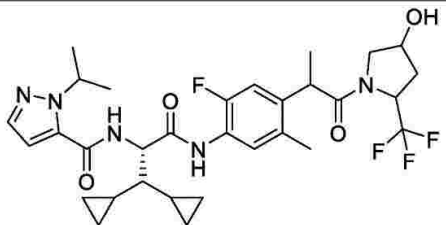
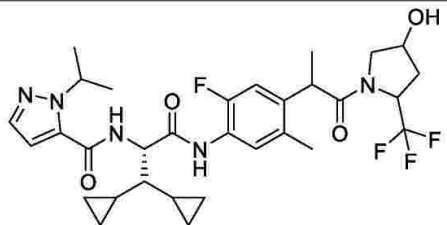
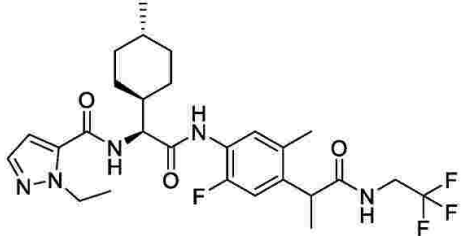
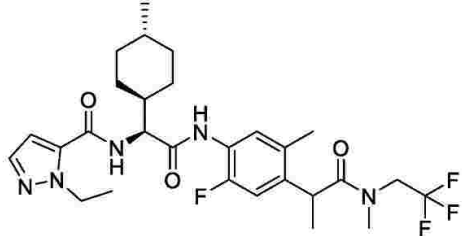
20

30

40

50

【表 1 - 4】

 193 [M+H]=568.3 m/z	 194 [M+H]=596.4 m/z
 195 [M+H]=610.4 m/z	 196 [M+H]=581.5 m/z
 197 [M+H₃O] =581.3 m/z	 198 [M+H]=578.3 m/z
 199 [M+H]=622.2 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 200 [M+H]=622.2 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 201 [M+H]=554.2 m/z	 202 [M+H]=568.2 m/z

10

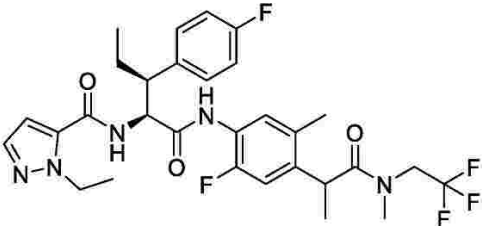
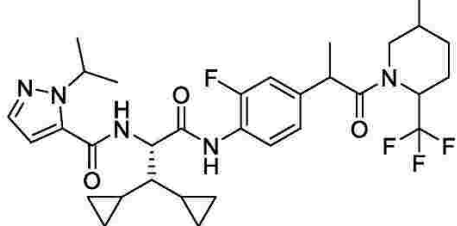
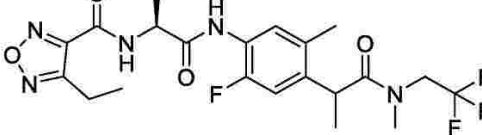
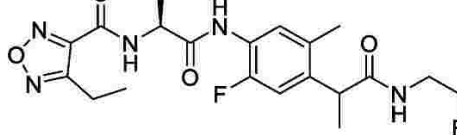
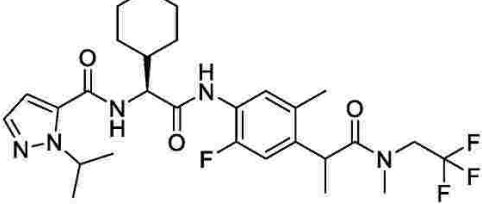
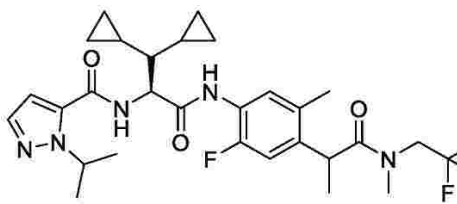
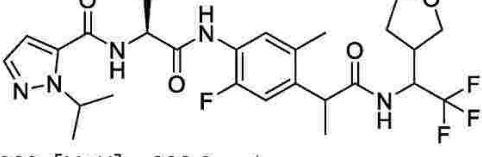
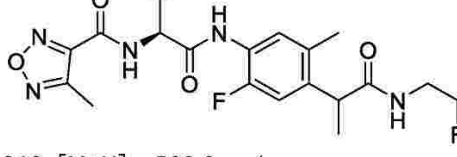
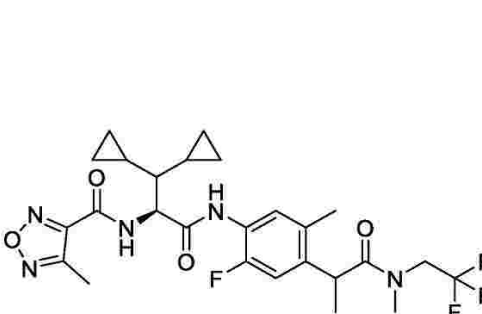
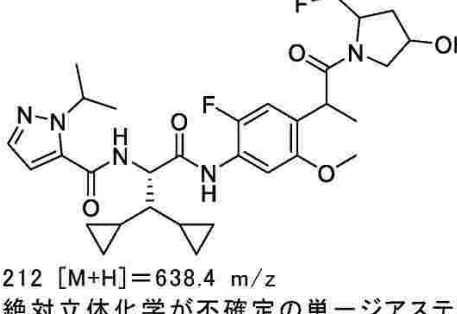
20

30

40

50

【表 1 - 5】

 203 [M+H]=608.2 m/z	 204 [M+H]=631.2 m/z
 205 [M+H]=568.2 m/z	 206 [M+H]=554.1 m/z
 207 [M+H]=604.2 m/z	 208 [M+H]=580.2 m/z
 209 [M+H]=636.2 m/z	 210 [M+H]=539.9 m/z
 211 [M+H]=553.9 m/z	 212 [M+H]=638.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー

10

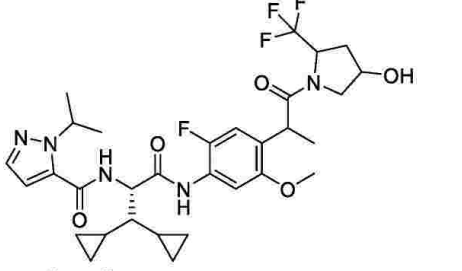
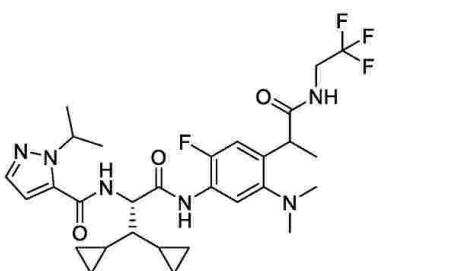
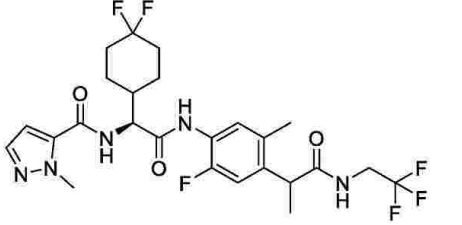
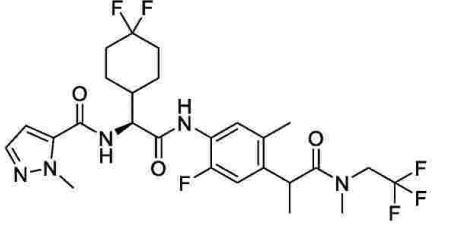
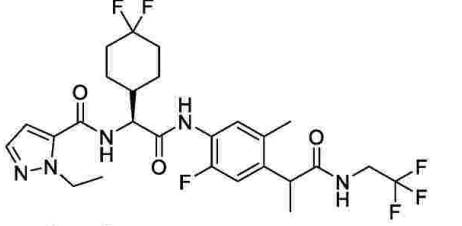
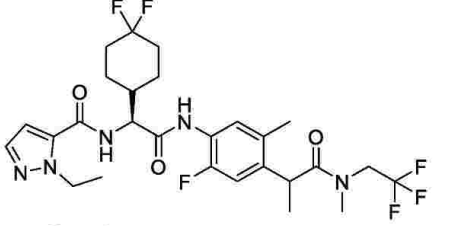
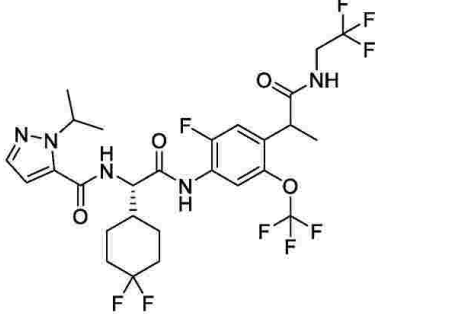
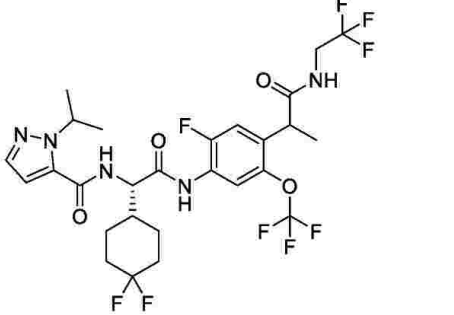
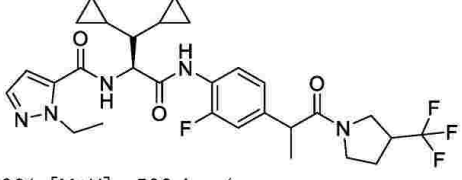
20

30

40

50

【表 1 - 6】

 213 [M+H]=638.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 214 [M+H]=595.3 m/z
 215 [M+H]=562.1 m/z	 216 [M+H]=576.2 m/z
 217 [M+H]=576.1 m/z	 218 [M+H]=590.2 m/z
 219 [M+H]=660.2 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 220 [M+H]=660.3 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 221 [M+H]=592.4 m/z	 222 [M+H]=538.1 m/z

10

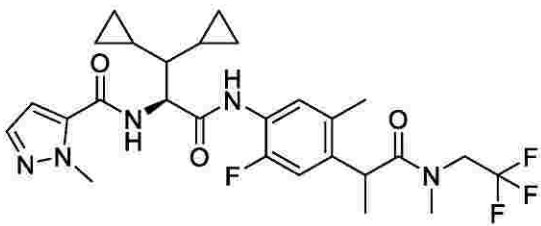
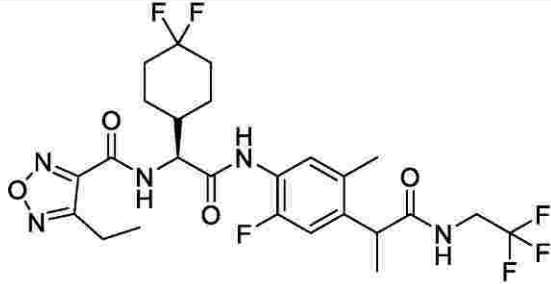
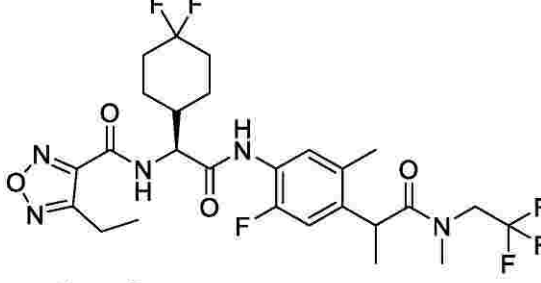
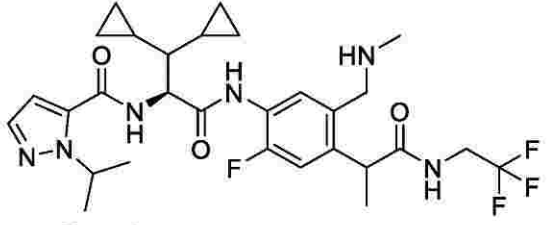
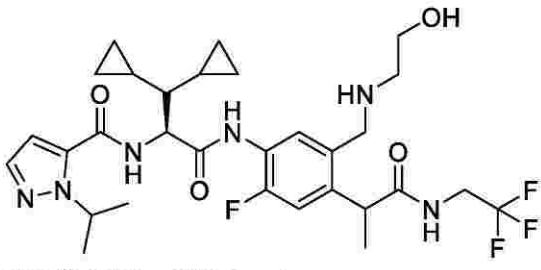
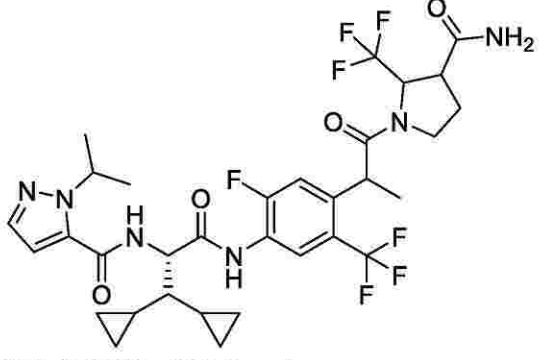
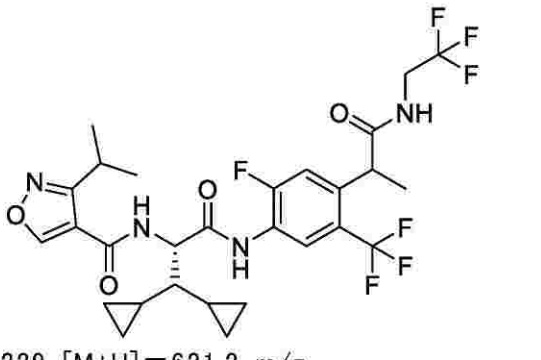
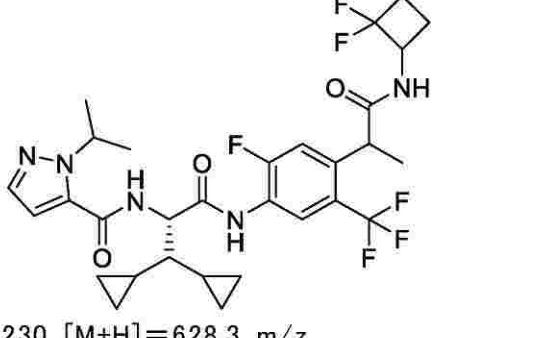
20

30

40

50

【表 1 - 7】

 223 $[M+H]=552.2$ m/z	 224 $[M+H]=578.2$ m/z
 225 $[M+H]=592.2$ m/z	 226 $[M+H]=595.3$ m/
 227 $[M+H]=625.4$ m/z	 228 $[M+H]=703.2$ m/z
 229 $[M+H]=621.2$ m/z	 230 $[M+H]=628.3$ m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー

10

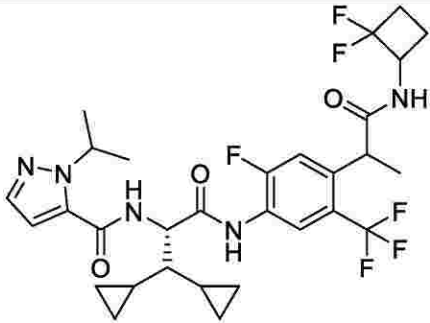
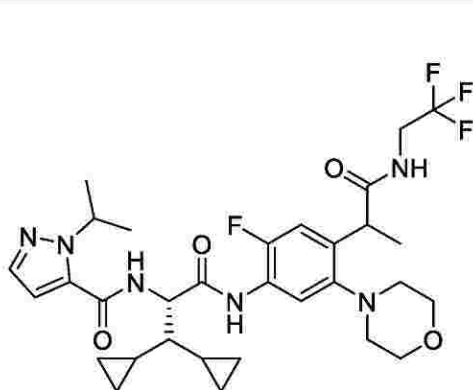
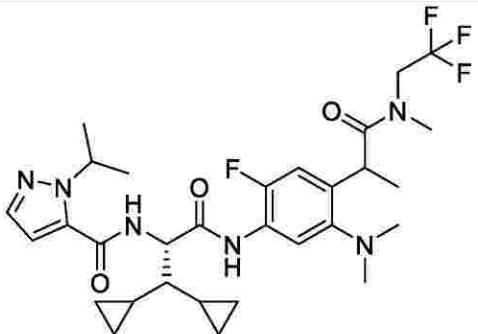
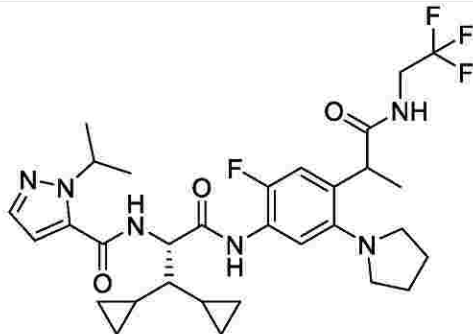
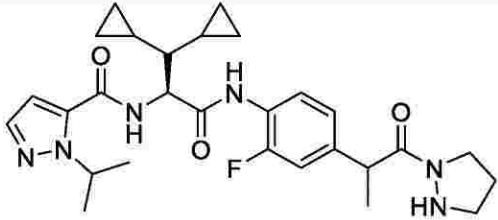
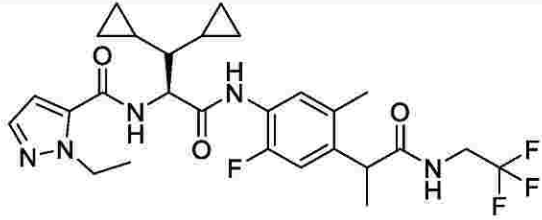
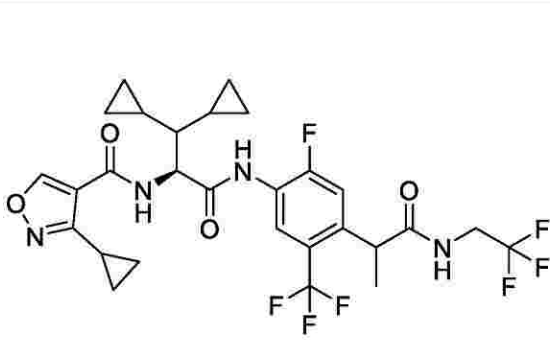
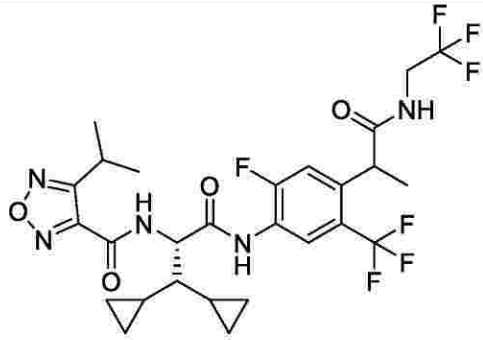
20

30

40

50

【表 1 - 8】

 231 $[M+H]=628.3$ m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 232 $[M+H]=637.4$ m/z
 233 $[M+H]=609.5$ m/z	 234 $[M+H]=635.4$ m/z
 235 $[M+H]=525$ m/z	 236 $[M+H]=552.2$ m/z
 237 $[M+H]=619.3$ m/z	 238 $[M+H]=622.3$ m/z

10

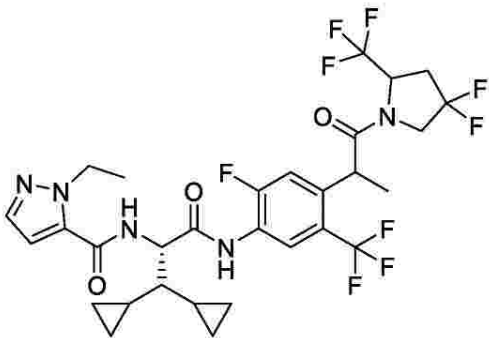
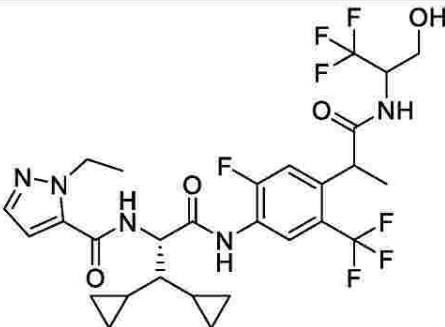
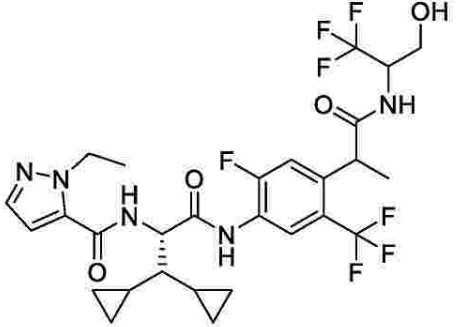
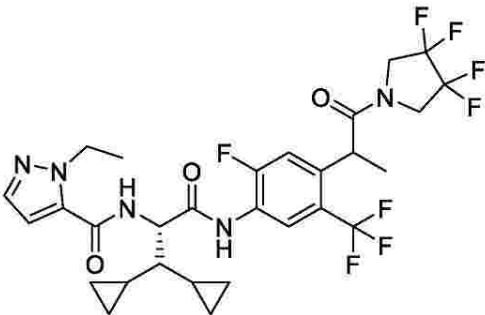
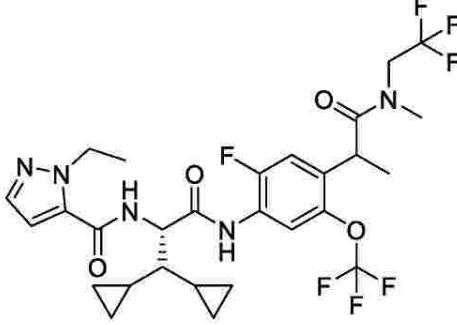
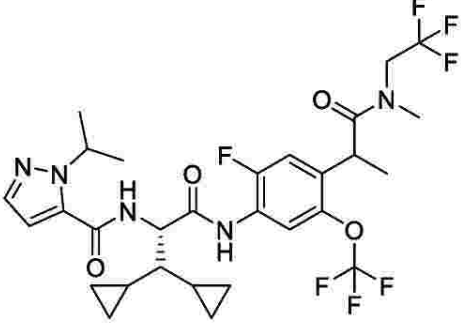
20

30

40

50

【表 1 - 9】

 239 [M+H]=682.3 m/z	 240 [M+H]=636.3 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー
 241 [M+H]=636.3 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 242 [M+H]=650.3 m/z
 243 [M+H]=512.4 m/z	 244 [M+H]=498.4 m/z
 245 [M+H]=636.3 m/z	 246 [M+H]=650.4 m/z

10

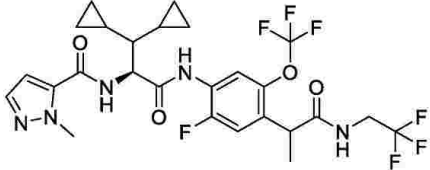
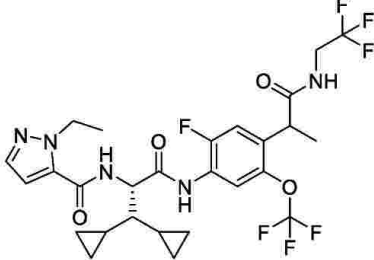
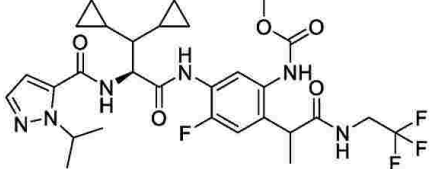
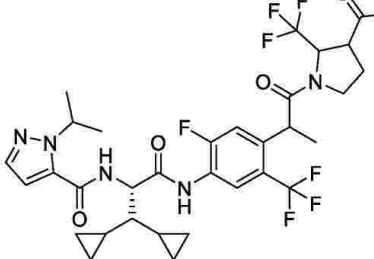
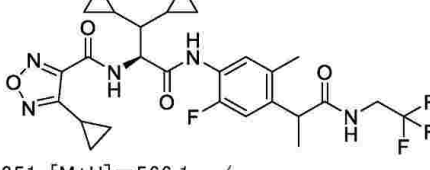
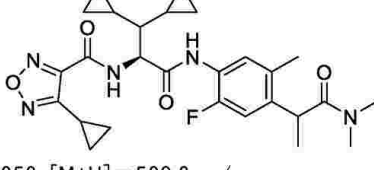
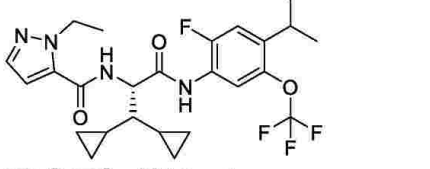
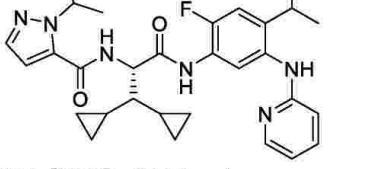
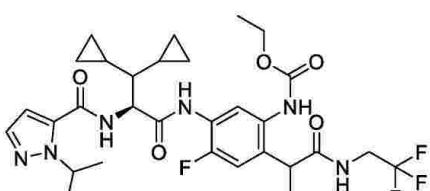
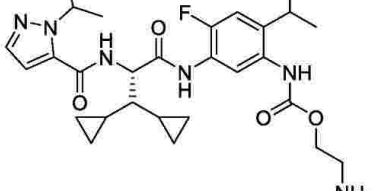
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

 247 [M+H]=608.3 m/z	 248 [M+H]=622.3 m/z
 249 [M+H]=625.4 m/z	 250 [M+H]=703.2 m/z
 251 [M+H]=566.1 m/z	 252 [M+H]=580.2 m/z
 253 [M+H]=636.3 m/z	 254 [M+H]=644.5 m/z
 255 [M+H]=639.4 m/z	 256 [M+H]=654.6 m/z

10

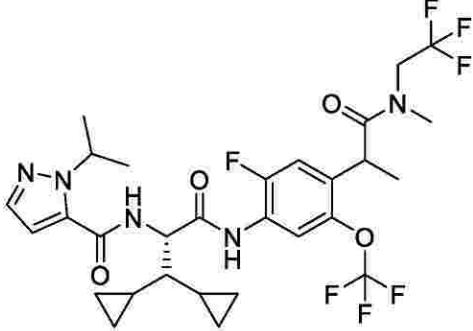
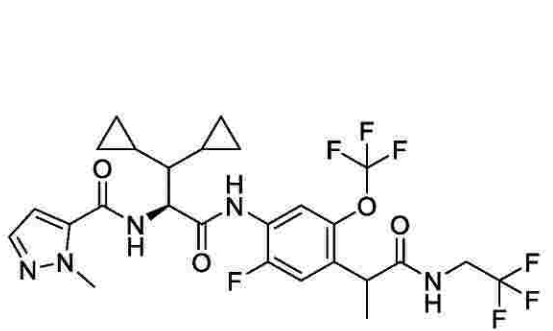
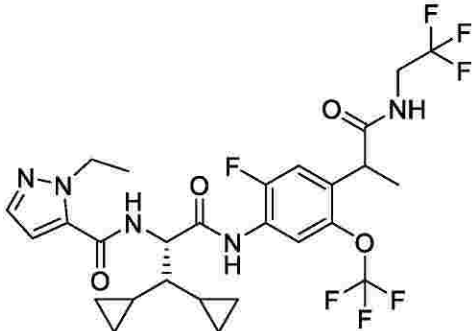
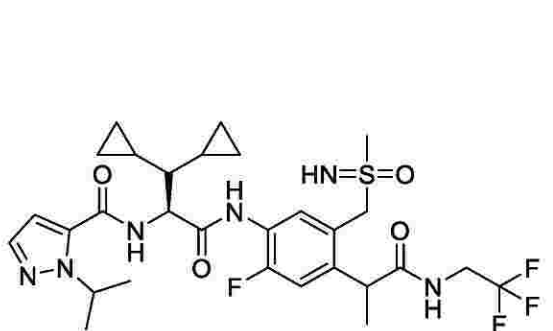
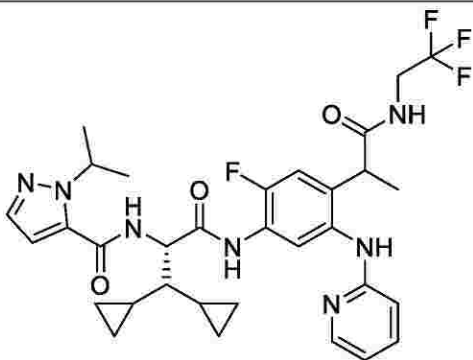
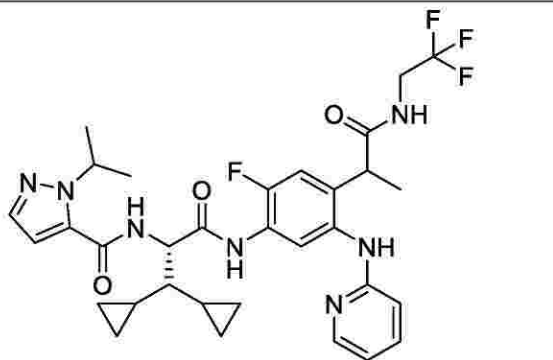
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

 257 [M+H]=650.4 m/z	 258 [M+H]=608.3 m/z
 259 [M+H]=622.3 m/z	 260 [M+H]=643.3 m/z
 261 [M+H]=644.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー	 262 [M+H]=644.4 m/z 絶対立体化学が不確定の単一ジアステレオマー

【0529】

実施例 177: IL-17A/A HEK-Blue 細胞アッセイ

HEK-Blue IL-17A レポーター細胞株 (Fisher #NC1408637) を、細胞に基づく IL-17A/A 阻害アッセイのために使用した。細胞を、製造業者の説明書に従って、アッセイのために増殖させ、調製した。この細胞株は、NFκB プロモーターを活性化し、組み換え分泌型アルカリホスファターゼ (SEAP) 遺伝子タンパク質の発現を駆動する IL-17A/A によって刺激されると、IL-17RA、IL-17RC、および Act1 アダプター分子、これらの組み合わせを発現するように設計された HEK293 細胞から構成される。該細胞からの培地を発色試薬 (Quant i-Blue 基質, Fisher #NC9711613) に加え、A630 で読み取る。

【0530】

化合物を 10 μM、1 μM、または 0.3 μM の最終化合物濃度で DMSO を用いて漸増し、該細胞に加え、直後に IL-17A/A (Genscript #Z03228) を加えた。次いで、前記細胞、化合物、および IL-17A/A を 20 時間インキュベートし、培地を SEAP 分析のために回収した。続いて、生じた阻害曲線を Graphpad Prism 7.0 を用いて分析し、IC₅₀ 値を、4-パラメータ非線形適合を用い

て決定した。DMSOを0.1%の全最終濃度で加えて、バックグラウンドを最適化した。表2には、選択された化合物のIL-17A/A阻害のIC₅₀値；A<100nM；B100-1000nM；およびC>1000nMのIC₅₀値を示す化合物が含まれる。

表2：選択された化合物のIL-17A/A阻害データ

【表2-1】

化合物番号	IL-17A/A阻害
1	B
2	B
3	B
4	A
5	C
6	B
7	B
8	A
9	C
10	B
11	A
12	B
13	B
14	B
15	B
16	C
17	B
18	A
19	B
20	B
21	B
22	B
23	B
24	B
25	B
26	B
27	C
28	B
29	A
30	B
31	C
32	C
33	C
34	B
35	C
36	C
37	C
38	B
39	C
40	B
41	B
42	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

43	C
44	B
45	B
46	C
47	A
48	B
49	B
50	B
51	B
52	C
53	B
54	C
55	B
56	B
57	B
58	B
59	C
60	A
61	A
62	B
63	A
64	B
65	C
66	B
67	A
68	A
69	C
70	B
71	A
72	B
73	C
74	B
75	B
76	A
77	B
78	A
79	B
80	A
81	C
82	A
83	C
84	A
85	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

86	B
87	B
88	B
89	B
90	B
91	C
92	B
93	B
94	B
95	B
96	C
97	C
98	A
99	C
100	C
101	C
102	C
103	A
104	C
105	A
106	C
107	B
108	B
109	B
110	A
111	A
112	B
113	B
114	C
115	B
116	C
117	B
118	C
119	B
120	A
121	C
122	C
123	A
124	A
125	C
126	B
127	A
128	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

129	C
130	C
131	B
132	C
133	C
134	B
135	B
136	C
137	A
138	C
139	B
140	C
141	C
142	A
143	B
144	C
145	C
146	C
147	C
148	C
149	B
150	C
151	B
152	B
153	B
154	B
155	C
156	B
157	B
158	A
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	A
165	B
166	B
167	B
168	B
169	A
170	C
171	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

172	B
173	A
174	A
175	B
176	A
177	B
178	B
179	A
180	A
181	B
182	C
183	C
184	A
185	A
186	B
187	B
188	A
189	C
190	C
191	B
192	A
193	C
194	B
195	A
196	C
197	C
198	B
199	A
200	B
201	C
202	A
203	A
204	B
205	A
206	B
207	A
208	A
209	A
210	B
211	A
212	A
213	B
214	C
215	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

216	B
217	C
218	A
219	B
220	C
221	B
222	C
223	A
224	B
225	B
226	B
227	B
228	B
229	C
230	B
231	B
232	C
233	C
234	C
235	C
236	A
237	C
238	B
239	B
240	A
241	C
242	B
243	B
244	C
245	B
246	C
247	C
248	C
249	B
250	A
251	A
252	A
253	A
254	C
255	C
256	B
257	A
258	A
259	A

10

20

30

40

【表 2 - 7】

260	B
261	C
262	C

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61P29/00	C07D213/56
	C07D401/12	C07D403/06
	C07D231/14	C07D403/12
	C07D261/18	C07D405/12
	C07D271/08	C07D413/12
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/098844 A1 (CHENGDU HITGEN INC) 27 May 2021 (2021-05-27) see 3rd compound; page 168; claim 30 see 16th compound; page 172; claim 30 -----	1
X	WO 2021/055376 A1 (DICE ALPHA INC [US]) 25 March 2021 (2021-03-25)	1, 6, 16-39, 44-51, 54, 55, 66-69
A	claims; examples ----- -/--	2-5, 7-15, 40-43, 52, 53, 56-65
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2022		Date of mailing of the international search report 11/10/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bedel, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/120141 A1 (UCB BIOPHARMA SRL [BE]) 18 June 2020 (2020-06-18) page 79; example 3 page 83; example 19 page 91; example 39 page 46, line 30 - page 47, line 4 -----	1-69
A	WO 2018/229079 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL [BE]) 20 December 2018 (2018-12-20) claims; examples -----	1-69
A	WO 2020/182666 A1 (LEO PHARMA AS [DK]) 17 September 2020 (2020-09-17) claims; examples -----	1-69
A	WO 2020/127685 A1 (LEO PHARMA AS [DK]) 25 June 2020 (2020-06-25) cited in the application claims; examples -----	1-69
X,P	WO 2022/007461 A1 (HITGEN INC [CN]) 13 January 2022 (2022-01-13) page 43; compound 8 claims; examples -----	1-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/036569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021098844 A1	27-05-2021	CN 112824398 A WO 2021098844 A1	21-05-2021 27-05-2021
WO 2021055376 A1	25-03-2021	AU 2020348685 A1 CA 3154608 A1 CN 115103835 A EP 4031534 A1 IL 291345 A KR 20220101075 A US 2021101886 A1 US 2022235038 A1 WO 2021055376 A1	14-04-2022 25-03-2021 23-09-2022 27-07-2022 01-05-2022 19-07-2022 08-04-2021 28-07-2022 25-03-2021
WO 2020120141 A1	18-06-2020	CA 3119002 A1 CN 113260418 A EP 3894003 A1 JP 2022512201 A US 2022073485 A1 WO 2020120141 A1	18-06-2020 13-08-2021 20-10-2021 02-02-2022 10-03-2022 18-06-2020
WO 2018229079 A1	20-12-2018	BR 112019026678 A2 CA 3064156 A1 CN 110769821 A EA 202090019 A1 EP 3638227 A1 JP 2020523418 A US 2020138797 A1 WO 2018229079 A1	30-06-2020 20-12-2018 07-02-2020 20-05-2020 22-04-2020 06-08-2020 07-05-2020 20-12-2018
WO 2020182666 A1	17-09-2020	EP 3935051 A1 US 2022162191 A1 WO 2020182666 A1	12-01-2022 26-05-2022 17-09-2020
WO 2020127685 A1	25-06-2020	AU 2019410261 A1 BR 112021010453 A2 CA 3121719 A1 CN 113164448 A EP 3897623 A1 IL 284071 A JP 2022514079 A KR 20210108416 A SG 11202106444W A TW 202039473 A US 11377425 B1 WO 2020127685 A1	17-06-2021 24-08-2021 25-06-2020 23-07-2021 27-10-2021 31-08-2021 09-02-2022 02-09-2021 29-07-2021 01-11-2020 05-07-2022 25-06-2020
WO 2022007461 A1	13-01-2022	CN 113880766 A WO 2022007461 A1	04-01-2022 13-01-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/553	
C 0 7 D	261/18 (2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	C 0 7 D	261/18	
A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1
		A 6 1 K	31/4985	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ライリー, モーリーン

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・
コート 4 0 0、スウィート 3 0 0

(72)発明者 ファザリー, ポール アール

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・
コート 4 0 0、スウィート 3 0 0

(72)発明者 アキノ, クラウディオ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・
コート 4 0 0、スウィート 3 0 0

(72)発明者 フライドバーグ, マイケル

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・
コート 4 0 0、スウィート 3 0 0

(72)発明者 チャーチ, ティモシー ジェイ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・
コート 4 0 0、スウィート 3 0 0

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC38 BC50 BC67 BC69 BC73 BC75

CB05 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33

ZA89 ZA96 ZB11 ZB15 ZC41