

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-530848

(P2020-530848A)

(43) 公表日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/39 (2006.01)	C O 7 C 311/39	4 C O 3 1
C07D 311/68 (2006.01)	C O 7 D 311/68 C S P	4 C O 3 7
C07D 307/79 (2006.01)	C O 7 D 307/79	4 C O 5 5
C07D 215/46 (2006.01)	C O 7 D 215/46	4 C O 6 2
C07D 333/54 (2006.01)	C O 7 D 333/54	4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 171 頁) 最終頁に続く

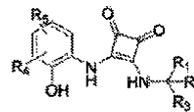
(21) 出願番号	特願2020-508398 (P2020-508398)	(71) 出願人	591018268 アラージェン、インコーポレイテッド ALLERGAN, INCORPORATED
(86) (22) 出願日	平成30年8月13日 (2018. 8. 13)		
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月10日 (2020. 4. 10)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/046532		
(87) 国際公開番号	W02019/036374		アメリカ合衆国92612カリフォルニア 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252 5番
(87) 国際公開日	平成31年2月21日 (2019. 2. 21)		
(31) 優先権主張番号	62/545, 331	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(32) 優先日	平成29年8月14日 (2017. 8. 14)	(74) 代理人	100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100109070 弁理士 須田 洋之
		(74) 代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

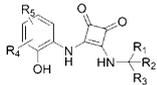
(54) 【発明の名称】 3, 4-二置換3-シクロブテン-1, 2-ジオンおよびその使用

(57) 【要約】

以下の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩が本明細書に記載されている。化合物は炎症性のおよび自己免疫疾患を処置するのに有用である。



(I)



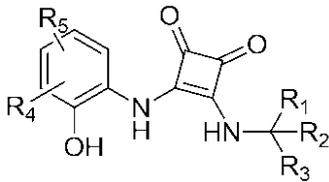
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体を含む、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【化 1】



式 I

[式中、

R₁は、

i) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

ii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

iii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル、

iv) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、

v) トリ-C₁₋₅アルキルシリル、ならびに

vi) OR₆、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、-CO₂R₆、-C(O)NR₆R₇、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、C

10

20

30

40

50

2-5 アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキルから選択され、

R_2 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択されるか、

または R_1 および R_2 はこれらが結合している炭素と一緒にあって、

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6~12員のアリール、

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル、

iii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 CD_3 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、または

iv) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、を形成するが、ただし R_1 および R_2 が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 R_3 は存在しないことを条件とし、

R_3 は、

i) 水素、重水素、 $-CO_2R_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_6$ 、 CD_2CD_3 、ハロ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、スルホネート、ホスホネート、

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、お

10

20

30

40

50

よびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、

10

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4～12員のヘテロシクリル、

20

v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、ならびに

v i) OR_6 、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5～12員のヘテロアリール、4～12員のヘテロシクリル、 $-Si(C_{1-6}アルキル)$ 、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルから選択され、

30

R_4 は、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $-NR_6CO_2R_7$ 、 $-NR_6C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_7SO_2R_6$ 、 $-NR_7SO_2NR_6R_7$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、および $-SO_2R_6$ から選択され、

R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OR_6$ 、ハロ、 $-NR_6R_7$ 、 CN 、 C_{1-6} ハロアルキル、および $-NO_2$ から選択され、

40

R_6 および R_7 は、独立して、

i) 水素、

i i) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、アラルキル、 CD_3 、

i i i) C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、

i v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、

v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、

v i) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロ

50

アリール、および

v i i) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリル

から選択されるか、

またはR₆およびR₇は、これらが結合している窒素と一緒にあって、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルを形成し、

Wは、C₁₋₆アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、ハロ、C₁₋₆アルコキシ、およびヒドロキシルから選択されるが、

ただし、

a) R₁が、上に記載されているように置換されていてもよい6 ~ 12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリールである場合、R₃は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではなく、R₃が上に記載されているように置換されていてもよい6 ~ 12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリールである場合、R₁は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではない、

b) R₁、R₂、またはR₃のいずれかがC₁₋₅アルキルまたはC₁₋₁₀アルキルであり、R₄が-SO₂NR₆R₇である場合、R₅は水素ではない、

c) R₁またはR₃のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルである場合、R₂はC₁₋₁₀アルキルではない、

d) R₁またはR₃のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリールであり、R₄が-SO₂NR₆R₇である場合、-SO₂NR₆R₇におけるR₆とR₇のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリールでもない、

e) R₁およびR₂が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい6 ~ 12員のアリールを形成し、R₄が-SO₂NR₆R₇である場合、R₅はC₁₋₆アルキルでも、またはCNでもなく、-SO₂NR₆R₇におけるR₆とR₇の両方がC₁₋₆アルキルである、ならびに

f) R₁およびR₂が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルを形成する場合、R₃は水素ではない

ことを条件とする]

【請求項2】

R₁が、

i) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O-(スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6 ~ 12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3 ~ 11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6 ~ 12員のアリール、

ii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O-(スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6 ~ 12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3 ~ 11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3 ~ 11員のシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル、

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、

v) トリ- C_{1-5} アルキルシリル、ならびに

v i) OR_6 、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル

から選択され、

R_2 が、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択され、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項1で定義された通りであるが、ただし、

a) R_1 が上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールである場合、 R_3 は上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではなく、 R_3 が上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールである場合、 R_1 は上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではない、

b) R_1 、 R_2 、または R_3 のいずれかが C_{1-5} アルキルまたは C_{1-10} アルキルであり、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は水素ではない、

c) R_1 または R_3 のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルである場合、 R_2 は C_{1-10} アルキルではない、

d) R_1 または R_3 のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールであり、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールでもない

ことを条件とする、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

R_1 が、 OR_6 、ハロ、 $-CO_2R_6$ 、および3~11員のシクロアルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されている C_{1-10} アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項2で定義された通りである、請求項2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

R_2 が水素であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 、およびWが請求項2で定義された

10

20

30

40

50

通りである、請求項 2 または 3 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R_3 が 6 ~ 12 員のアリーールまたは C_{1-5} アルキルであり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 2 ~ 4 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

R_6 が水素または C_{1-6} アルキルである、請求項 2 ~ 5 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R_6 が水素である、請求項 6 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 8】

R_1 が C_{1-10} アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

R_2 が水素であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 8 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

R_3 が 6 ~ 12 員のアリーールである、請求項 8 または 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 11】

R_3 が少なくとも 1 つの C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリーールである、請求項 8 または 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

R_3 が $-C(O)NR_6R_7$ であり、 R_6 および R_7 が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、および 3 ~ 11 員のシクロアルキルから選択される、請求項 8 または 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

R_2 が C_{1-5} アルキルであり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 8 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 14】

R_3 が水素であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 8 または 13 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

R_3 が C_{1-5} アルキルであり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 8 または 13 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

R_3 が 6 ~ 12 員のアリーールであり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 2 で定義された通りである、請求項 8 または 13 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 17】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に、
 i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリーール、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のシクロアルキル、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリーール、およ

50

びWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6～12員のアリール、

i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから

選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから

選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 CD_3 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート

、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから

選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、または

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから

選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから

選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4～12員のヘテロシクリルを形成するが、

ただし、 R_1 および R_2 が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 R_3 は存在しないことを条件とし、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWは請求項1で定義された通りであるが、

ただし、

a) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールを形成し、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は C_{1-6} アルキルでも、またはCNでもなく、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 の両方が C_{1-6} アルキルである、ならびに

b) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する場合、 R_3 は水素ではない

ことを条件とする、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項18】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項17で定義された通りである、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項19】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項17で定義された通りである、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項18】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項17で定義された通りである、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項19】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項17で定義された通りである、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項19】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項17で定義された通りである、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項19】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが請求項17で定義された通りである、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒にあって、 C_{1-6} アルキルから選択される少なくとも 1 つの基を任意に有する 3 ~ 11 員のシクロアルキルを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 17 で定義された通りである、請求項 17 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 21】

R_3 が水素であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 17 で定義された通りである、請求項 17 ~ 20 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 22】

R_3 が、

i) OR_6 、 C_{2-5} アルケニル、および 6 ~ 12 員のアリールから選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル、

ii) 5 ~ 12 員のヘテロアリール、

iii) C_{1-6} アルキルおよびハロから選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリール、

iv) 3 ~ 11 員のシクロアルキル、

v) C_{2-5} アルキニル、

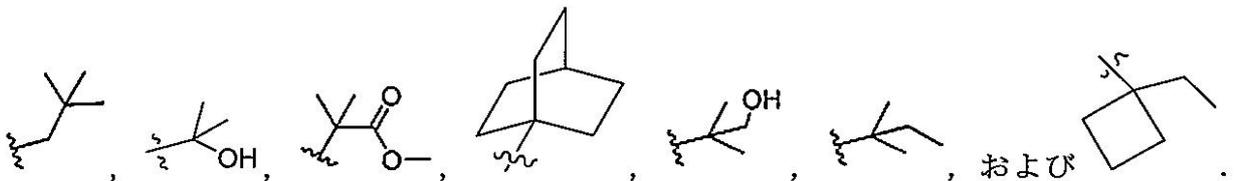
から選択され、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が請求項 17 で定義された通りである、請求項 17 ~ 20 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 23】

R_1 が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、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、

【化 2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 24】

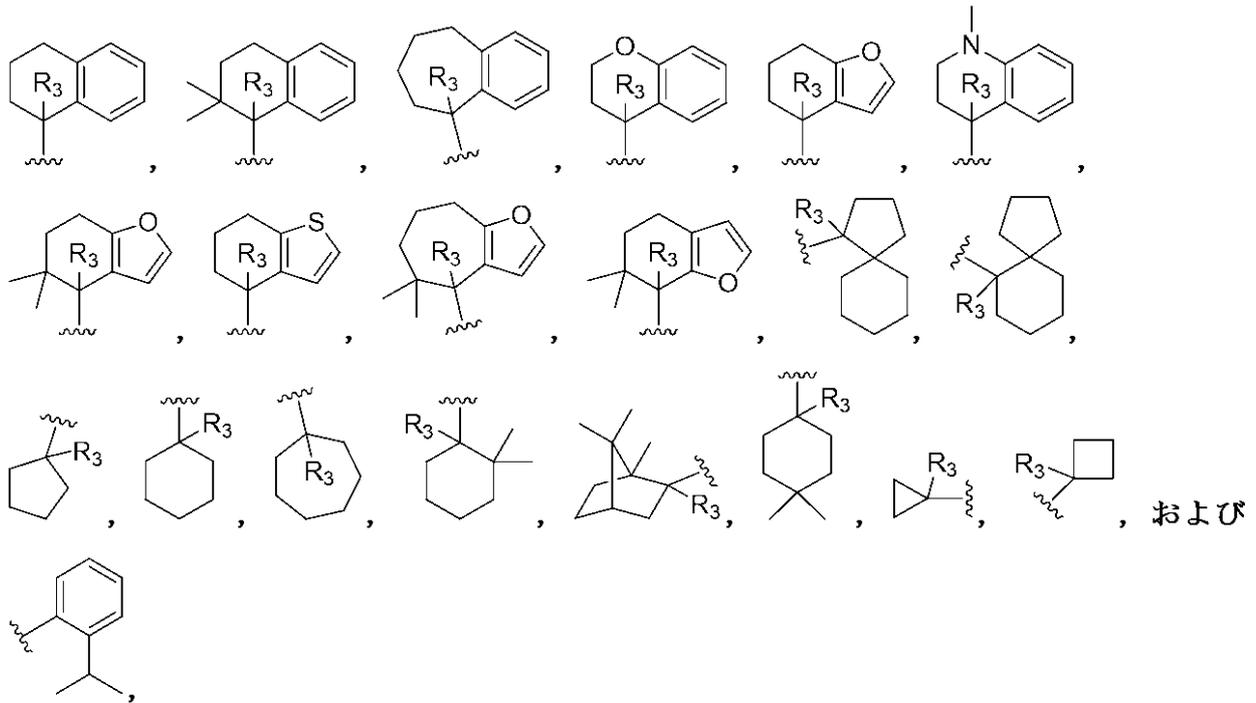
R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒にあって、

10

20

30

【化3】



10

20

から選択される環を形成し、

【化4】

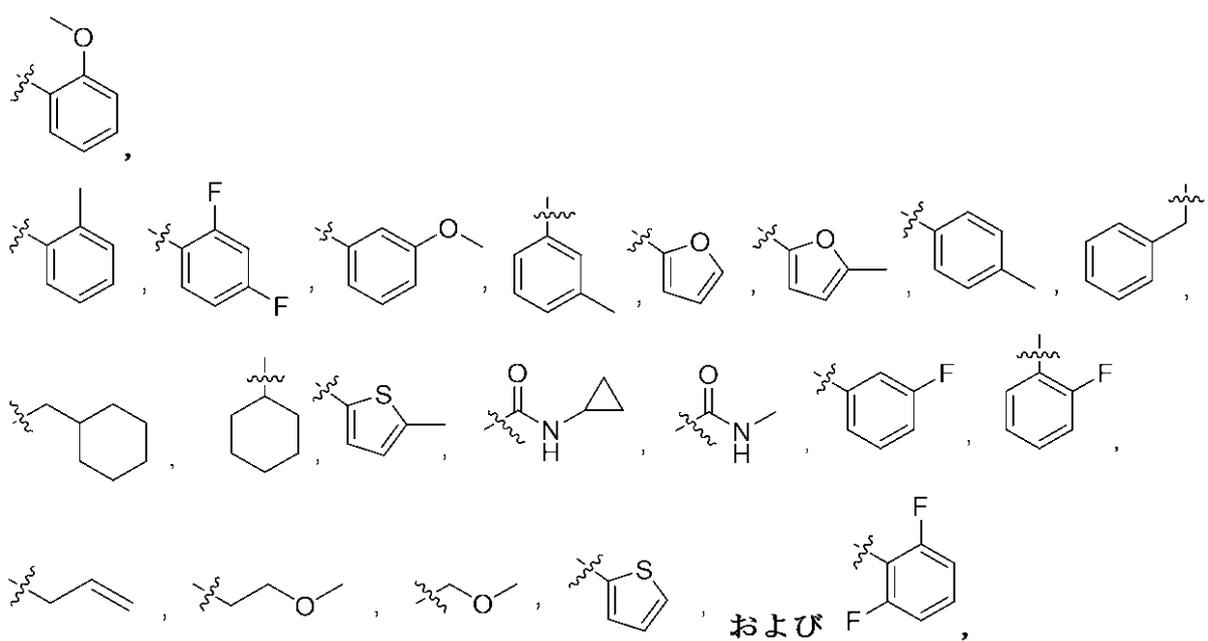
はNHへの結合点を示し、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびWが請求項1で定義された通りである、請求項1または請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項25】

R₃が、水素、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、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、エチニル(ethynyl)、フェニル、

30

【化5】



40

から選択され、R₄、R₅、R₆、R₇、およびWが請求項1で定義された通りである、請求

50

項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 6】

R_4 が $-C(O)NR_6R_7$ または $-SO_2NR_6R_7$ である、請求項 1 ~ 2 5 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 7】

R_6 および R_7 が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、アラルキルから選択されるか、または R_6 および R_7 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成する、請求項 2 6 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 8】

R_6 および R_7 が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、またはアラルキルから選択される、請求項 2 7 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 9】

R_6 と R_7 の両方とも C_{1-6} アルキルである、請求項 2 7 または 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 0】

R_6 が C_{1-6} アルキルであり、 R_7 が C_{1-6} ヒドロキシアルキルである、請求項 2 7 または 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 1】

R_6 が C_{1-6} アルキルであり、 R_7 がアラルキルである、請求項 2 7 または 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 2】

R_6 および R_7 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成する、請求項 2 7 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 3】

R_4 が $-C(O)NR_6R_7$ である、請求項 2 6 ~ 3 2 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 4】

R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である、請求項 2 6 ~ 3 2 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

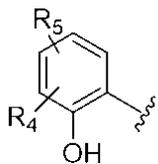
【請求項 3 5】

R_4 がハロゲンである、請求項 2 6 ~ 3 2 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 6】

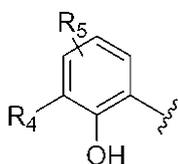
部分：

【化 6】



が、形態：

【化 7】



を有する、請求項 1 ~ 3 5 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容される

10

20

30

40

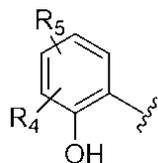
50

その塩。

【請求項 37】

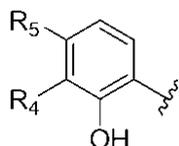
部分：

【化 8】



が、形態：

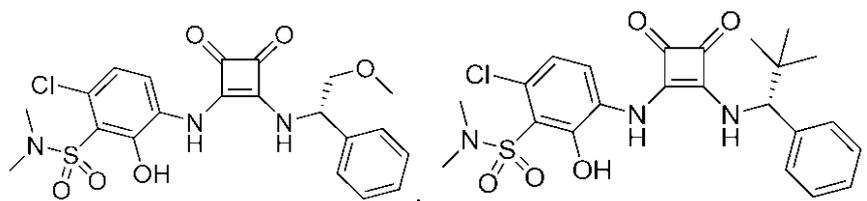
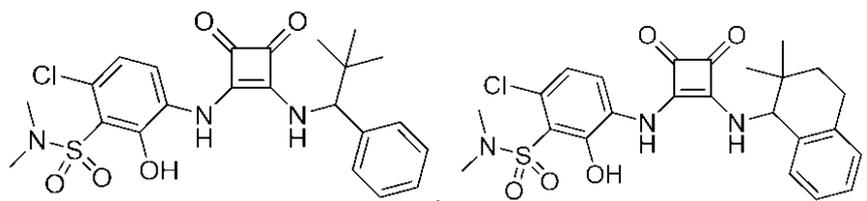
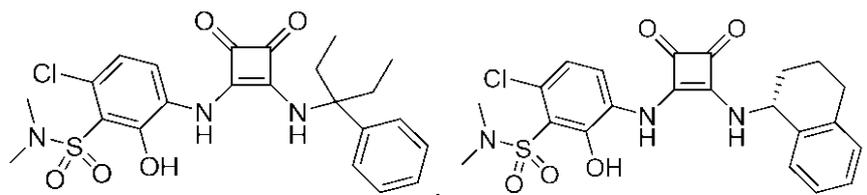
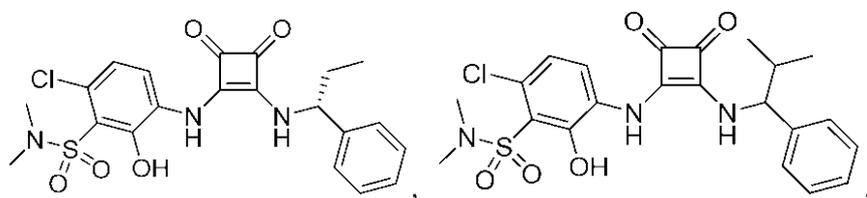
【化 9】



を有する、請求項 1 ~ 35 までのいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 38】

【化 10】

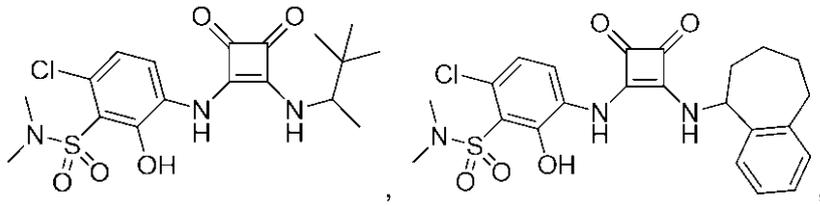
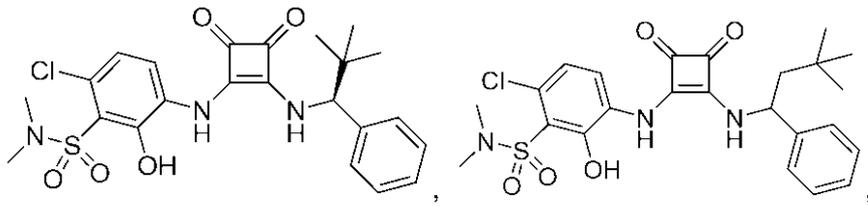


10

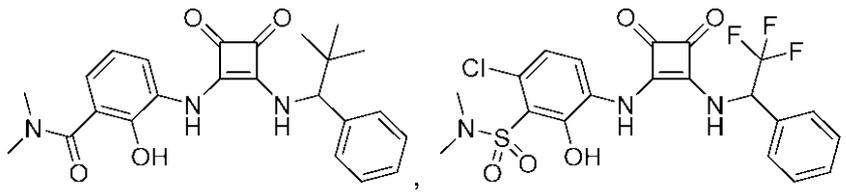
20

30

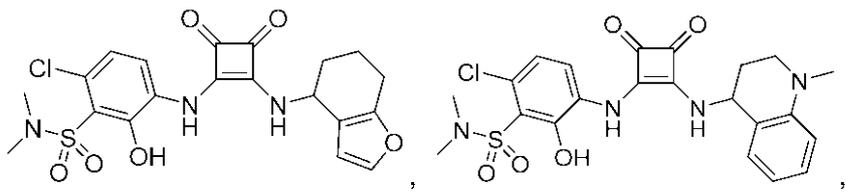
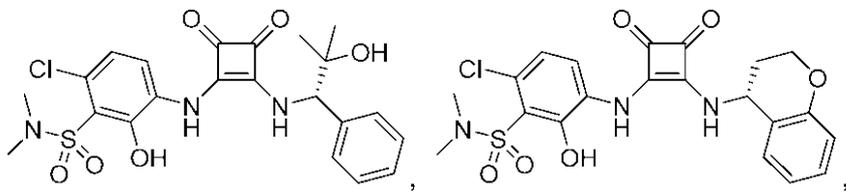
40



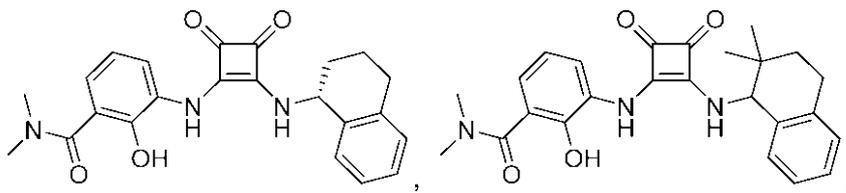
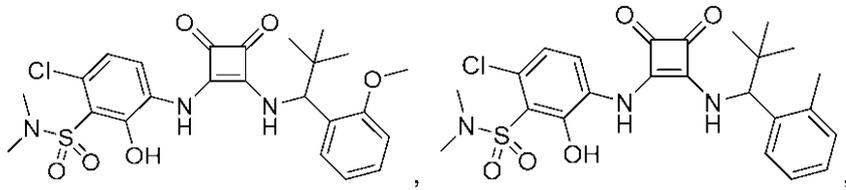
10



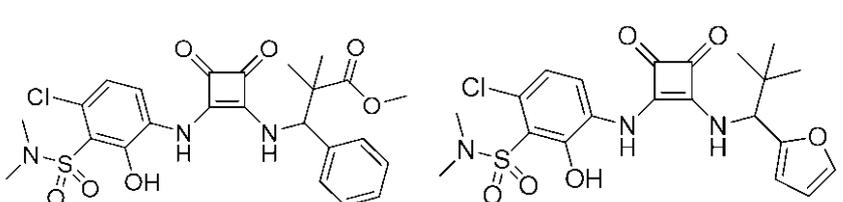
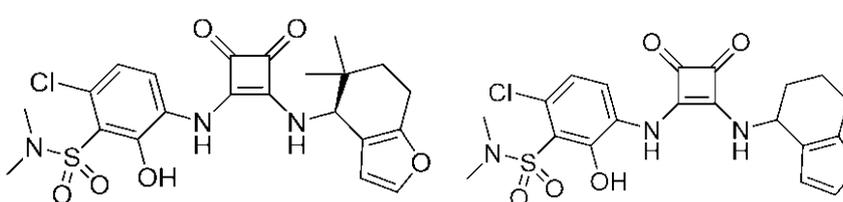
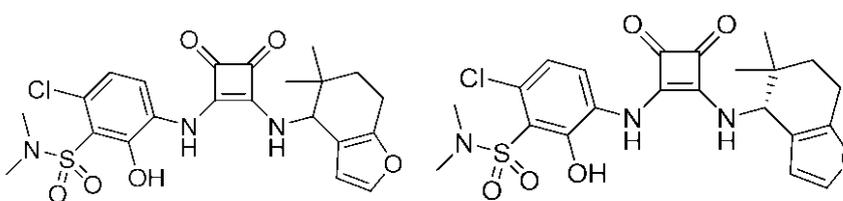
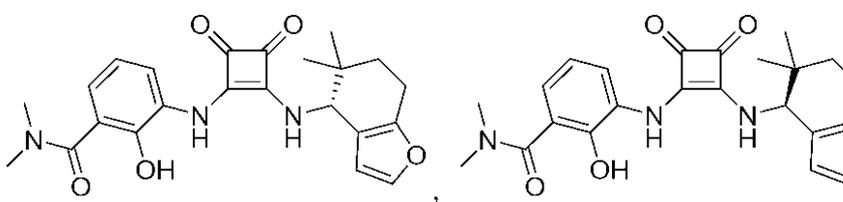
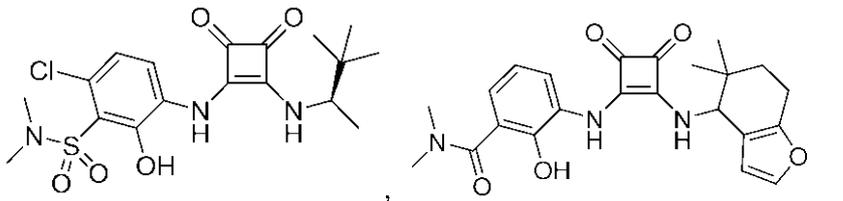
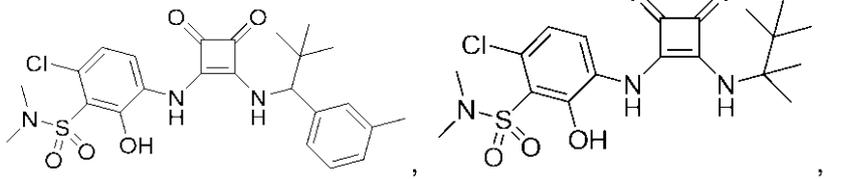
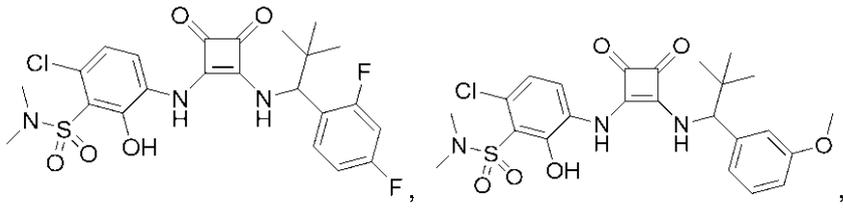
20



30



40

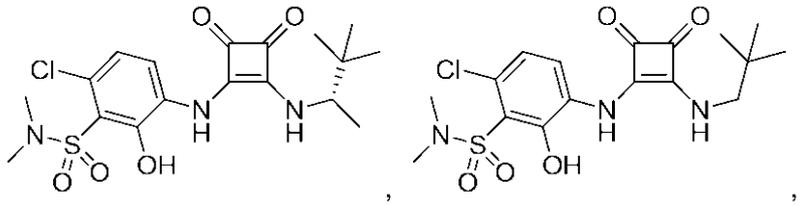
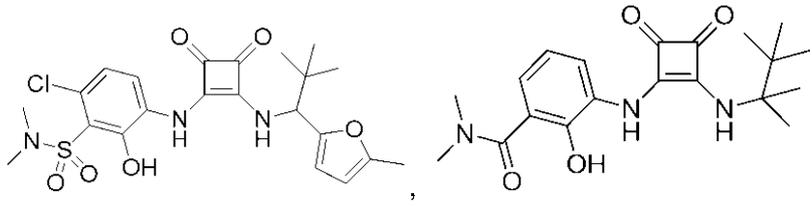


10

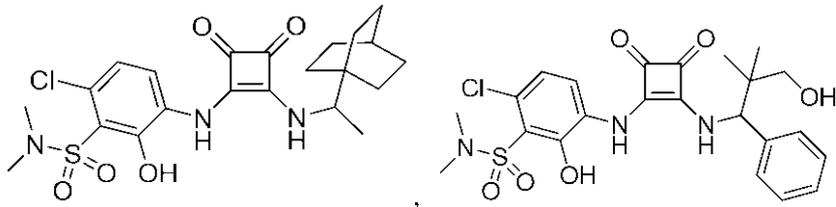
20

30

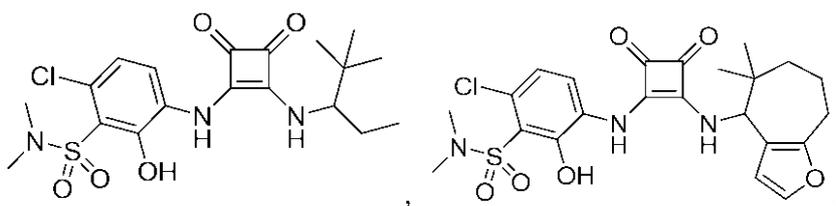
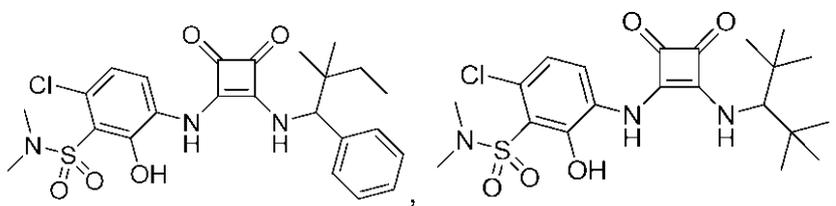
40



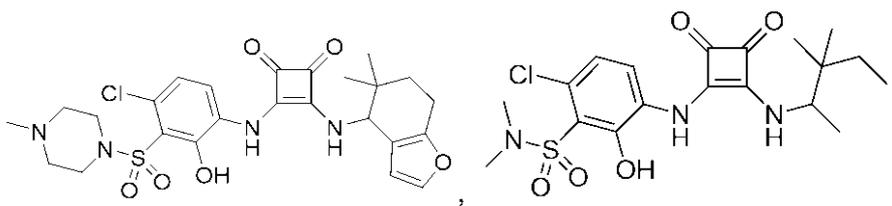
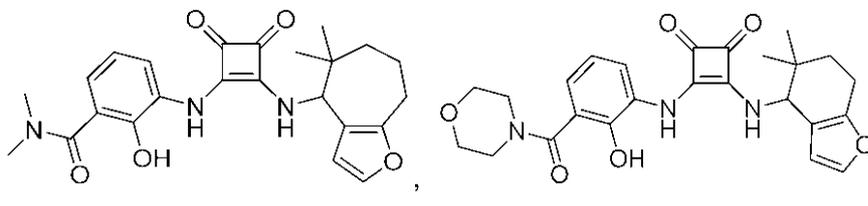
10



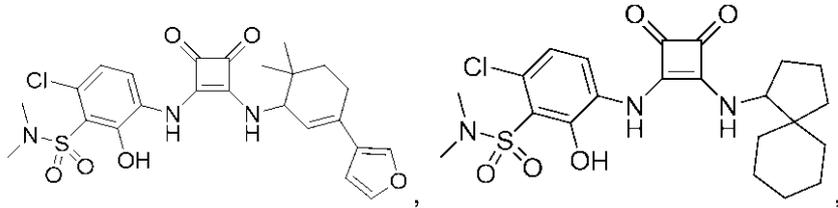
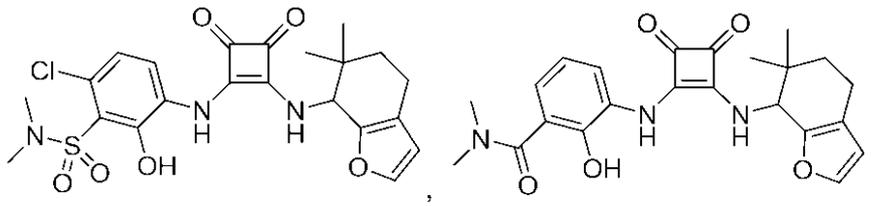
20



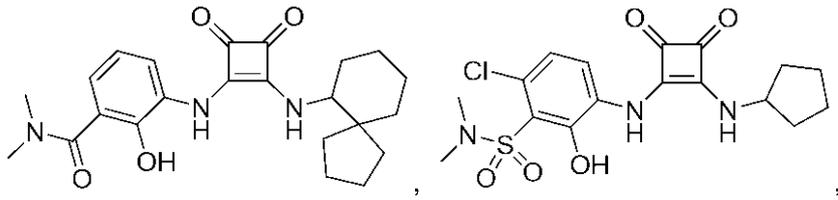
30



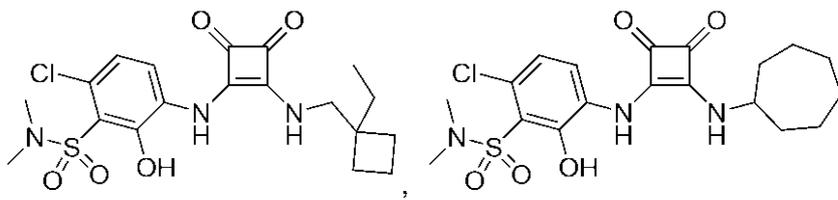
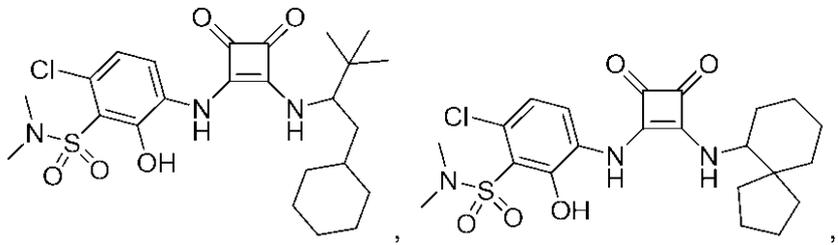
40



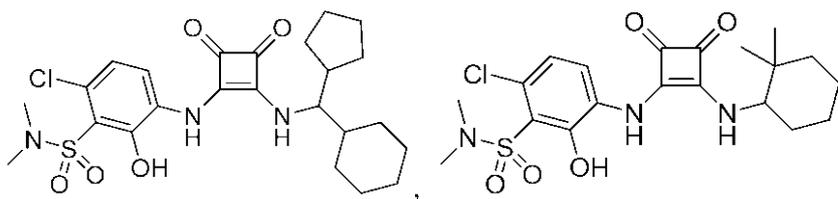
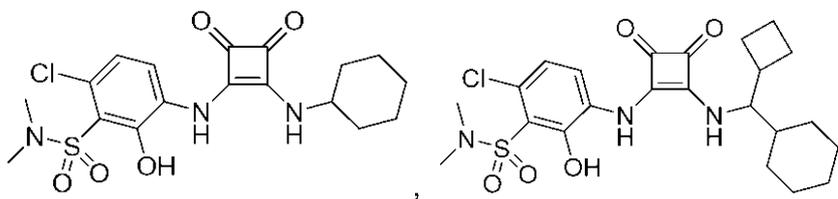
10



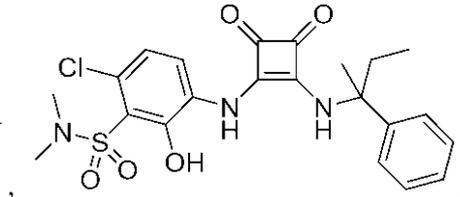
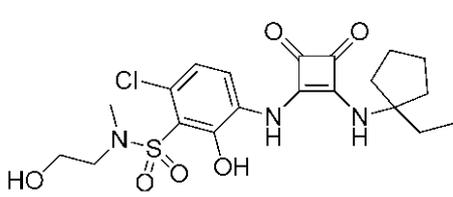
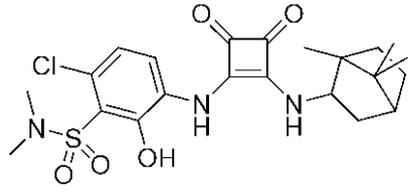
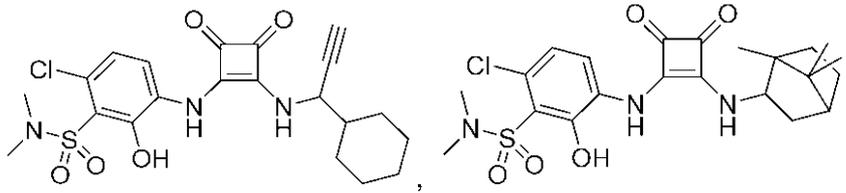
20



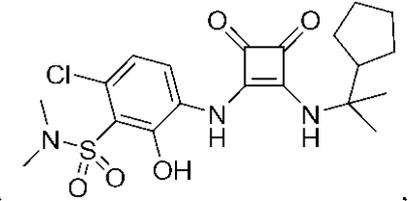
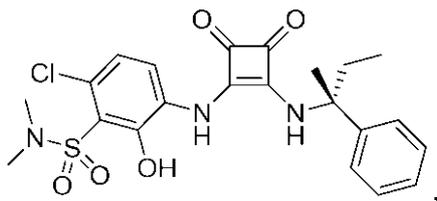
30



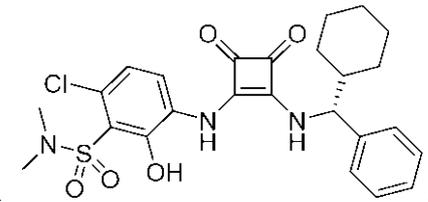
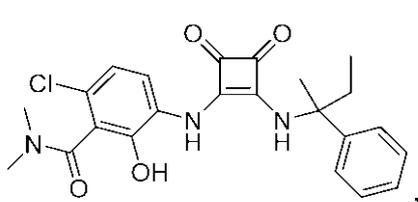
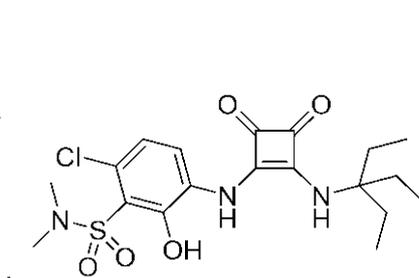
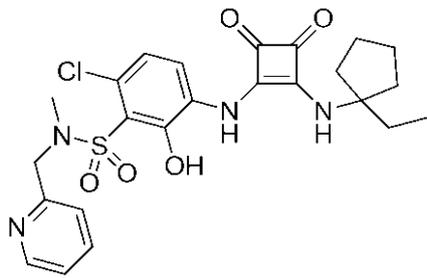
40



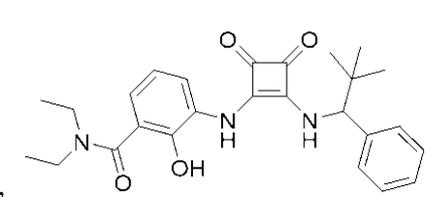
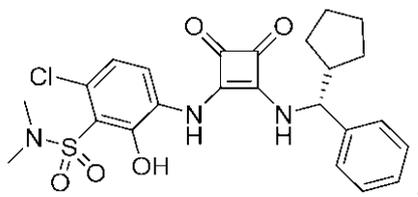
10



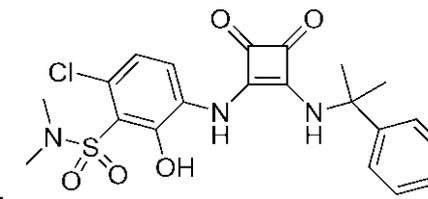
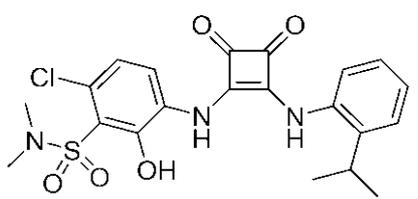
20

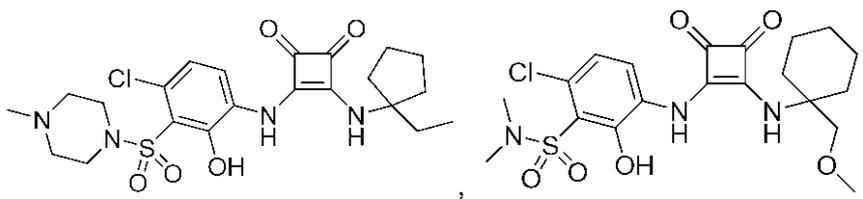
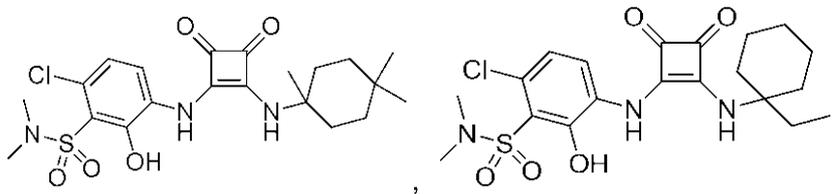
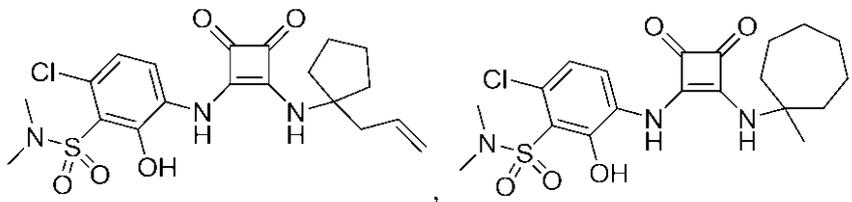
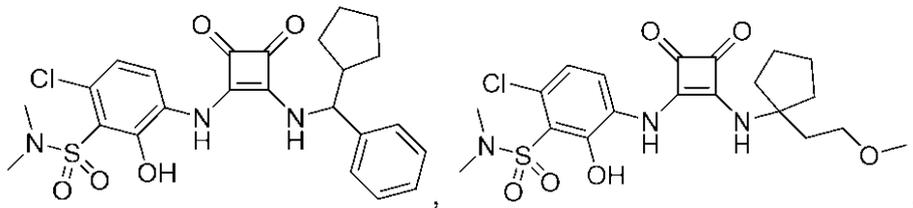
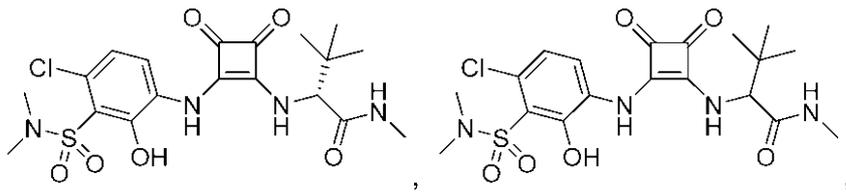
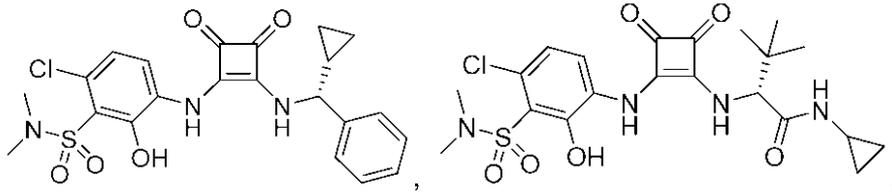
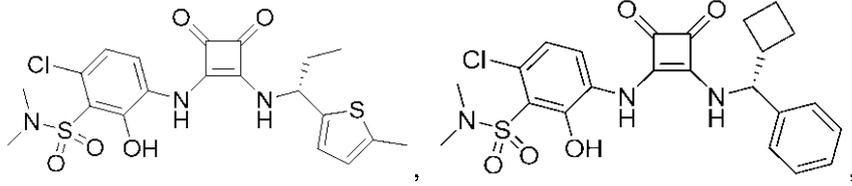


30



40



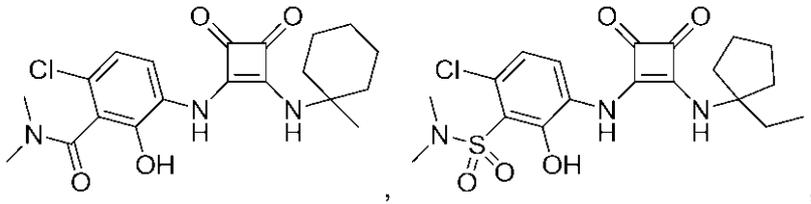
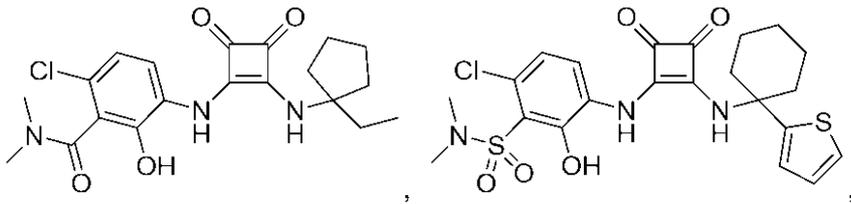


10

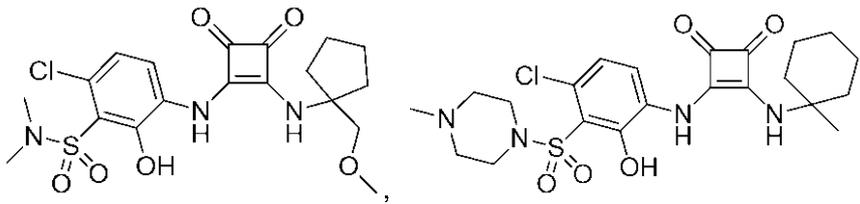
20

30

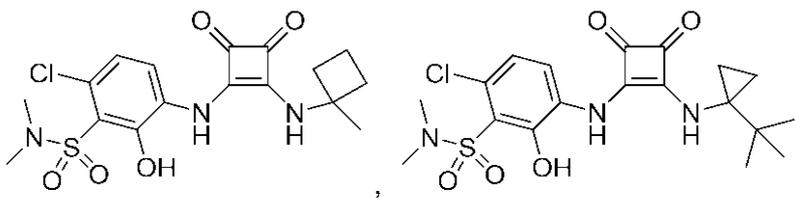
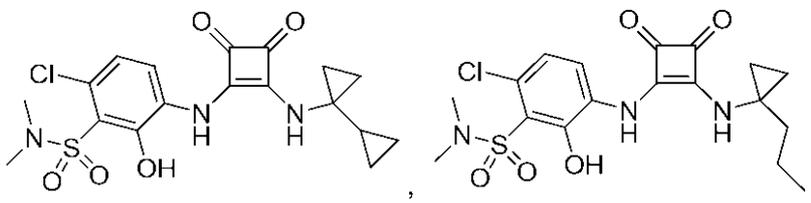
40



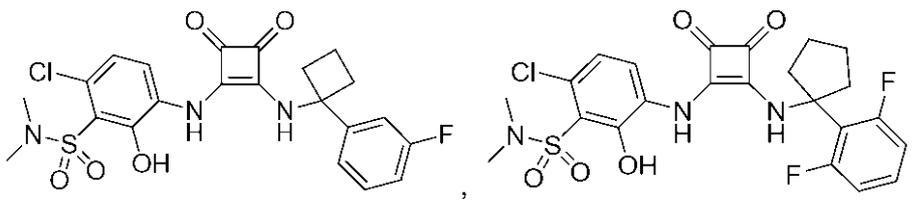
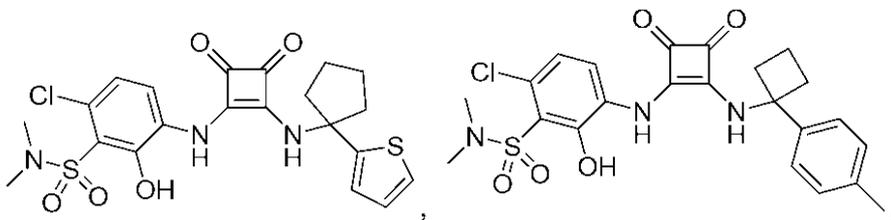
10



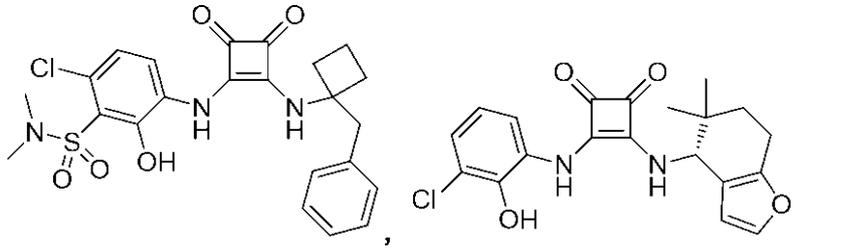
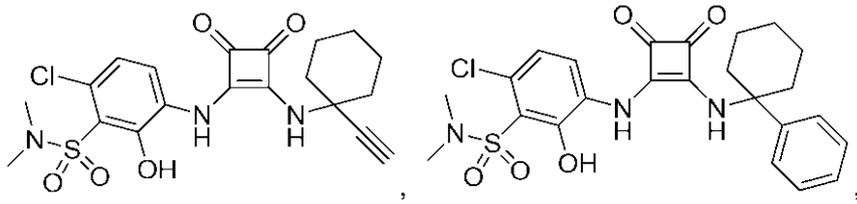
20



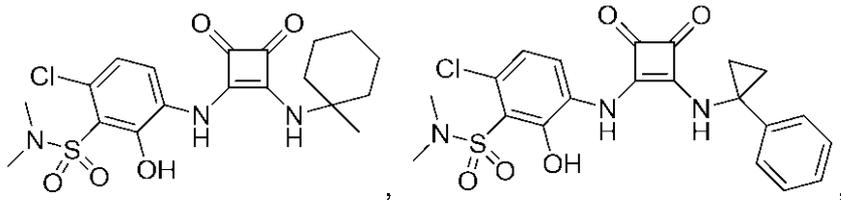
30



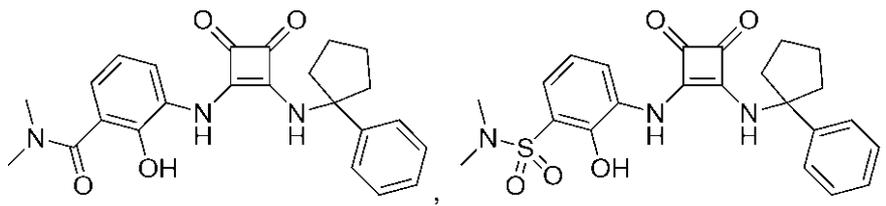
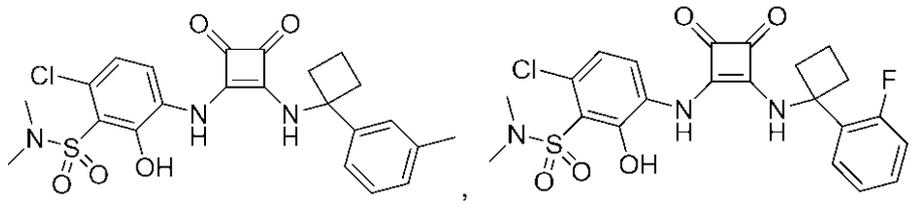
40



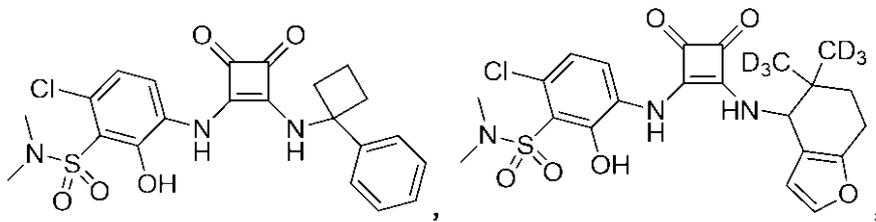
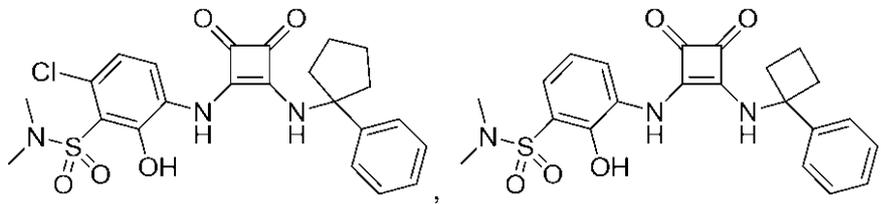
10



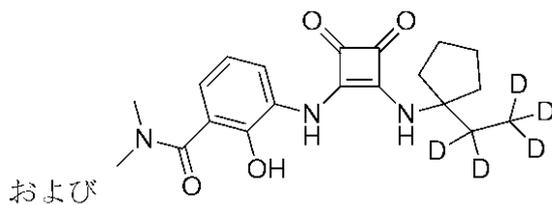
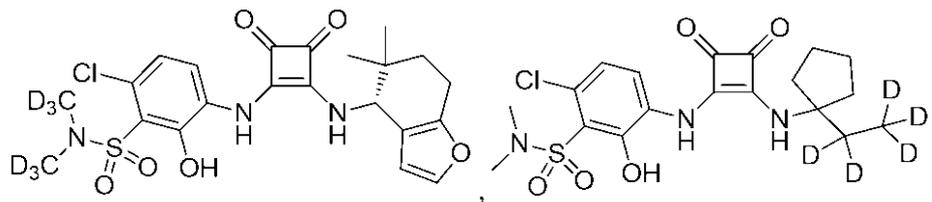
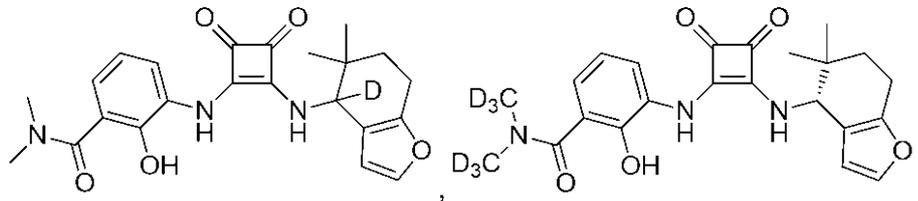
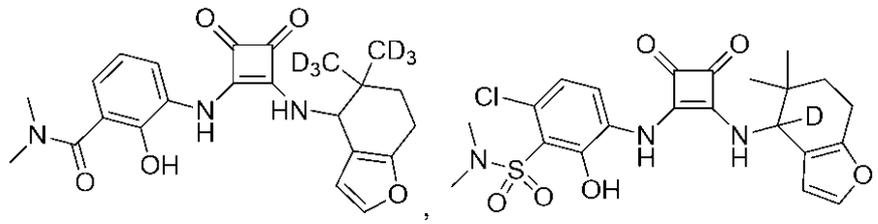
20



30



40



10

20

30

40

50

または薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 38 までのいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 40】

それを必要とする哺乳動物において炎症性または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 38 までのいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 41】

炎症性または自己免疫疾患が、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、シェーグレン病、G v H D、円形脱毛症、ブドウ膜炎、ドライアイ、糖尿病性網膜症およびアレルギー性疾患からなる群から選択される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

炎症性または自己免疫疾患が、乾癬およびドライアイからなる群から選択される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

炎症性または自己免疫疾患が乾癬である、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

炎症性または自己免疫疾患がドライアイである、請求項 42 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が本明細書に参照により組み込まれており、本出願に対する優先権および/または利益の主張のベースとなる2017年8月14日に出願した米国仮特許出願第62/545,331号の優先権を主張する国際出願である。

【0002】

本明細書に記載されている主題は、一部の実施形態では、炎症性皮膚疾患、自己免疫疾患および眼の炎症性疾患を含む、CCR6受容体の阻害に応答する様々な疾患、例えば、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、シェーグレン病、GVHD、円形脱毛症、ブドウ膜炎、ドライアイ、糖尿病性網膜症およびアレルギー性疾患などを処置するのに有用なCCR6アンタゴニスト化合物、特に3,4-二置換3-シクロブテン-1,2-ジオンに関する。

10

【背景技術】

【0003】

ケモカインは、炎症、自己免疫、腫瘍成長および転移を含む生理学的ならびに病理学的状態において白血球の動員および移動を統合する上で重要な役割を果たす一群の7kDa~14kDaのペプチドである(Schuyster et.al, The CC chemokine CCL20 and its receptor CCR6, Cytokine & Growth Factor, 14, pp.409-426, 2003を参照されたい)。ケモカインは、7つの膜貫通、Gタンパク質共役受容体、ケモカイン受容体に結合することにより、抗炎症療法に対する重要な標的に相当する(White et al., CC chemokine receptors and chronic inflammation-Therapeutic opportunities and pharmacological challenges, Pharmacol Rev, 65, pp.108-115, 2013を参照されたい)。ケモカインシステムは複雑であり、約50のケモカインおよび20のケモカイン受容体がヒトにおいて特定されており、これらは多くの場合重複して作用する(Gerard et al, Chemokines and disease, Nature Immunology, 2, pp.108-115, 2001を参照されたい)。対照的に、ケモカイン受容体CCR6に対する唯一公知のリガンドはケモカインCCL20(MIP3a/Exodus-1/LARC)であり、CCL20-CCR6軸と呼ばれている(Hieshima et.al, Molecular cloning of a novel human CC chemokine liver and activation-regulated chemokine (LARC) expressed in liver, The journal of Biological Chemistry, 272, pp.5846-5853, 1997; Hromas et.al, Cloning and characterization of exodus, a novel -chemokine, Blood, 89, pp3315-3322, 1997; Ai et.al., Molecular characterization of CCR6: Involvement of multiple domains in ligand binding and receptor signaling, J Biomed Sci. 11:818-828, 2004を参照されたい)。

20

30

【0004】

ケモカイン受容体CCR6は、炎症誘発性Th17CD4+T細胞、T細胞、調節T細胞、B細胞、ナチュラルキラーT細胞、および樹状細胞により発現する(Dieu-Nosjean et.al., Regulation of dendritic cell trafficking: a process that involves the participation of selective chemokines, J. of Leukocyte Biol. 66:252-262, 1999; Cravens et al., Dendritic cells, chemokine receptors and autoimmune inflammatory diseases, Immunology and Cell Biology, 80:497-505, 2002; Yamazaki et.al., CCR6 regulates the migration of inflammatory and regulatory T cells; J. Immunology, 181, pp.8391-8401, 2008; Comerford et.al., An immune paradox: how can the same chemokine axis regulate both immune tolerance and activation? CCR6/CCL20: a chemokine axis balancing immunological tolerance and inflammation in autoimmune diseases; Bioassays, 32(12): 1067-1072, 2010を参照されたい)。遺伝的ノックアウト戦略は、免疫機能の調節因子としてのCCL20を含むケモカインの重要性を確認した。選択性は、単一のケモカイン受容体システムが関与する全身性疾患におけるケモカイン受容体アンタゴニストの使用に不可欠である。例えば、アテローム性動脈硬化症において、マクロファージ/単球システムは、免疫機能に対する微妙なおよび特異的な制御を可能にする

40

50

主要プレーヤーである (Weisberg et al., CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects in high-fat feeding; *J. Clinical Investigation*, 116 (1): 115-124, 2006 を参照されたい)。

【 0 0 0 5 】

Th17 CD4+ T細胞および T細胞を産生する IL-17 は、アレルギー性肺炎、乾癬、接触過敏症、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、GVHD、若年性特発性関節炎、関節リウマチ、および多発性硬化症を含む様々な炎症性疾患の発症に関与している (Varona et.al., CCR6 regulates CD4+ T-cell mediated acute graft-versus-host disease responses, *Blood*, 106: 18-26, 2005; Bettelli, Building different mouse models for human MS, *Ann NY Acad Sci.*, 1103:11-82007; Paradis et.al., Essential role of CCR6 in directing activated T cells to the skin during contact hypersensitivity; *J of Invest Dermat.*, 128: 628-633, 2007; Reboldi et.al., C-C chemokine receptor 6-regulated entry of Th17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE, *Nature Immunology*, 10: 514-523, 2008; Katsifis et.al., Systemic and local IL-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis, *The American J of Pathology*, 175: 1167-117 2009; Hedrick et.al., CCR6 as a possible therapeutic target in psoriasis, *Expert Opin. Ther. Targets*, 14(9): 911-9222010; Ito et.al., CCR6 as a mediator of immunity in the lung and gut, *Exp. Cell Res.*, 317 (5): 613-6192011; Paulissen et.al., The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis; *Cytokine*, 74: 43-53, 2015を参照されたい)。円形脱毛症の病変において、Th17 CD4+細胞が真皮内の毛包の周辺で発見されている (Guo et.al., The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 11(12): 1335-1351, 2015を参照されたい)。CCR6は、多発性硬化症のマウスモデルにおいて、実験的自己免疫性脳脊髄炎の中樞神経系へのTh17 CD4+細胞の侵入を調節することに関与している (Liston et. al., Inhibition of CCR6 function reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis via effects on the priming phase of the immune response; *J. Immunol.*, 182: 3121-3130, 2009を参照されたい)。

10

20

30

【 0 0 0 6 】

乾癬は、先天性および適応性の免疫系異常調節を有し、乾癬の病変において、ドナーの正常/非病変皮膚と比較して、CCL20-CCR6の発現が増加している、慢性自己免疫性皮膚障害である (Homey et.al., Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3^a/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis; *J. Immunol.*, 164:6621-6632, 2000; Kagami et.al., Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis; *J. Invest. Dermatol*, 130 (5): 1373-1383, 2010; Mabuchi et.al., CCR6 is required for epidermal trafficking of gd T cells in an IL-23 induced model of psoriasiform dermatitis, *J. Invest. Dermatol*, 133(1): 164-171, 2013を参照されたい)。CCR6を欠くマウスは、耳にIL-23を注入後、乾癬様表現型および組織病理を発症しない (Hedrick et.al., CCR6 as a possible therapeutic target in psoriasis; *Expert Opin. Ther. Targets*, 14(9): 911-922, 2010を参照されたい)。同様に、CCR6を欠くマウス、またはCCL20中和抗体を使用したマウスは、大腸炎モデルにおいてあまり激しい腸の病理を示さない (Varona et.al., CCR6 has a non-redundant role in the development of irritable bowel disease, *Eur J. Immunol.*, 33: 2937-29462003; Katchar et.al., MIP3a neutralizing monoclonal antibody protects against TNBS-induced colonic injury and inflammation in mice, *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, 292: G1263-G1271, 2007を参照されたい)。

40

【 0 0 0 7 】

多くの眼の状態は、眼の構造に有害な作用を有する、白血球および内皮細胞などの細胞の眼への不適當な移動および浸潤を特徴とする (Wallace et al., The role of chemokin

50

es and their receptors in ocular disease, *Progress in retinal and Eye Res.*, 23: 435 -448, 2004を参照されたい)。ケモカインは、このような疾患において特定され、ケモカインシステムの誤調節は角膜の移植片拒絶、糖尿病性網膜症、慢性炎症性疾患、例えば、ブドウ膜炎、角膜炎、ドライアイなどにおいて明らかである。例えば、ドライアイ疾患マウスモデルにおいて、CCL20中和抗体は、Th17細胞を発現するCCR6の移動を遮断し(Dohlman et.al, *The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease, Immunol and Microbiol., IOVS*, 54: 4081-4091, 2013を参照されたい)、実験的自己免疫性ブドウ膜炎においてCCR6受容体の発現の増加を遮断する(Wallace et.al., *The role of chemokines and their receptors in ocular disease; Progress in Retinal and Eye Res.*, 23: 435 -448, 2004を参照されたい)。

10

【0008】

CCR6はまた未成熟の樹状細胞上に発現し、CCL20により炎症性の粘膜組織に集められる。樹状細胞はT細胞活性化のために成熟し、リンパ節に移行する(Carramolino et.al., *Down-regulation of the b-chemokine receptor CCR6 in dendritic cells mediated by TNFa and IL-4, J. of Leukocyte Binding*, 66:837-844, 1999; Le Borgne et.al., *Dendritic cells rapidly recruited into epithelial tissues via CCR6/CCL20 are responsible for CD8+ T cell crosspriming in vivo, Immunity*, 24: 191-201, 2006を参照されたい)。

【0009】

ゲノムワイド相関研究は、関節リウマチ、全身性硬化症、グレーブス病および汎発性白斑に対する危険性の増加と相関するCCR6における遺伝的多型を特定した(Stahl et.al., *Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci, Nat. Genet.*, 42(6): 508-514, 2010; Quan et.al.; *Genome wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci 6q27 and the MHC, Nat. Genet.*, 42(7): 614-619, 2010; Chu et.al., *A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease, Nat. Genet.*, 3: 897-902, 2011; Jin et.al., *Systemic sclerosis is a complex disease associated mainly with immune regulatory and inflammatory genes, The Open Rheumatology J.*, 8:29-42, 2014を参照されたい)。CCR6多形を有する個体は、関節リウマチ患者ではより高い循環IL-17抗体を、全身性硬化症では自己抗体レベルの増加を有する。

20

30

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0010】**

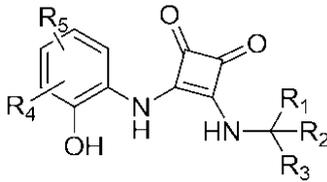
複数の免疫細胞でのCCR6の発現およびいくつかの炎症性疾患におけるCCL20-CCR6軸の役割についての証拠ならびにこれらの結果を考慮すると、小分子および大分子のCCR6阻害剤は、これらに限定されないが、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、シェーグレン病、GVHD、円形脱毛症、ブドウ膜炎、ドライアイ、糖尿病性網膜症およびアレルギー性疾患を含む炎症性皮膚疾患、自己免疫疾患および眼の炎症性疾患の局所的および全身性処置において有用なはずである。したがって、小分子ファルマコフォアによるCCR6阻害は複数の炎症性疾患の処置における新規の治療手段となる。

40

【課題を解決するための手段】**【0011】**

一態様では、本発明の明細書は、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体を含む式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

【化 1】



式 I

[式中、

R₁は、

i) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

【0012】

ii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

【0013】

iii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル、

【0014】

iv) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、

v) トリ-C₁₋₅アルキルシリル、ならびに

vi) OR₆、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、-CO₂R₆、-C(O)NR₆R₇、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、C₂₋₅アルケニル、およびC₂₋₅アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されて

いてもよい C_{1-10} アルキル

から選択され、

R_2 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択されるか、

または R_1 および R_2 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、

【0015】

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6~12員のアリール、

10

【0016】

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル、

20

【0017】

iii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 CD_3 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、または

30

【0018】

iv) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、を形成するが、ただし、 R_1 および R_2 が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 R_3 は存在しないことを条件とし、

40

R_3 は、

【0019】

i) 水素、重水素、 $-CO_2R_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_6$ 、 CD_2CD_3 、ハロ、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、スルホネート、ホスホネート、

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C$

50

(O) R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

【0020】

iii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル、

10

【0021】

iv) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、

20

【0022】

v) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、ならびに

30

vi) OR₆、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、-CO₂R₆、-C(O)NR₆R₇、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、-Si(C₁₋₆アルキル)、C₂₋₅アルケニル、およびC₂₋₅アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいC₁₋₅アルキルから選択され、

40

R₄は、-CO₂R₆、-C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、-NR₆CO₂R₇、-NR₆C(O)NR₆R₇、-NR₇SO₂R₆、-NR₇SO₂NR₆R₇、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、ハロ、CN、-SO₂NR₆R₇、および-SO₂R₆から選択され、

R₅は、水素、C₁₋₆アルキル、-OR₆、ハロ、-NR₆R₇、CN、C₁₋₆ハロアルキル、および-NO₂から選択され、

R₆およびR₇は、独立して、

【0023】

i) 水素、

50

i i) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、アラルキル、 CD_3 、

i i i) C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、

i v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

【0024】

v i) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、および

v i i) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル、

から選択されるか、

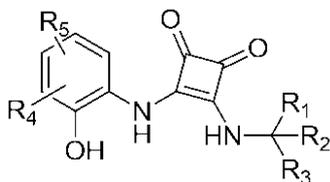
または R_6 および R_7 は、これらが結合している窒素と一緒に、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルを形成し、

Wは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルから選択される]

【0025】

別の態様では、本発明の明細書は、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体を含む式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

【化2】



式I

[式中、

R_1 は、

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

【0026】

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから

10

20

30

40

50

選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル、

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、
【0027】

v) トリ- C_{1-5} アルキルシリル、ならびに

v i) OR_6 、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5～12員のヘテロアリール、4～12員のヘテロシクリル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル

から選択され、

R_2 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択されるか、

または R_1 および R_2 はこれらが結合している炭素と一緒にあって、

【0028】

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6～12員のアリール、

i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、
【0029】

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 CD_3 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロ

10

20

30

40

50

アリール、または

【0030】

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、を形成するが、ただし R_1 および R_2 が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 R_3 は存在しないことを条件とし、

R_3 は、

【0031】

i) 水素、重水素、 $-CO_2R_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_6$ 、 CD_2CD_3 、八口、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、スルホネート、ホスホネート、

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

【0032】

iii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル、

iv) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、

【0033】

v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、お

10

20

30

40

50

びWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリーール、ならびに

v i) OR_6 、6～12員のアリーール、3～11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5～12員のヘテロアリーール、4～12員のヘテロシクリル、 $-Si(C_{1-6}アルキル)$ 、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル

から選択され、

R_4 は、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $-NR_6CO_2R_7$ 、 $-NR_6C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_7SO_2R_6$ 、 $-NR_7SO_2NR_6R_7$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、および $-SO_2R_6$ から選択され、

R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OR_6$ 、ハロ、 $-NR_6R_7$ 、 CN 、 C_{1-6} ハロアルキル、および $-NO_2$ から選択され、

R_6 および R_7 は、独立して、

【0034】

i) 水素、

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、アラルキル、 CD_3 、

iii) C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、

iv) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリーール、

v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、

【0035】

vi) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリーール、および

vii) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル

から選択されるか、

または R_6 および R_7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成し、

Wは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルから選択されるが、

ただし、

【0036】

a) R_1 が、上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリーールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリーールである場合、 R_3 は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではなく、 R_3 が上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリーールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリーールである場合、 R_1 は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではない、

b) R_1 、 R_2 、または R_3 のいずれかが C_{1-5} アルキルまたは C_{1-10} アルキルであり、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は水素ではない、

c) R_1 または R_3 のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルである場合、 R_2 は C_{1-10} アルキルではない

d) R_1 または R_3 のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリーールであり、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい5～

10

20

30

40

50

12員のヘテロアリールでもない、

e) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリールを形成し、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は C_{1-6} アルキルでも、またはCNでもなく、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 の両方が C_{1-6} アルキルである、ならびに

f) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルを形成する場合、 R_3 は水素ではない

ことを条件とする]。

【0037】

別の態様では、本発明の明細書は、式Iの化合物またはその塩を含む組成物に関する。本態様の一部の実施形態では、組成物は、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。本態様の一部の実施形態では、組成物は、治療有効量の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。

【0038】

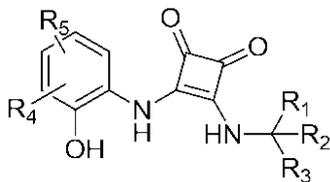
別の態様では、本発明の明細書は、CCR6受容体機能の阻害により処置可能な疾患に罹患した個体を処置する方法であって、治療有効量の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を個体に投与することを含み、このような投与が疾患に伴う症状を減少させるまたは排除する方法に関する。

いくつかの非限定的例の実施形態が以下に列挙されている。

例示的实施形態1：そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体を含む、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0039】

【化3】



式I

[式中、

R_1 は、

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

【0040】

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロー

10

20

30

40

50

ルキル、

【0041】

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル、

10

【0042】

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、

20

【0043】

v) トリ- C_{1-5} アルキルシリル、ならびに

v i) OR_6 、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル

から選択され、

R_2 は、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択されるか、

または R_1 および R_2 はこれらが結合している炭素と一緒にあって、

30

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6~12員のアリール、

【0044】

i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル、

40

【0045】

i i i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6$

50

C(O)R₇、CD₃、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、または

【0046】

iv) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、を形成するが、ただしR₁およびR₂が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、R₃は存在しないことを条件とし、

R₃は、

【0047】

i) 水素、重水素、-CO₂R₆、-NR₆R₇、-C(O)NR₆R₇、-OR₆、CD₂CD₃、ハロ、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、スルホネート、ホスホネート、

ii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

【0048】

iii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル、

【0049】

iv) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルコキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、-NR₆R₇、C₁₋₆アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NR₆R₇、-NR₆C(O)R₇、ハロ、OR₆、R₆S(O)₂O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、ならびに

10

【 0 0 5 1 】

vi) OR_6 、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、 $-Si(C_{1-6}アルキル)$ 、 C_{2-5} アルケニル、および C_{2-5} アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルから選択され、

R_4 は、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $-NR_6CO_2R_7$ 、 $-NR_6C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_7SO_2R_6$ 、 $-NR_7SO_2NR_6R_7$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、および $-SO_2R_6$ から選択され、

20

R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OR_6$ 、ハロ、 $-NR_6R_7$ 、 CN 、 C_{1-6} ハロアルキル、および $-NO_2$ から選択され、

R_6 および R_7 は、独立して、

i) 水素、

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、アラルキル、 CD_3 、

iii) C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、

【 0 0 5 2 】

iv) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

30

v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

vi) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、および

vii) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル

から選択されるか、

または R_6 および R_7 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルを形成し、

Wは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシルから選択されるが、

40

ただし、

【 0 0 5 3 】

a) R_1 が、上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールである場合、 R_3 は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではなく、 R_3 が上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリールである場合、 R_1 は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではない、

50

- b) R_1 、 R_2 、または R_3 のいずれかが C_{1-5} アルキルまたは C_{1-10} アルキルであり、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は水素ではない、
- c) R_1 または R_3 のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルである場合、 R_2 は C_{1-10} アルキルではない
- d) R_1 または R_3 のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールであり、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールでもない、
- e) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールを形成し、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は C_{1-6} アルキルでも、またはCNでもなく、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 の両方が C_{1-6} アルキルである、ならびに
- f) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する場合、 R_3 は水素ではない
- ことを条件とする]。

10

【0054】

例示的实施形態2： R_1 が、

- i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、

20

【0055】

- ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、

30

【0056】

- iii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル、

40

【0057】

- iv) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選

50

択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、
【0058】

v) トリ-C₁₋₅アルキルシリル、ならびに

vi) OR₆、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、-CO₂R₆、-C(O)NR₆R₇、ハロ、5～12員のヘテロアリール、4～12員のヘテロシクリル、C₂₋₅アルケニル、およびC₂₋₅アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されて

から選択され、

R₂が、水素、C₁₋₅アルキル、C₂₋₅アルケニル、およびC₂₋₅アルキニルから選択され、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびWが例示的实施形態1で定義された通りであるが、ただし、

a) R₁が上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールである場合、R₃は上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではなく、R₃が上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールである場合、R₁は上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではない、

b) R₁、R₂、またはR₃のいずれかがC₁₋₅アルキルまたはC₁₋₁₀アルキルであり、R₄が-SO₂NR₆R₇である場合、R₅は水素ではない、

c) R₁またはR₃のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルである場合、R₂はC₁₋₁₀アルキルではない、

d) R₁またはR₃のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールであり、R₄が-SO₂NR₆R₇である場合、-SO₂NR₆R₇におけるR₆とR₇のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールでもない

ことを条件とする、例示的实施形態1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0059】

例示的实施形態3：R₁が、OR₆、ハロ、-CO₂R₆、および3～11員のシクロアルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されているC₁₋₁₀アルキルであり、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびWが例示的实施形態2で定義された通りである、例示的实施形態2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態4：R₂が水素であり、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₇、およびWが例示的实施形態2で定義された通りである、例示的实施形態2または3のいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態5：R₃が6～12員のアリールまたはC₁₋₅アルキルであり、R₄、R₅、R₆、およびR₇、およびWが例示的实施形態2で定義された通りである、例示的实施形態2～4までのいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0060】

例示的实施形態6：R₆が水素またはC₁₋₆アルキルである、例示的实施形態2～5までのいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態7：R₆が水素である、例示的实施形態6に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態8：R₁がC₁₋₁₀アルキルであり、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、およびWが例示的实施形態2で定義された通りである、例示的实施形態2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

例示的实施形態 9 : R_2 が水素であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が例示的实施形態 2 で定義された通りである、例示的实施形態 8 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 10 : R_3 が 6 ~ 12 員のアリーールである、例示的实施形態 8 または 9 のいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【 0 0 6 1 】

例示的实施形態 11 : R_3 が少なくとも 1 つの C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリーールである、例示的实施形態 8 または 9 のいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 12 : R_3 が $-C(O)NR_6R_7$ であり、 R_6 および R_7 が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、および 3 ~ 11 員のシクロアルキルから選択される、例示的实施形態 8 または 9 のいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 13 : R_2 が C_{1-5} アルキルであり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が例示的实施形態 2 で定義された通りである、例示的实施形態 8 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 14 : R_3 が水素であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が例示的实施形態 2 で定義された通りである、例示的实施形態 8 または 13 のいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【 0 0 6 2 】

例示的实施形態 15 : R_3 が C_{1-5} アルキルであり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が例示的实施形態 2 で定義された通りである、例示的实施形態 8 または 13 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 16 : R_3 が 6 ~ 12 員のアリーールであり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および W が例示的实施形態 2 で定義された通りである、例示的实施形態 8 または 13 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【 0 0 6 3 】

例示的实施形態 17 : R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に、

i) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリーール、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のシクロアルキル、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリーール、および W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリルから選択される少なくとも 1 つの基を任意に有する 6 ~ 12 員のアリーール、

【 0 0 6 4 】

ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリーール、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のシクロアルキル、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリーール、および W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリルから選択される少なくとも 1 つの基を任意に有する 3 ~ 11 員のシクロアルキル、

【 0 0 6 5 】

iii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 CD_3 、八口、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリーール、 W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のシクロアルキル、

10

20

30

40

50

ル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリアル、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリアル、または

【0066】

i v) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 OR_6 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリアル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリアル、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4～12員のヘテロシクリルを形成するが、

ただし、 R_1 および R_2 が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 R_3 は存在しないことを条件とし、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWは例示的实施形態1で定義された通りであるが、ただし、

a) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリアルを形成し、 R_4 が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 R_5 は C_{1-6} アルキルでも、またはCNでもなく、 $-SO_2NR_6R_7$ における R_6 と R_7 の両方が C_{1-6} アルキルである、ならびに

b) R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上に記載されているように置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する場合、 R_3 は水素ではない

ことを条件とする、例示的实施形態1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0067】

例示的实施形態18： R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上、少なくとも1つの C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい6～12員のアリアルを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが例示的实施形態17で定義された通りである、例示的实施形態17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態19： R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上、少なくとも1つの C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリアルを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが例示的实施形態17で定義された通りである、例示的实施形態17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0068】

例示的实施形態20： R_1 および R_2 が、これらが結合している炭素と一緒に上、 C_{1-6} アルキルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキルを形成し、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが例示的实施形態17で定義された通りである、例示的实施形態17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態21： R_3 が水素であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、およびWが例示的实施形態17で定義された通りである、例示的实施形態17～20までのいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態22： R_3 が、

i) OR_6 、 C_{2-5} アルケニル、および6～12員のアリアルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル、

ii) 5～12員のヘテロアリアル、

iii) C_{1-6} アルキルおよびハロから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリアル、

iv) 3～11員のシクロアルキル、

10

20

30

40

50

v) C₂₋₅アルキニル、
から選択され、

R₄、R₅、R₆、R₇、およびWが例示的实施形態17で定義された通りである、例示的实施形態17~20までのいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

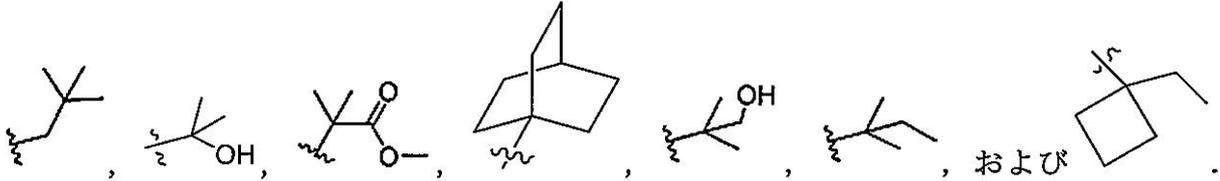
【0069】

例示的实施形態23：R₁が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、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、

【0070】

【化4】

10



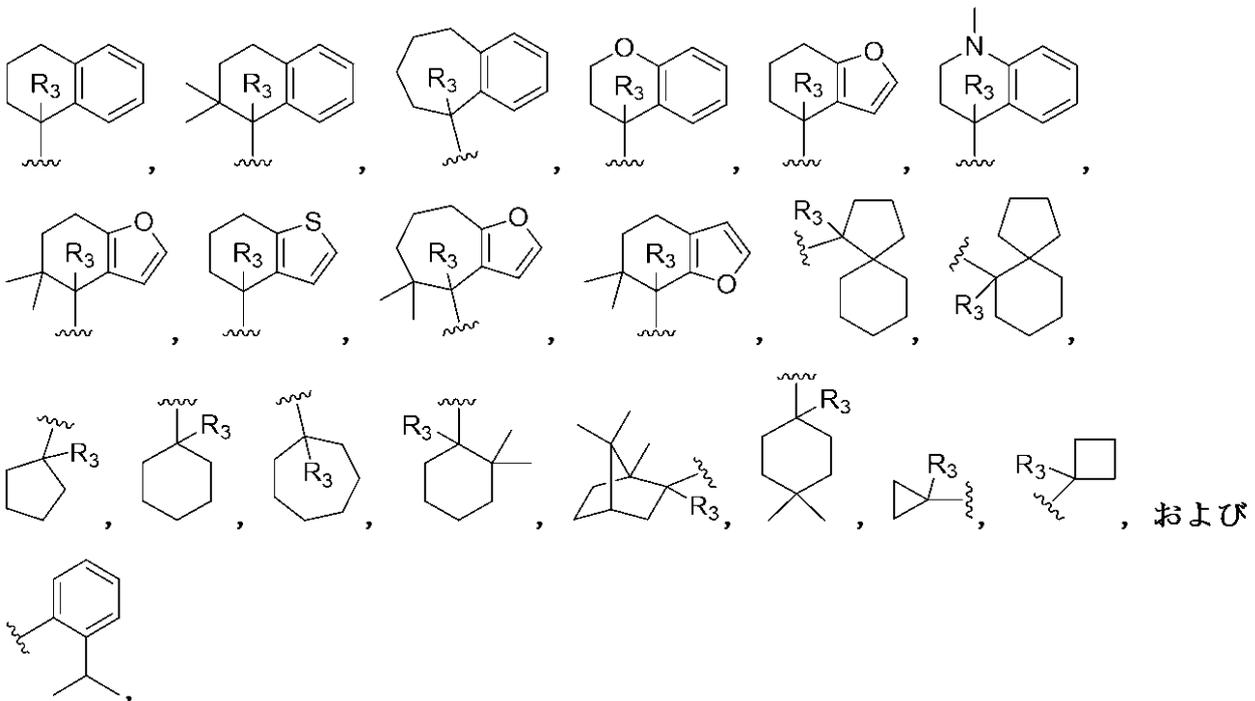
から選択される、例示的实施形態1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態24：R₁およびR₂が、これらが結合している炭素と一緒に、

【0071】

【化5】

20



30

40

から選択される環を形成し、

【0072】

【化6】

~~~~~

はNHへの結合点を示し、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびWが例示的实施形態1で定義された通りである、例示的实施形態1または例示的实施形態17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0073】

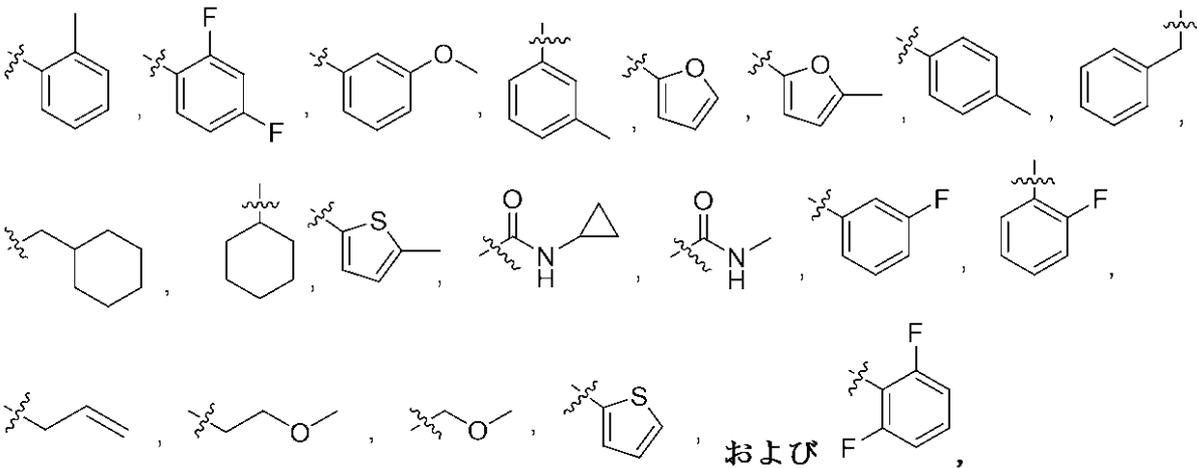
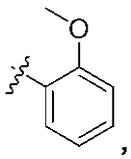
例示的实施形態25：R<sub>3</sub>が、水素、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、エチニル(ethy

50

n 1)、フェニル、

【0074】

【化7】



10

20

から選択され、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、およびWが例示的实施形態1で定義された通りである、例示的实施形態1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0075】

例示的实施形態26： $R_4$ が $-C(O)NR_6R_7$ または $-SO_2NR_6R_7$ である、例示的实施形態1～25までのいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態27： $R_6$ および $R_7$ が、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、アラルキルから選択されるか、または $R_6$ および $R_7$ が、これらが結合している窒素と一緒に、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されているよよい4～12員のヘテロシクリルを形成する、例示的实施形態26に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

例示的实施形態28： $R_6$ および $R_7$ が、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、またはアラルキルから選択される、例示的实施形態27に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0076】

例示的实施形態29： $R_6$ と $R_7$ の両方とも $C_{1-6}$ アルキルである、例示的实施形態27または28のいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態30： $R_6$ が $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R_7$ が $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキルである、例示的实施形態27または28のいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

例示的实施形態31： $R_6$ が $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R_7$ がアラルキルである、例示的实施形態27または28のいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態32： $R_6$ および $R_7$ が、これらが結合している窒素と一緒に、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されているよよい4～12員のヘテロシクリルを形成する、例示的实施形態27に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0077】

例示的实施形態33： $R_4$ が $-C(O)NR_6R_7$ である、例示的实施形態26～32までのいずれか1つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

50

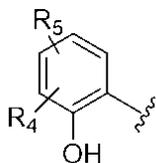
例示的实施形態 34 :  $R_4$  が  $-SO_2NR_6R_7$  である、例示的实施形態 26 ~ 32 までのいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 35 :  $R_4$  がハロゲンである、例示的实施形態 26 ~ 32 までのいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 36 : 部分 :

【0078】

【化 8】

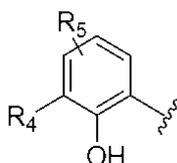


10

が、形態 :

【0079】

【化 9】



20

を有する、例示的实施形態 1 ~ 35 までのいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 37 : 部分 :

【0080】

【化 10】

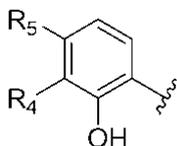


30

が、形態 :

【0081】

【化 11】



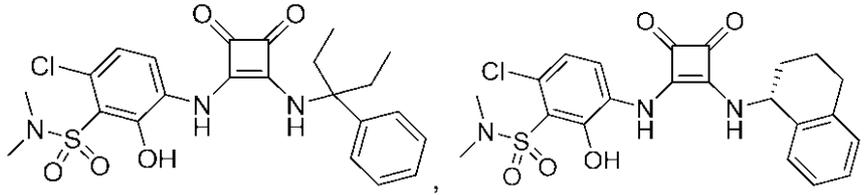
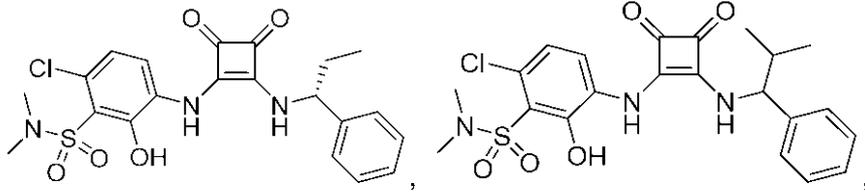
を有する、例示的实施形態 1 ~ 35 までのいずれか 1 つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

例示的实施形態 38 :

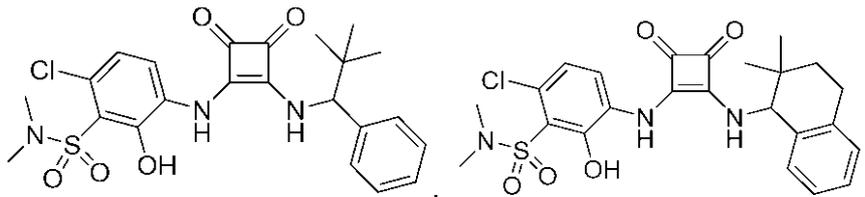
40

【0082】

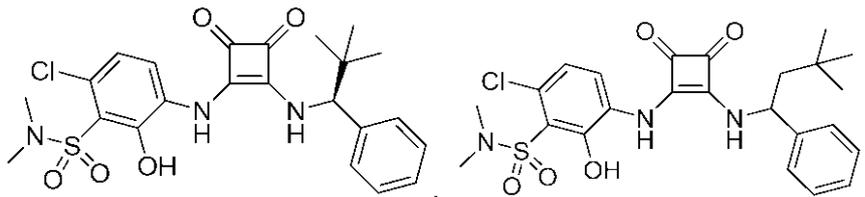
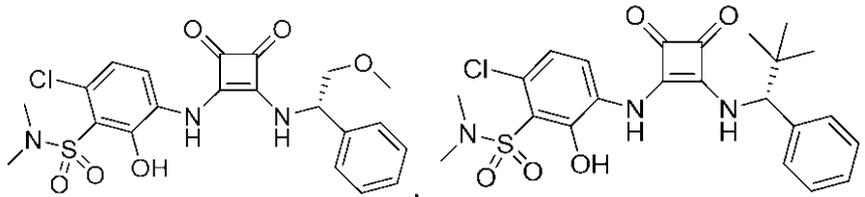
【化 1 2】



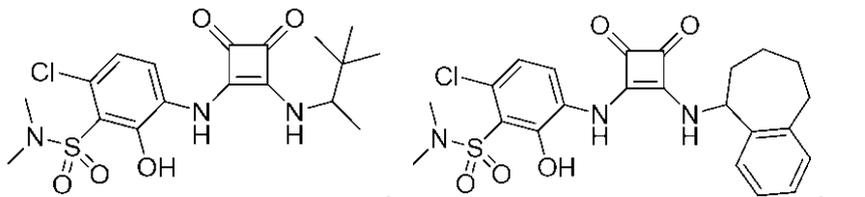
10



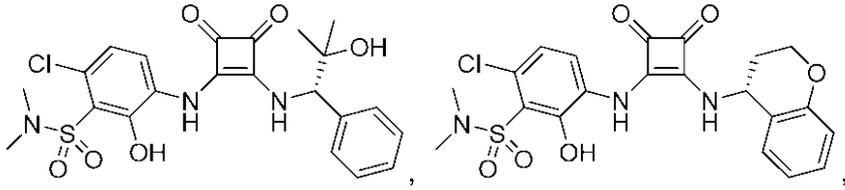
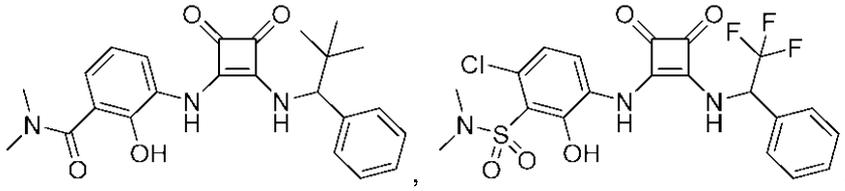
20



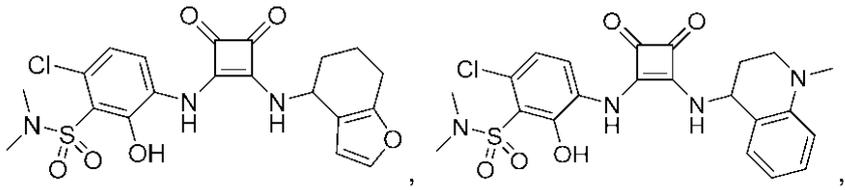
30



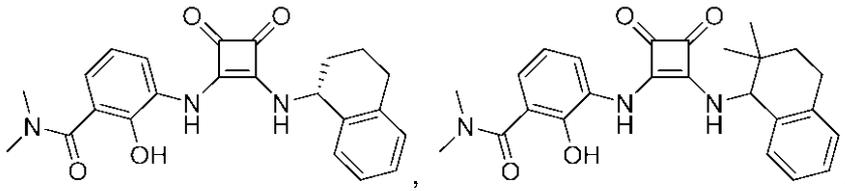
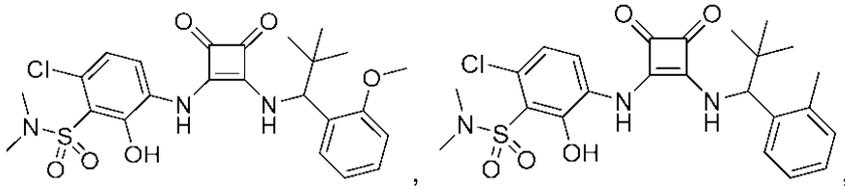
40



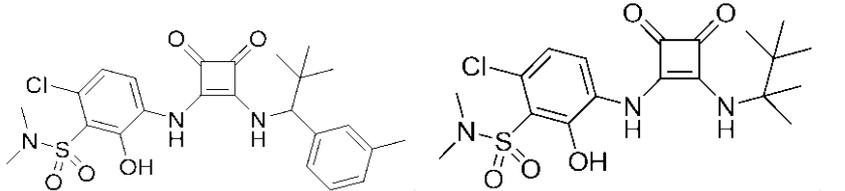
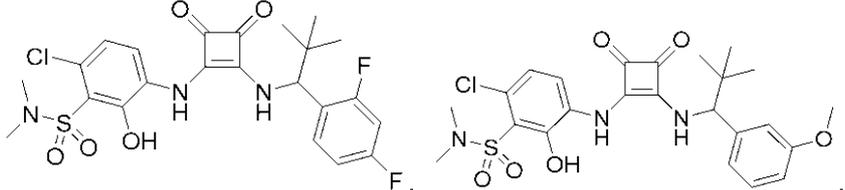
10



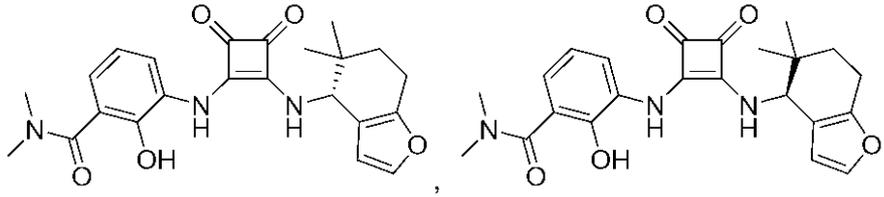
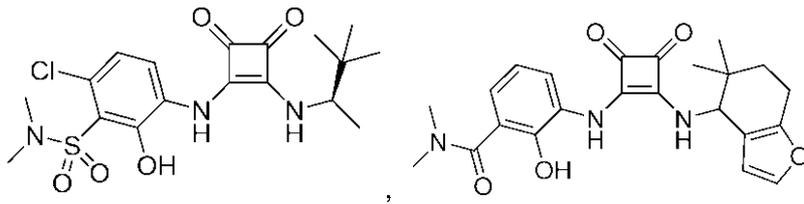
20



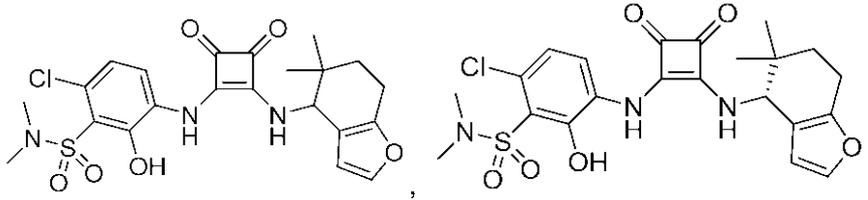
30



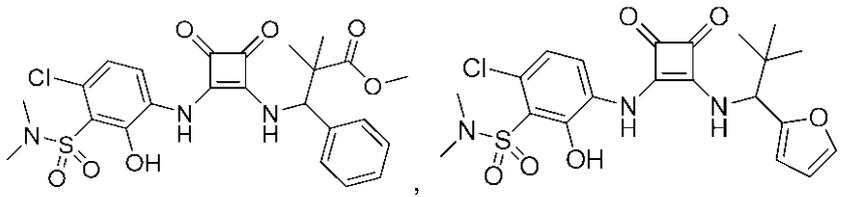
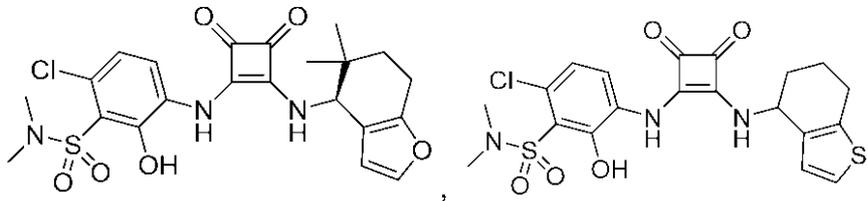
40



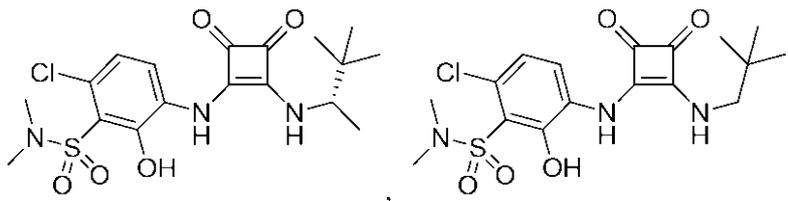
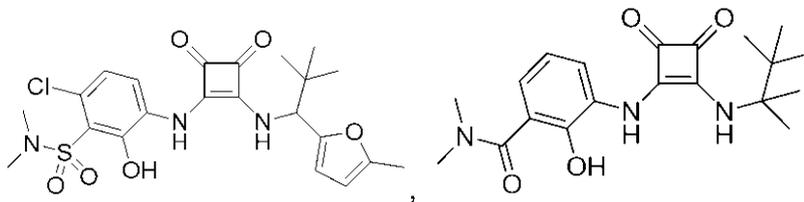
10



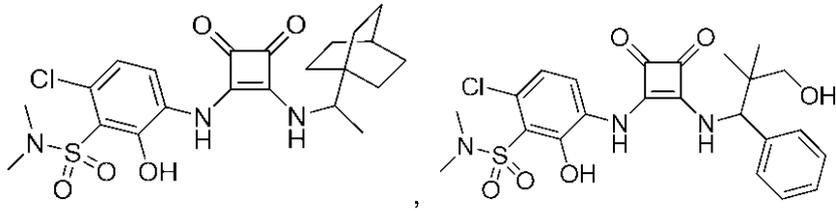
20



30

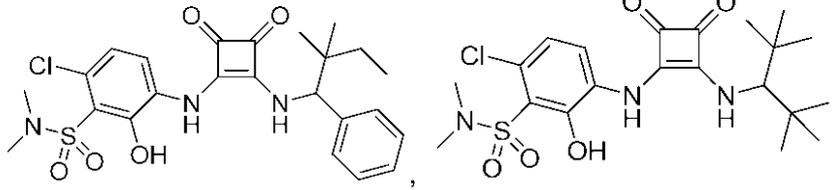


40



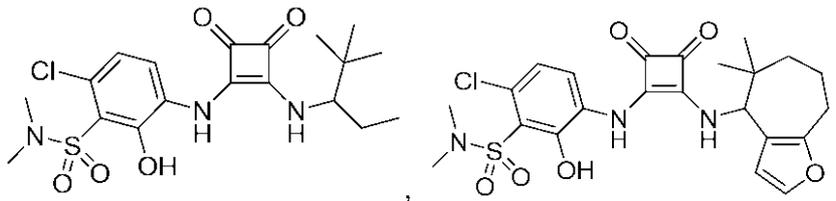
,

10



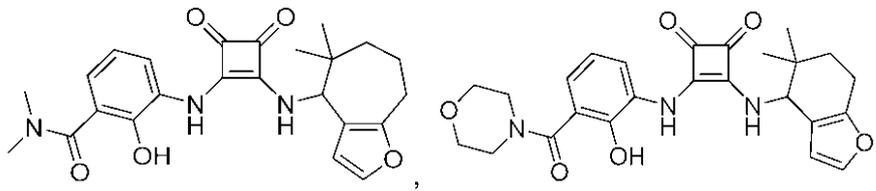
,

20



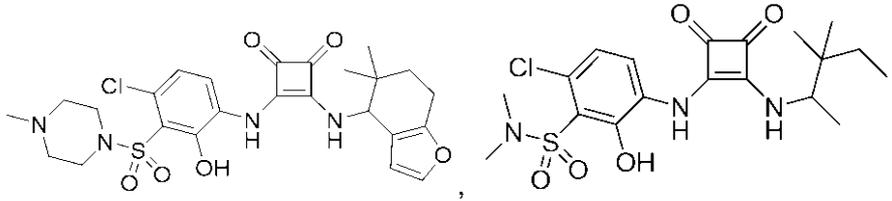
,

30



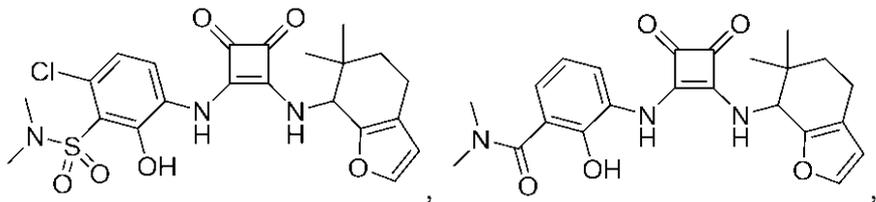
,

40



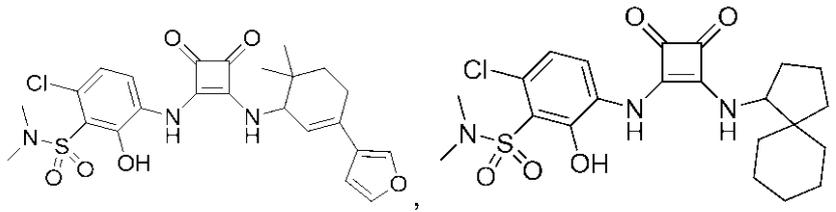
,

50



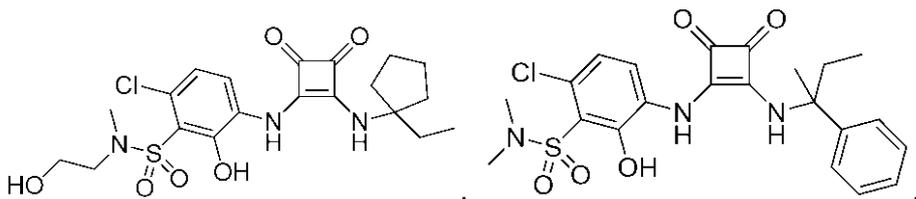
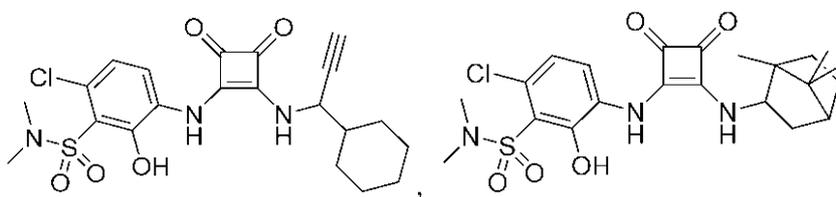
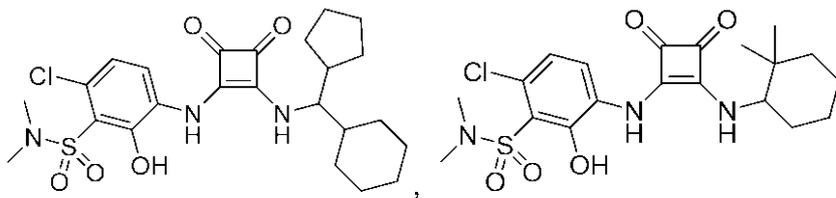
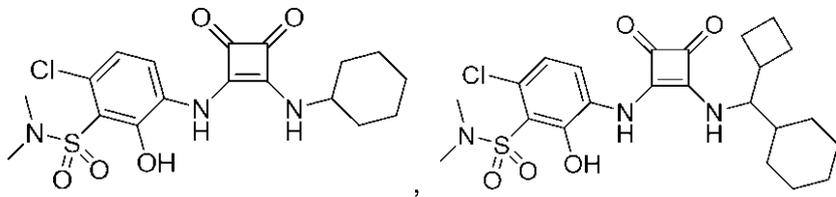
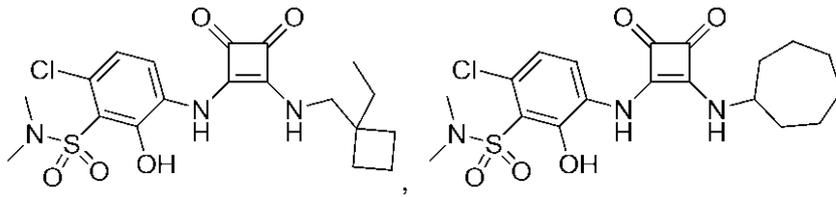
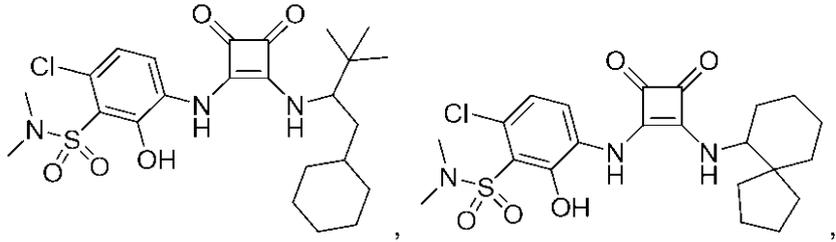
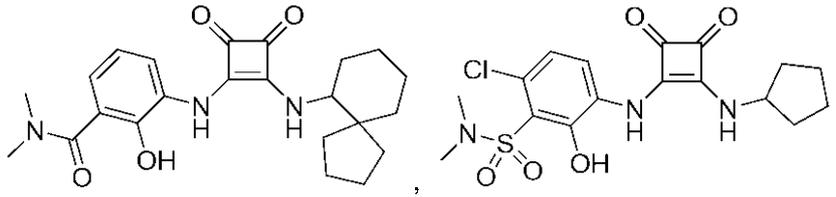
,

60



,

70

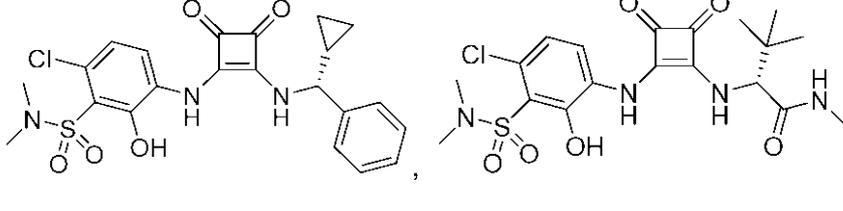
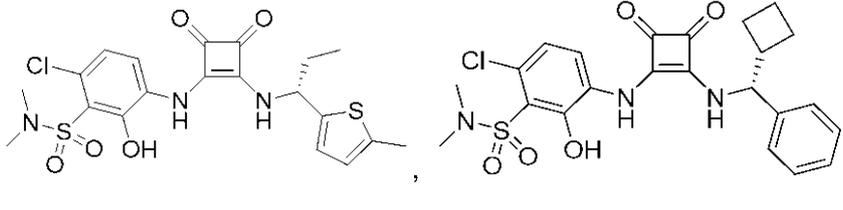
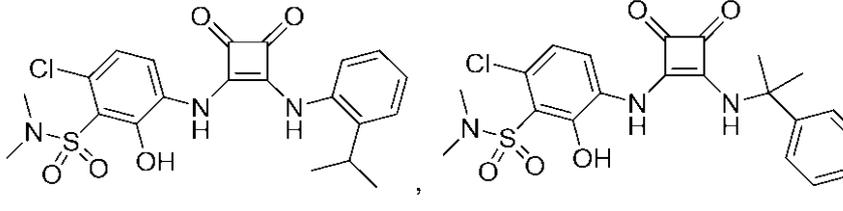
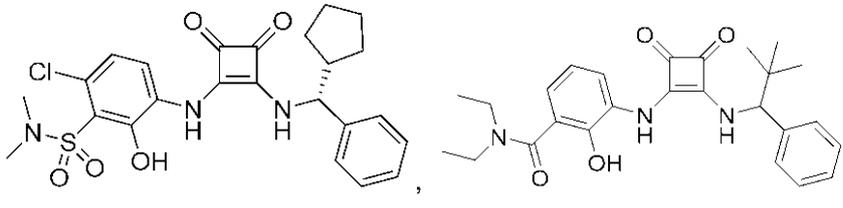
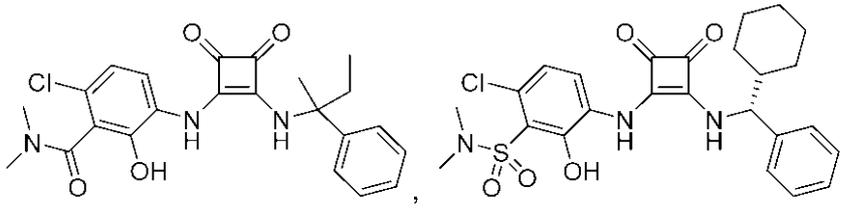
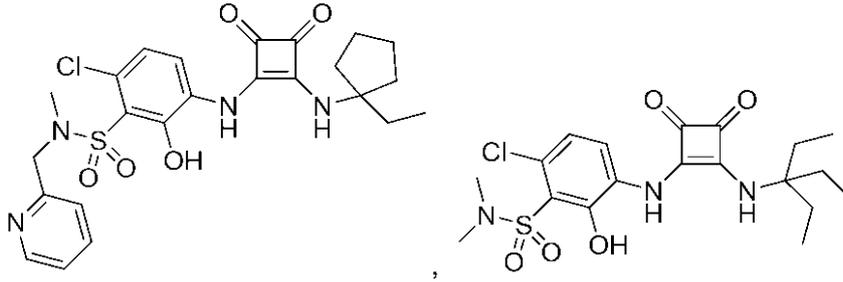
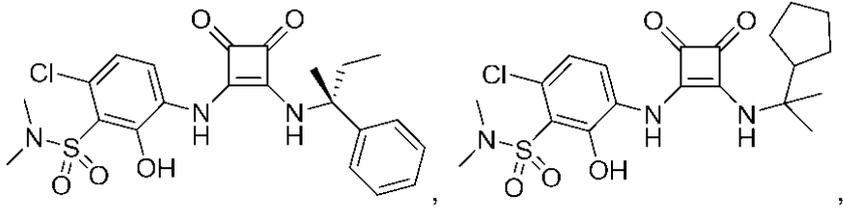


10

20

30

40

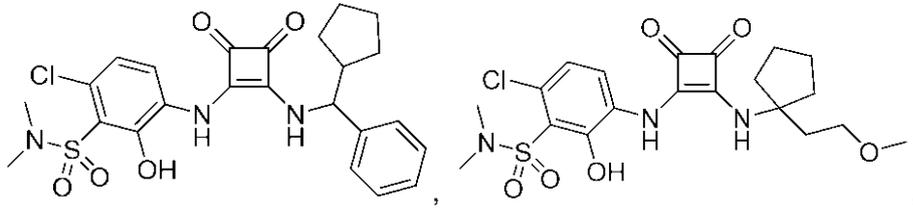
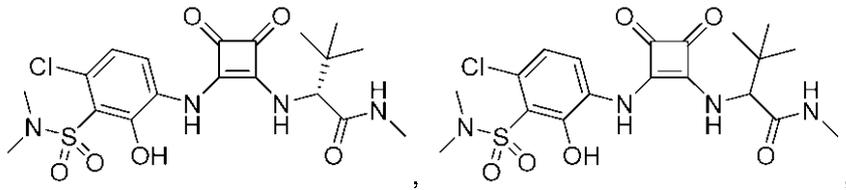


10

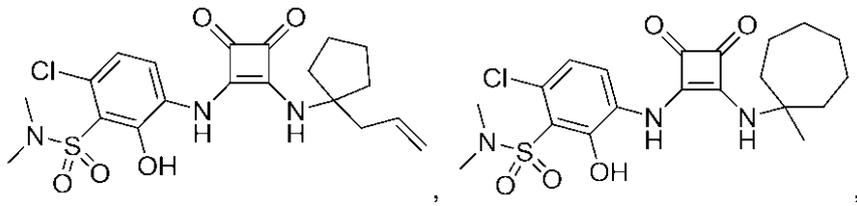
20

30

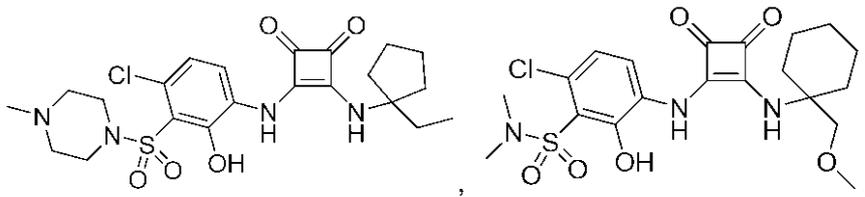
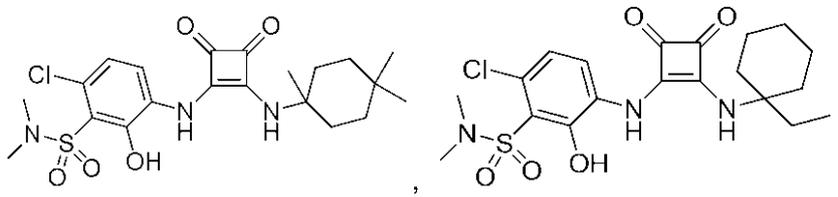
40



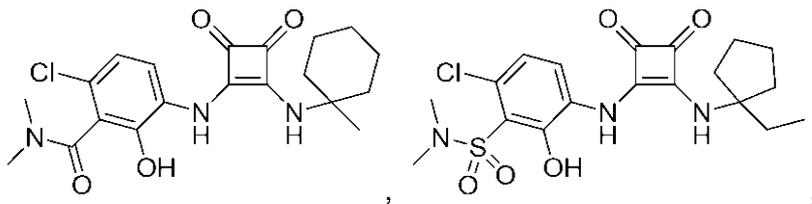
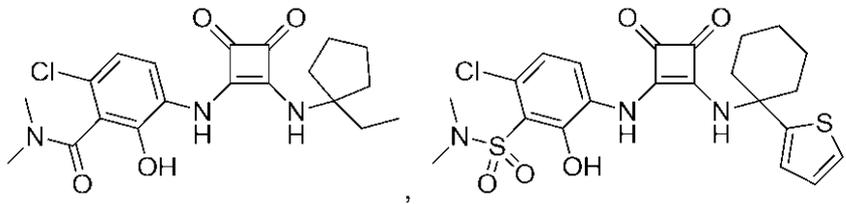
10



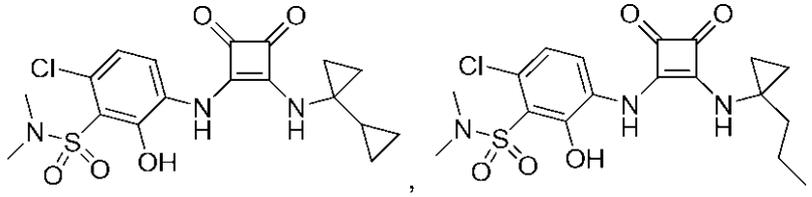
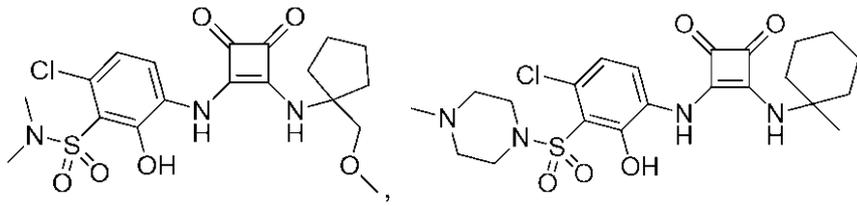
20



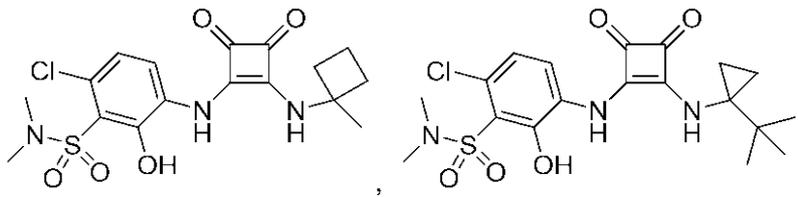
30



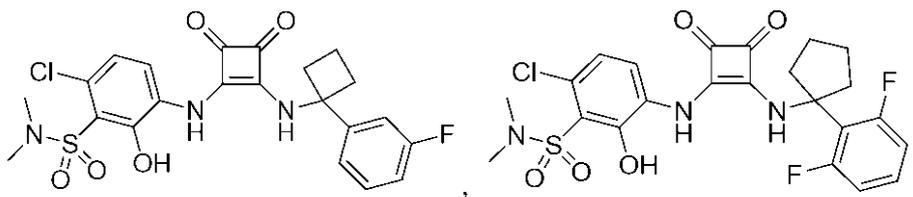
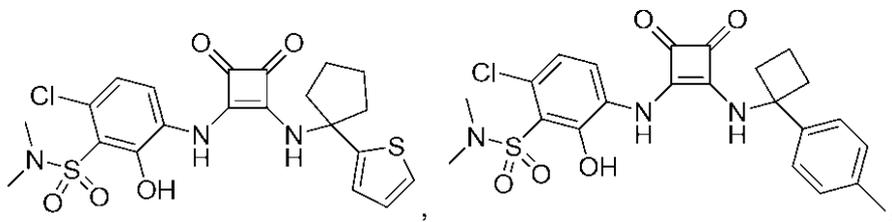
40



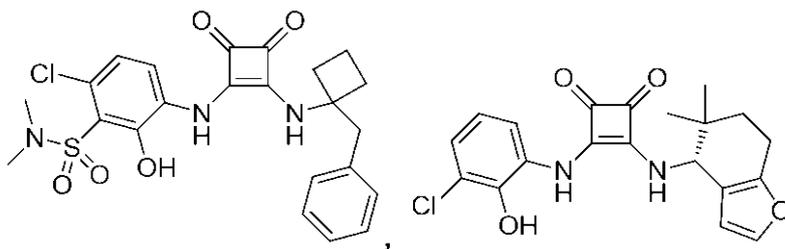
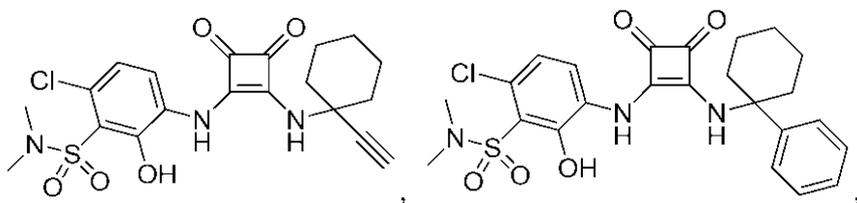
10



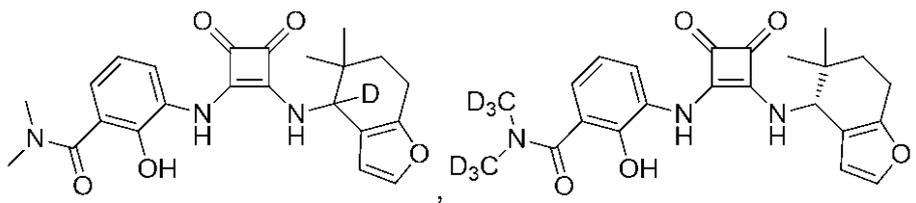
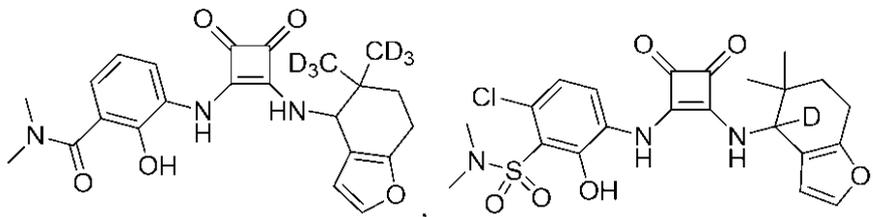
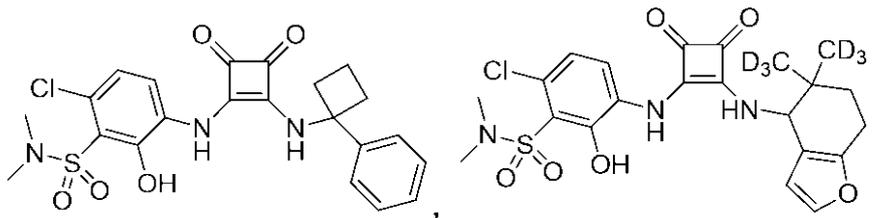
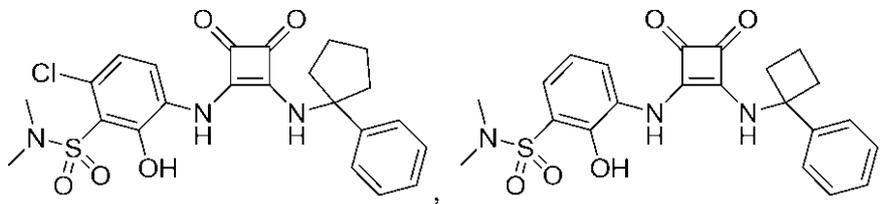
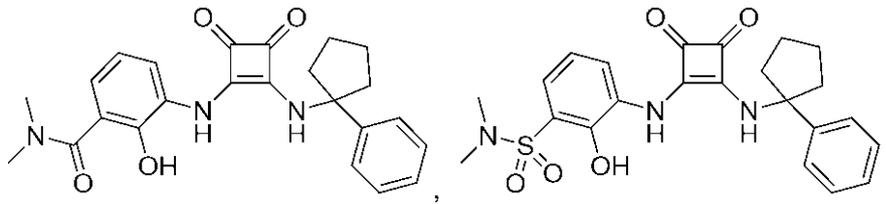
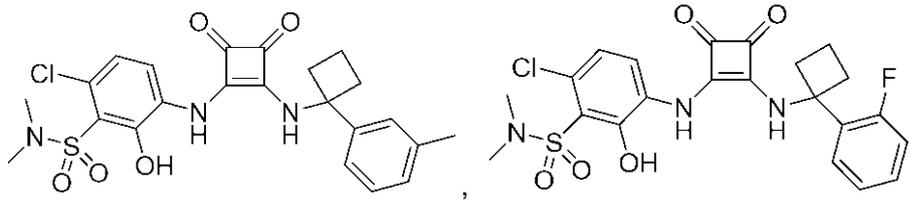
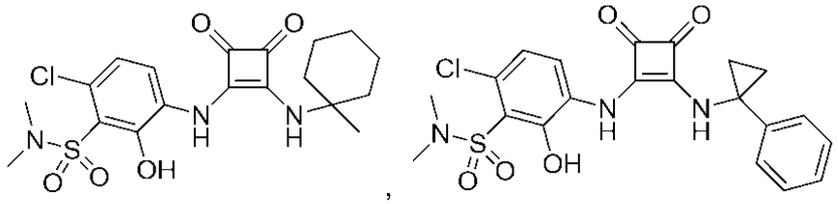
20



30



40

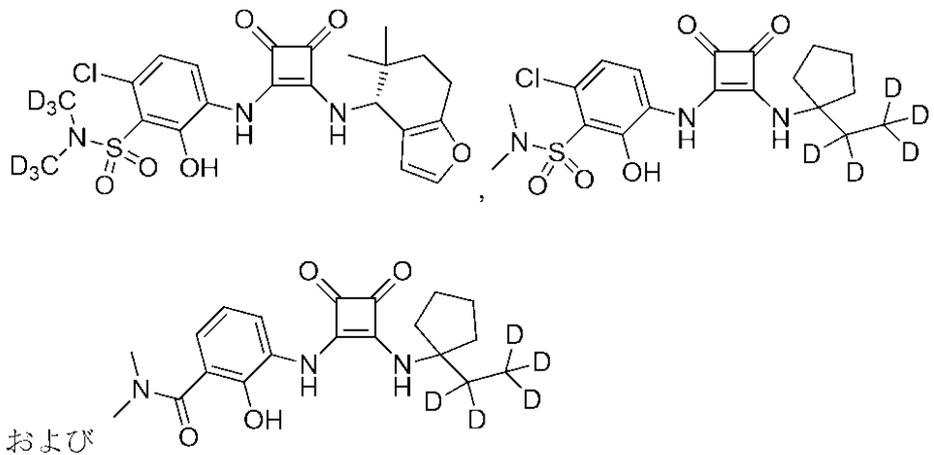


10

20

30

40



10

または薬学的に許容されるその塩から選択される、例示的实施形態 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【 0 0 8 3 】

例示的实施形態 39：例示的实施形態 1 ~ 38 までのいずれか 1 つに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

20

例示的实施形態 40：それを必要とする哺乳動物において炎症性または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の例示的实施形態 1 ~ 38 までのいずれか一つに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【 0 0 8 4 】

例示的实施形態 41：炎症性または自己免疫疾患が、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、シェーグレン病、GvHD、円形脱毛症、ブドウ膜炎、ドライアイ、糖尿病性網膜症およびアレルギー性疾患からなる群から選択される、例示的实施形態 40 に記載の方法。

30

例示的实施形態 42：炎症性または自己免疫疾患が、乾癬およびドライアイからなる群から選択される、例示的实施形態 41 に記載の方法。

例示的实施形態 43：炎症性または自己免疫疾患が乾癬である、例示的实施形態 42 に記載の方法。

例示的实施形態 44：炎症性または自己免疫疾患がドライアイである、例示的实施形態 42 に記載の方法。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 8 5 】

I. 定義

上記式のすべて、ならびにこれより以下本明細書に提供されるものにおいて、直線は結合を意味する。結合間の原子に対して記号がない場合、適当な炭素含有基を推測するものとする。

40

前述の一般的な説明も以下の詳細な説明も例示および説明のためのみのものであり、特許請求された本発明を限定するものではないことを理解されたい。本明細書で使用される場合、単数の使用は、他に具体的に述べられていない限り、複数を含む。本明細書で使用される場合、「または」は、別途述べられていない限り、「および/または」を意味する。さらに、「含めて (including)」という用語ならびに他の形態、例えば、「含む (includes)」および「含まれている (included)」などの使用は限定的ではない。本明細書で使用されているセクション表題は、組織的目的のためのみのものであり、記載されている主題を限定すると解釈されるものではない。

【 0 0 8 6 】

50

特定の定義が提供されていない限り、関連して利用される命名法、ならびに本明細書に記載されている分析用化学の実験手順および技術、合成有機化学および無機化学は当技術分野で公知のものである。標準的化学記号は、このような記号で表される完全な名称と交換可能なように使用される。よって、例えば、「水素」および「H」という用語は、同一の意味を有すると考えられる。化学合成、化学分析、および製剤に対して標準的技術を使用することができる。

#### 【0087】

波線

#### 【化13】

は、部分の、残りの分子に対する結合点を示す。

部分が環式環である場合、「 $n$ 員の」という用語は、環式環が有する環原子の数について記載するように使用されている。例えば、4員のシクロアルキルとは、4個の環原子を有するシクロアルキル、例えば、シクロブタンなどを指す。

値の範囲が開示されている場合、および「 $n_1$ から $n_2$ まで」または「 $n_1 \sim n_2$ 」という表記が使用され（ここでは $n_1$ および $n_2$ は数である）、よって、特に明記しない限り、この表記はそれらの数自体およびこれらの間の範囲を含むことを意図する。この範囲は終端値間の全体的または連続的範囲であってよく、終端値を含んでもよい。例として、「3 ~ 11員のシクロアルキル」という範囲は、3、4、5、6、7、8、9、10、または11個の環原子を有するシクロアルキルを含むことを意図する。例として、1  $\mu\text{M}$ 、3  $\mu\text{M}$ 、およびこれらの間のすべてを含むことを意図する「1から3  $\mu\text{M}$ （マイクロモル）」という範囲は、任意の数の有効数字（例えば、1.255  $\mu\text{M}$ 、2.1  $\mu\text{M}$ 、2.9999  $\mu\text{M}$ など）に匹敵する。「0個の炭素原子」という文脈で $n$ が0に設定されている場合、これは結合または無効を示すことを意図する。

#### 【0088】

本明細書で使用される場合、「少なくとも1つ」とは、1、2、3、または4つを意味する。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、単結合により独占的に連結した1 ~ 20個の炭素原子を含有し、任意の環式構造を有さない、直鎖または分枝鎖の炭化水素を含む官能基を指す。アルキル基は、本明細書で定義されたように置換されていてもよい。アルキル基の例として、制限なしで、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシルなどが挙げられる。

#### 【0089】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、2 ~ 20個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有し、任意の環式構造を有さない直鎖または分枝鎖の炭化水素を含む官能基を指す。アルケニル基は、本明細書で定義されたように置換されていてもよい。アルケニル基の例として、制限なしで、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、ブテニル、1,4-ブタジエニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニルなどが挙げられる。結合点は、二重結合炭素上または任意の単結合炭素上であり得る。

#### 【0090】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、2 ~ 20個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有し、任意の環式構造を有さない直鎖または分枝鎖の炭化水素を含む官能基を指す。アルキニル基は、本明細書で定義されたように置換されていてもよい。アルキニル基の例として、制限なしで、

10

20

30

40

50

エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチニル、ブチン - 1 - イル、ブチン - 2 - イル、3 - メチルブチン - 1 - イル、ペンチニル、ペンチン - 1 - イル、ヘキシニル、ヘキシン - 2 - イル、ヘプチニル、オクチニル、ノニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、エイコシニルなどが挙げられる。結合点は、三重結合炭素上または任意の単結合炭素上であり得る。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル、-O-アルケニル、または-O-アルキニル(alkenyl)を指し、ここで、アルキル、アルケニル、およびアルキニルは上で定義された通りである。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アルコシアルキル」という用語は、上で定義されたようなアルコキシ基(一実施形態では1または2つのアルコキシ基)で置換されている上で定義されたようなアルキルを意味する。C<sub>2-6</sub>アルコシアルキルは、炭素原子の総数を意味する。例として、これらに限定されないが、2-メトキシエチル、1-、2-、または3-メトキシプロピル、2-エトキシエチルなどが挙げられる。

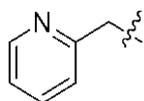
#### 【0091】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、合計5~14個の環原子を有する単環式、二環式(縮合)、および三環式(縮合またはスピロ)炭化水素環系を指す。アリールが単環式である場合、この単環式は芳香族であり、ヘテロ原子を含有しない。アリールが二環式または三環式である場合、二環式または三環式の環の少なくとも1つは芳香族であり、ヘテロ原子を含有せず、他方の環(複数可)が芳香族である場合、この他方の環(複数可)はヘテロ原子を含有しないが、他方の環(複数可)が芳香族ではない場合、この他方の環(複数可)はヘテロ原子を含有してもしなくてもよい。結合点は任意の環原子上であり得る。アリールの例として、制限なしで、ベンゼン、ナフタレン、インダン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、クロマン、イソクロマン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、チオクロマン1,1-ジオキシド、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、および2,3-ジヒドロベンゾフランが挙げられる。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アラルキル」という用語は、C<sub>1-6</sub>アルキルの水素が置換されている、本明細書で定義されたような5~12員のヘテロアリールまたは6~12員のアリールを指す。例として、これらに限定されないが、ベンジルおよび

#### 【0092】

#### 【化14】



が挙げられる。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、合計3~14個の環原子を有する単環式、二環式(縮合、架橋、またはスピロ)、または三環式(縮合またはスピロ)炭化水素環系を指し、これは、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、単環式、二環式、または三環式炭化水素における個々の環のいずれもが芳香族ではなく、環原子のいずれもがヘテロ原子ではない。結合点は飽和または不飽和の炭素上であり得る。架橋二環式シクロアルキルとは、2つの炭化水素環が3個またはそれよりも多くの炭素原子を共有し、少なくとも1個の原子を含有する架橋により2個の橋頭炭素原子が分離されているものを指す。シクロアルキルの例として、これらに限定されないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[4.5]デカン、およびスピロ[5.5]ウンデカンが挙げられる。

## 【0093】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」という用語は、合計5～14個の環原子を有する単環式、二環式（縮合）、および三環式（縮合またはスピロ）環系を指し、この単環式または二環式および三環式環の少なくとも1つは芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する。結合点は任意の環原子上であり得る。ヘテロアリアルの例として、制限なしで、フラン、チオフェン、インドール、ベンゾフラン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ

## 【0094】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、4～15個の環原子を有する単環式、二環式（縮合、架橋、またはスピロ）、または三環式（縮合またはスピロ）炭化水素環系を指し、これは、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、単環式、二環式、または三環式炭化水素における個々の環のいずれもが芳香族ではなく、さらに環原子の少なくとも1個はヘテロ原子である。架橋二環式ヘテロシクリルは、少なくとも1個の炭素がヘテロ原子で置き換えられている架橋二環式シクロアルキルである。ヘテロシクリルの例として、これらに限定されないが、アゼチジン、オキサゼタン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。結合点は、飽和または不飽和の炭素またはヘテロ原子上であり得る。

## 【0095】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、またはリンを指し、これらは任意の酸化形態の窒素、硫黄、ケイ素、またはリンを含む。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、1個または1～5個の水素がハロゲン原子（複数可）で置き換えられている上で定義されたようなアルキルを指し、これには異なるハロゲン原子で置換されているものも含まれる。ハロアルキルの例として、これらに限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_2CF_3$ が挙げられる。

## 【0096】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、1個または1～5個の水素がハロゲン原子（複数可）で置き換えられている上で定義されたようなアルコキシを指し、これには異なるハロゲン原子で置換されているものも含まれる。ハロアルコキシの例として、これらに限定されないが、 $-OCF_3$ および $-OCHF_2$ が挙げられる。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味し、一実施形態ではフルオロまたはクロロを意味する。

## 【0097】

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「アルキルシリル」という用語は、1、2、または3つのアルキル基に結合しているケイ素原子を指し、ここで、ケイ素原子は結合点として機能する。特に、「トリ- $C_{1-5}$ アルキルシリル」という用語は、ケイ素原子が独立して選択される3つの $C_1-C_5$ アルキル基に結合しているものを指す。トリ- $C_{1-5}$ アルキルシリル基の例として、制限なしで、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリスプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジ-tert-ブチルメチルなどが挙げられる。

本明細書で使用される場合、「置換されていてもよい」という用語は、置換または非置換のいずれであってもよい基または分子を指す。

単独または組み合わせて本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、1個の共通の原子を共有する2つの環を含む部分を指す。

10

20

30

40

50

## 【0098】

本発明の明細書で開示された化合物は、異性体の形態で存在してもよい。本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ組成および分子量を有するが、1つもしくは複数の物理的および/または化学的特性が異なる、本発明の明細書で開示された化合物を指す。このような異性体は、同じ数および種類の原子を有するが、構造が異なる。構造的差異は、構成（幾何異性体）、偏光面を回転させる能力（立体異性体）、または水素原子またはプロトンの位置（互変異性の異性体）の差異であり得る。他に指摘されていない限り、本発明の明細書で開示された化合物は、1つより多くの種類の異性、または1種もしくは複数種の異性体の混合物を形成する化合物の個々の異性体を含む。特に、本明細書に記載されている化合物（複数可）についての言及は、特定の異性体の形態が具体的に言及されていない限り、その可能な立体異性形態のそれぞれおよびそれらの混合物として化合物を包含することを意図する。対イオンが光学活性である酸付加塩、例えば、D-乳酸またはL-リシン、またはラセミ、例えば、DL-酒石酸塩またはDL-アルギニンなどもまた含まれる。

10

## 【0099】

本明細書で使用される場合、「幾何異性体」という用語は、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環または架橋二環式系との関係において、置換基原子の方向性が異なる異性体を指す。炭素-炭素二重結合の各側の置換基原子（H以外）はEまたはZ立体配置であってよい。「E」（反対側）または「椅子型」立体配置では、置換基は炭素-炭素二重結合との関係において反対側に位置する。「Z」（同じ側）または「船型」立体配置では、置換基は炭素-炭素二重結合との関係において同じ側に方向づけられる。炭素環に結合している置換基原子（H以外）はcis立体配置またはtrans立体配置であってよい。「cis」立体配置では、置換基は環の面との関係において同じ側に位置する。「trans」立体配置では、置換基は環の面との関係において反対側に位置する。「cis」と「trans」種の混合物を有する化合物は、「cis/trans」と指定される。架橋二環式系に結合している置換基原子（H以外）は、「エンド」または「エキソ」立体配置であってよい。「エンド」立体配置では、置換基は残りの2つの架橋のうちより大きな架橋への架橋（橋頭ではない）点に結合しており、「エキソ」立体配置で、置換基は、残りの2つの架橋のうちより小さな架橋への架橋点に結合している。

20

## 【0100】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、空間におけるこれらの原子の配置が異なる、同一の構成の異性体を指す。エナンチオマーおよびジアステロマーは、非対称的に置換されている炭素原子がキラル中心として作用する立体異性体である。本明細書で使用される場合、「キラル」という用語は、その鏡像上で重ね合わせできない分子を指し、これは、対称の軸および面または中心が不在であることを意味する。本明細書で使用される場合、「エナンチオマー」という用語は、互いに鏡像であり、重ね合わせできない一对の分子種の1つを指す。本明細書で使用される場合、「ジアステロマー」という用語は、鏡像と関係のない立体異性体を指す。

30

明細書では、「周辺温度」および「室温」という用語は交換可能なように使用される。これらは一般的に15 ~ 25 の範囲の温度を指す。

40

明細書では、「個体」および「哺乳動物」という用語は交換可能なように使用される。両方ともヒトまたは動物を指す。

## 【0101】

本発明の明細書で開示された化合物は薬学的に許容される塩の形態で存在し得る。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の明細書で開示された化合物の無毒性の酸性/アニオン性または塩基性/カチオン性の塩形態を指す。適切な薬学的に許容される塩として、例えば、本発明の明細書で開示された化合物の溶液を、薬学的に許容される酸、例えば、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの溶液と混合することにより形成することができる酸付加塩が挙げられる。

50

## 【0102】

さらに本発明の明細書で開示された化合物が酸性部分を保持する場合、適切な薬学的に許容されるその塩として、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩など、および適切な有機配位子と形成される塩、例えば、第四級アンモニウム塩などを挙げることができる。よって、代表的な薬学的に許容される塩として、制限なしで、酢酸塩、アスピレート (aspirate)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、カンシル酸塩 (またはカンファースルホン酸塩)、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、ヒドロ臭素 (hydrobromine)、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソチオン酸塩、乳酸、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、硝酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩/リン酸水素塩、糖酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。(例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag; Helvetica Chimica Acta- Zurich, 2002, 329-345; および Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19を参照されたい、)。

10

20

## 【0103】

本発明の明細書で開示された化合物は、非溶媒和または溶媒和形態の形態で存在し得る。本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、本発明の明細書に開示された化合物と、1つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、水、エタノール、DMSO、または他の有機溶媒とを含む分子複合体について記載している。本発明の明細書に開示された化合物が水と共に溶媒和物を形成する場合、「水和物」という用語を「溶媒和物」の代わりに使用することができる。薬学的に許容される溶媒和物として、水和物および溶媒和物が挙げられ、溶媒は同位体置換されている、例えば、D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-アセトン、d<sub>6</sub>-DMSOであってよい。

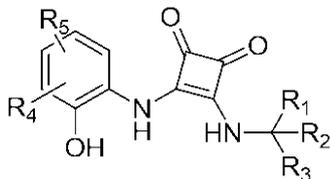
30

## 【0104】

II. 化合物

一態様では、本発明の明細書は、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体を含む式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

## 【化15】



式 I

40

[式中、

R<sub>1</sub>は、

i) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、

50

## 【0105】

i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

10

i i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル、

20

i v)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、

## 【0106】

v) トリ- $C_{1-5}$ アルキルシリル、ならびに

v i)  $OR_6$ 、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルから選択され、

30

$R_2$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択されるか、

または $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、

## 【0107】

i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6~12員のアリール、

40

## 【0108】

i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選

50

択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、  
【0109】

i i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $CD_3$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、または

i v)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4～12員のヘテロシクリル、を形成するが、ただし、 $R_1$ および $R_2$ が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 $R_3$ は存在しないことを条件とし、

$R_3$ は、

【0110】

i) 水素、重水素、 $-CO_2R_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_6$ 、 $CD_2CD_3$ 、ハロ、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、スルホネート、ホスホネート、

i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、

【0111】

i i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、

【0112】

i v)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$

アルキル - C ( O ) O - 、 - C ( O ) O - C<sub>1-6</sub>アルキル、C ( O ) N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、 - N R<sub>6</sub> C ( O ) R<sub>7</sub>、ハロ、O R<sub>6</sub>、R<sub>6</sub> S ( O )<sub>2</sub> O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6 ~ 12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3 ~ 11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4 ~ 12員のヘテロシクリル、

【0113】

v) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、- N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル - C ( O ) O - 、 - C ( O ) O - C<sub>1-6</sub>アルキル、C ( O ) N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、 - N R<sub>6</sub> C ( O ) R<sub>7</sub>、ハロ、O R<sub>6</sub>、R<sub>6</sub> S ( O )<sub>2</sub> O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6 ~ 12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3 ~ 11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリール、ならびに

10

【0114】

vi) O R<sub>6</sub>、6 ~ 12員のアリール、3 ~ 11員のシクロアルキル、- C O<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- C ( O ) N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、ハロ、5 ~ 12員のヘテロアリール、4 ~ 12員のヘテロシクリル、- S i ( C<sub>1-6</sub>アルキル )、C<sub>2-5</sub>アルケニル、およびC<sub>2-5</sub>アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキルから選択され、

20

R<sub>4</sub>は、- C O<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- C ( O ) N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、- N R<sub>6</sub> C ( O ) R<sub>7</sub>、- N R<sub>6</sub> C O<sub>2</sub> R<sub>7</sub>、- N R<sub>6</sub> C ( O ) N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、- N R<sub>7</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、- N R<sub>7</sub> S O<sub>2</sub> N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、ハロ、C N、- S O<sub>2</sub> N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、および - S O<sub>2</sub> R<sub>6</sub>から選択され、

R<sub>5</sub>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、- O R<sub>6</sub>、ハロ、- N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、C N、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、および - N O<sub>2</sub>から選択され、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、独立して、

30

【0115】

i) 水素、

ii) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシアルキル、アラルキル、C D<sub>3</sub>、

iii) C<sub>2-5</sub>アルケニル、C<sub>2-5</sub>アルキニル、

iv) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6 ~ 12員のアリール、

v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3 ~ 11員のシクロアルキル、

vi) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5 ~ 12員のヘテロアリール、および

40

vii) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリル、

から選択されるか、

またはR<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、これらが結合している窒素と一緒にあって、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4 ~ 12員のヘテロシクリルを形成し、

Wは、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、C<sub>2-5</sub>アルキニル、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、およびヒドロキシルから選択される]

【0116】

一部の実施形態では、上記に記載されている式Iの化合物は、以下の条件のうちの1つ

50

または複数を有する式 I の化合物であり得る：

- a)  $R_1$  が上に記載されているように置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリールである場合、 $R_3$  は上に記載されているように置換されていてもよい 4 または 5 員のヘテロシクリルではなく、 $R_3$  が上に記載されているように置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリールまたは上に記載されているように置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリールである場合、 $R_1$  は上に記載されているように置換されていてもよい 4 または 5 員のヘテロシクリルではない、
- b)  $R_1$ 、 $R_2$ 、または  $R_3$  のいずれかが  $C_{1-5}$  アルキルまたは  $C_{1-10}$  アルキルであり、 $R_4$  が  $-SO_2NR_6R_7$  である場合、 $R_5$  は水素ではない、
- c)  $R_1$  または  $R_3$  のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい 4 または 5 員のヘテロシクリルである場合、 $R_2$  は  $C_{1-10}$  アルキルではない、
- d)  $R_1$  または  $R_3$  のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリールであり、 $R_4$  が  $-SO_2NR_6R_7$  である場合、 $-SO_2NR_6R_7$  における  $R_6$  と  $R_7$  のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリールでもない、
- e)  $R_1$  および  $R_2$  が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリールを形成し、 $R_4$  が  $-SO_2NR_6R_7$  である場合、 $R_5$  は  $C_{1-6}$  アルキルでも  $CN$  でもなく、 $-SO_2NR_6R_7$  における  $R_6$  と  $R_7$  の両方が  $C_{1-6}$  アルキルである、ならびに
- f)  $R_1$  および  $R_2$  が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成する場合、 $R_3$  は水素ではない。

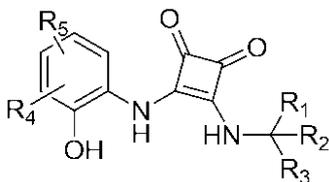
10

20

したがって、別の態様では、本発明の明細書は、そのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体を含む式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0117】

【化16】



30

式 I

[ 式中、

$R_1$  は、

- i)  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルコキシアリル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$  アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$  アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリール、W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のシクロアルキル、W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリール、および W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリルから選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリール、

40

【0118】

- ii)  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルコキシアリル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$  アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$  アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 6 ~ 12 員のアリール、W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 3 ~ 11 員のシクロアルキル、W から選択される少なくとも 1 つの基で置換されていてもよい 5 ~ 12 員のヘテロアリール、お

50

よびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、

【0119】

i i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル、

10

i v)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、

20

【0120】

v) トリ- $C_{1-5}$ アルキルシリル、ならびに

v i)  $OR_6$ 、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、八口、5～12員のヘテロアリール、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル

から選択され、

$R_2$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択されるか、

30

または $R_1$ および $R_2$ はこれらが結合している炭素と一緒にあって、

【0121】

i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6～12員のアリール、

40

i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、

【0122】

i i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_1$

50

$-_6$ アルキル - C(O)O -、 - C(O)O -  $C_{1-6}$ アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、CD<sub>3</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5~12員のヘテロアリール、または

iv)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 - NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 $C_{1-6}$ アルキル - C(O)O -、 - C(O)O -  $C_{1-6}$ アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、を形成するが、ただしR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、R<sub>3</sub>は存在しないことを条件とし、

R<sub>3</sub>は、

【0123】

i) 水素、重水素、 - CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、 - NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - OR<sub>6</sub>、CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、ハロ、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、スルホネート、ホスホネート、

ii)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 - NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 $C_{1-6}$ アルキル - C(O)O -、 - C(O)O -  $C_{1-6}$ アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール

【0124】

iii)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 - NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 $C_{1-6}$ アルキル - C(O)O -、 - C(O)O -  $C_{1-6}$ アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3~11員のシクロアルキル

【0125】

iv)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 - NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 $C_{1-6}$ アルキル - C(O)O -、 - C(O)O -  $C_{1-6}$ アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、 - NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O - (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4~12員のヘテロシクリル、

## 【0126】

v)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアリール、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリーール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリーール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリーール、ならびに

10

## 【0127】

vi)  $OR_6$ 、6~12員のアリーール、3~11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5~12員のヘテロアリーール、4~12員のヘテロシクリル、 $-Si(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキルから選択され、

$R_4$ は、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $-NR_6CO_2R_7$ 、 $-NR_6C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_7SO_2R_6$ 、 $-NR_7SO_2NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアリール、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ハロ、 $CN$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、および $-SO_2R_6$ から選択され、

20

$R_5$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-OR_6$ 、ハロ、 $-NR_6R_7$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、および $-NO_2$ から選択され、

$R_6$ および $R_7$ は、独立して、

## 【0128】

i) 水素、

ii)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアリール、 $C_{2-6}$ アルコキシアリール、アラリール、 $CD_3$ 、

iii)  $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、

iv) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6~12員のアリーール、

30

v) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3~11員のシクロアルキル、

vi) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5~12員のヘテロアリーール、および

## 【0129】

vii) Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリル

から選択されるか、

または $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒に、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルを形成し、

40

Wは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、およびヒドロキシルから選択されるが、

ただし、

## 【0130】

a)  $R_1$ が、上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリーールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリーールである場合、 $R_3$ は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルではなく、 $R_3$ が上に記載されているように置換されていてもよい6~12員のアリーールまたは上に記載されているように置換されていてもよい5~12員のヘテロアリーールである場合、 $R_1$ は、上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘ

50

テロシクリルではない、

b)  $R_1$ 、 $R_2$ 、または $R_3$ のいずれかが $C_{1-5}$ アルキルまたは $C_{1-10}$ アルキルであり、 $R_4$ が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 $R_5$ は水素ではない、

c)  $R_1$ または $R_3$ のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい4または5員のヘテロシクリルである場合、 $R_2$ は $C_{1-10}$ アルキルではない

d)  $R_1$ または $R_3$ のいずれかが上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールであり、 $R_4$ が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 $-SO_2NR_6R_7$ における $R_6$ と $R_7$ のどちらも、水素でも、上に記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールでもない、

e)  $R_1$ および $R_2$ が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールを形成し、 $R_4$ が $-SO_2NR_6R_7$ である場合、 $R_5$ は $C_{1-6}$ アルキルでも、またはCNでもなく、 $-SO_2NR_6R_7$ における $R_6$ と $R_7$ の両方が $C_{1-6}$ アルキルである、ならびに

f)  $R_1$ および $R_2$ が、これらが結合している炭素と一緒にあって、上に記載されているように置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する場合、 $R_3$ は水素ではない

ことを条件とする]。

【0131】

一部の実施形態では、 $R_1$ は、

i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、

ii)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、

【0132】

iii)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル、

iv)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$  (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択

10

20

30

40

50

される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、  
v) トリ-C<sub>1-5</sub>アルキルシリル、ならびに

vi) OR<sub>6</sub>、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、ハロ、5～12員のヘテロアリール、4～12員のヘテロシクリル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、およびC<sub>2-5</sub>アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、およびC<sub>2-5</sub>アルキニルから選択され、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、およびWは式Iに定義されている通りである。

【0133】

一部の実施形態では、R<sub>1</sub>は式Iに記載されているように置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>1</sub>は、OR<sub>6</sub>および3～11員のシクロアルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されているC<sub>1-10</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>1</sub>は非置換のC<sub>1-10</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>2</sub>は水素である。

【0134】

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は式Iのように置換されていてもよい6～12員のアリールである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は非置換の6～12員のアリールである。

一部の実施形態では、R<sub>6</sub>は式Iに記載されているように置換されていてもよい水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>6</sub>は水素または非置換のC<sub>1-6</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>6</sub>は水素である。

【0135】

一部の実施形態では、R<sub>2</sub>は水素である。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は式Iに記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は、少なくとも1つのC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は非置換の5～12員のヘテロアリールである。

一部の実施形態ではR<sub>3</sub>は、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は式Iに定義されている通りである。

一部の実施形態では、R<sub>2</sub>は式Iに記載されているように置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は水素である。

【0136】

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は式Iに記載されているように置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は非置換のC<sub>1-5</sub>アルキルである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は式Iに記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールである。

一部の実施形態では、R<sub>3</sub>は非置換の6～12員のアリールである。

一部の実施形態では、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、これらが結合している炭素と一緒に、

i) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルコキシアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-C(O)O-、-C(O)O-C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>、ハロ、OR<sub>6</sub>、R<sub>6</sub>S(O)<sub>2</sub>O- (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択

10

20

30

40

50

される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する6～12員のアリール、

i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する3～11員のシクロアルキル、  
【0137】

i i i)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、 $CD_3$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する5～12員のヘテロアリール、または

i v)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基を任意に有する4～12員のヘテロシクリルを形成するが、

ただし、 $R_1$ および $R_2$ が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 $R_3$ は存在しないことを条件とし、

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、およびWは式Iで定義された通りであることを条件とする。

【0138】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、式Iに記載されているように置換されていてもよい6～12員のアリールを形成する。

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、少なくとも1つの $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい6～12員のアリールを形成する。

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、式Iに記載されているように置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを形成する。

【0139】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、少なくとも1つの $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを形成する。

一部の実施形態では $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、式I

10

20

30

40

50

に記載されているように置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。

【0140】

一部の実施形態では $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒に、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、および5～12員のヘテロアリール（ $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい）から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。

一部の実施形態では、 $R_1$ は、3～11員のシクロアルキル、トリ- $C_{1-5}$ アルキルシリル、および $C_{1-10}$ アルキル（ $OR_6$ 、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5～12員のヘテロアリール、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく、この6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、5～12員のヘテロアリール、および4～12員のヘテロシクリルのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ （スルホネート）、ホスホネート、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、および $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で任意にさらに置換されている）から選択され、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $W$ は、式Iに対して定義されているものと同じである。

10

20

【0141】

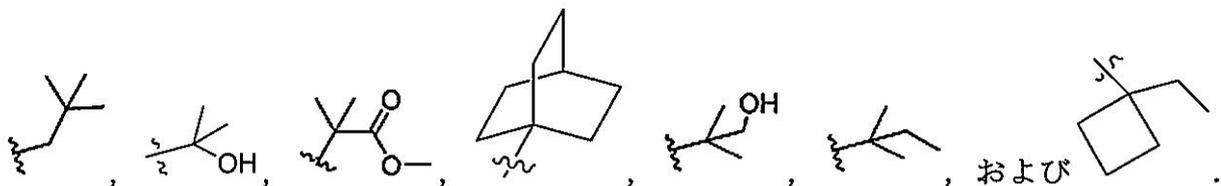
一部の実施形態では、 $R_1$ は、3～8員のシクロアルキル、トリ- $C_{1-5}$ アルキルシリル、および $C_{1-6}$ アルキル（ $OR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、およびハロから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい）から選択され、この3～8員のシクロアルキルは、 $C_{1-6}$ アルキル、アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ハロ、および $OR_6$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、3～7員のシクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される。

一部の実施形態では、 $R_1$ は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、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、

30

【0142】

【化17】



40

から選択される。

【0143】

一部の実施形態では、 $R_2$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される。一部の実施形態では、 $R_2$ は水素または $C_{1-5}$ アルキルである。

一部の実施形態では、 $R_2$ は、水素、メチル、およびエチルから選択される。

【0144】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒に、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、5～12員のヘテロアリール、または4～12員のヘテロシクリルを形成するが、ただし、 $R_1$ および $R_2$ が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 $R_3$ は存在しないことを条件とし、この6～

50

12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、5～12員のヘテロアリール、および4～12員のヘテロシクリルのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、および $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で任意にさらに置換されており、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $W$ は式Iに対して定義されているものと同じである。

10

## 【0145】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、または5～12員のヘテロアリールを形成するが、ただし、 $R_1$ および $R_3$ が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 $R_3$ は存在しないことを条件とし、この6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、および5～12員のヘテロアリールのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、八口、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、 $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、および $W$ から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で任意にさらに置換されており、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $W$ は式Iに対して定義されているものと同じである。

20

## 【0146】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、または5～12員のヘテロアリールを形成するが、ただし、 $R_1$ および $R_3$ が結合している炭素が芳香族または二重結合の一部である場合、 $R_3$ は存在しないことを条件とし、この6～12員のアリール、3～11員のシクロアルキル、および5～12員のヘテロアリールのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OR_6$ 、および八口から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく、 $R_6$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、3～7員のシクロアルキル、 $C_{1-6}$ 八口アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される。

30

## 【0147】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、フェニル、インダン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、クロマン、イソクロマン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、チオクロマン1,1-ジオキシド、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、(1s,4s)-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[4.5]デカン、[5.5]ウンデカン、5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン、または4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドールを形成し、これらのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、5～8員のヘテロアリール、および八口から選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい。

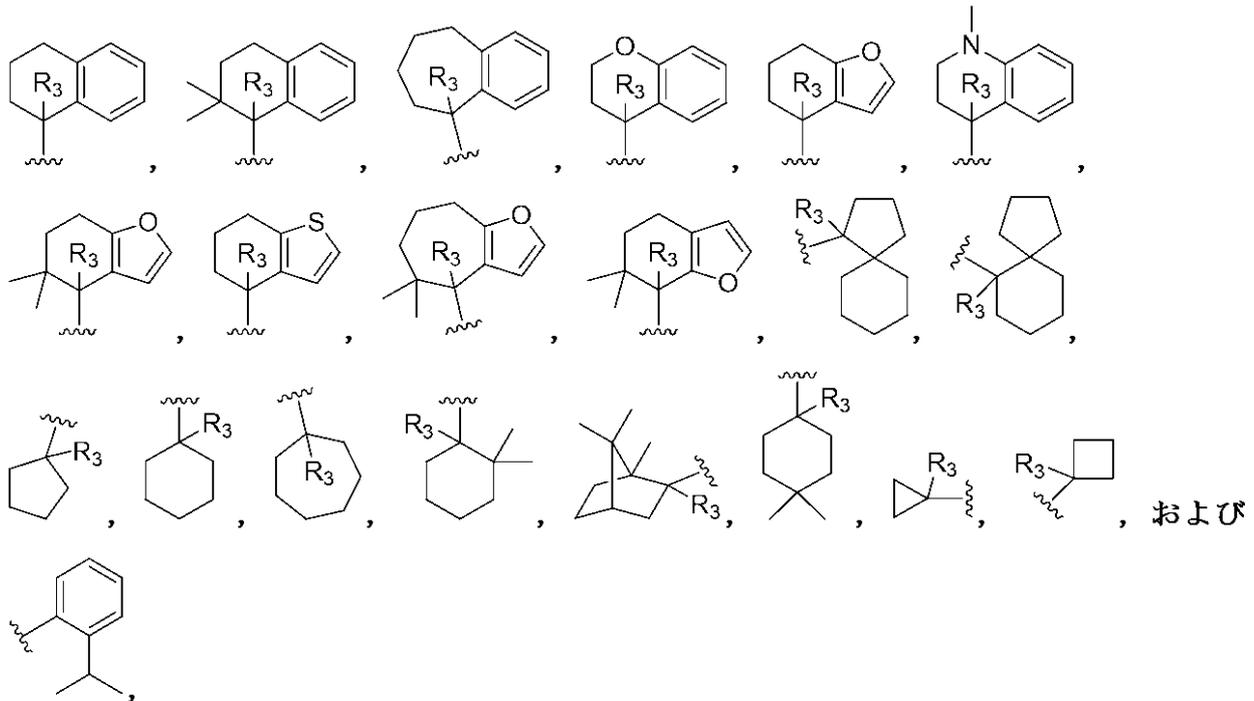
40

## 【0148】

一部の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、

50

【化 18】



10

20

から選択される環を形成し、

【化 19】

 は NH への結合点を示す。

【0149】

一部の実施形態では、 $R_3$ は、水素、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、5~12員のヘテロアリール、および $C_{1-10}$ アルキル( $OR_6$ 、6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、 $-CO_2R_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、ハロ、5~12員のヘテロアリール、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される少なくとも1つの基で置換されているもよい)から選択され、この6~12員のアリール、3~11員のシクロアルキル、5~12員のヘテロアリール、および4~12員のヘテロシクリルのそれぞれが $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $-NR_6R_7$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $C(O)O-$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_6C(O)R_7$ 、ハロ、 $OR_6$ 、 $R_6S(O)_2O-$ (スルホネート)、ホスホネート、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されているもよい6~12員のアリール、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されているもよい3~11員のシクロアルキル、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されているもよい5~12員のヘテロアリール、およびWから選択される少なくとも1つの基で置換されているもよい4~12員のヘテロシクリルから選択される少なくとも1つの基で任意にさらに置換されており、 $R_6$ 、 $R_7$ 、およびWは式Iに対して定義されているものと同じである。

30

40

【0150】

一部の実施形態では、 $R_3$ は、水素、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、フェニル、3~8員のシクロアルキル、5~8員のヘテロアリール、および $C_{1-6}$ アルキル( $OR_6$ 、3~8員のシクロアルキル、およびフェニルから選択される少なくとも1つの基で置換されているもよい)から選択され、このフェニル、3~8員のシクロアルキル、および5~8員のヘテロアリールのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、アルコキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ハロ、および $OR_6$ から選択される少なくとも1つの基で任意にさらに置換されており、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、3~

50

6員のシクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、および $C_{2-5}$ アルキニルから選択される。

【0151】

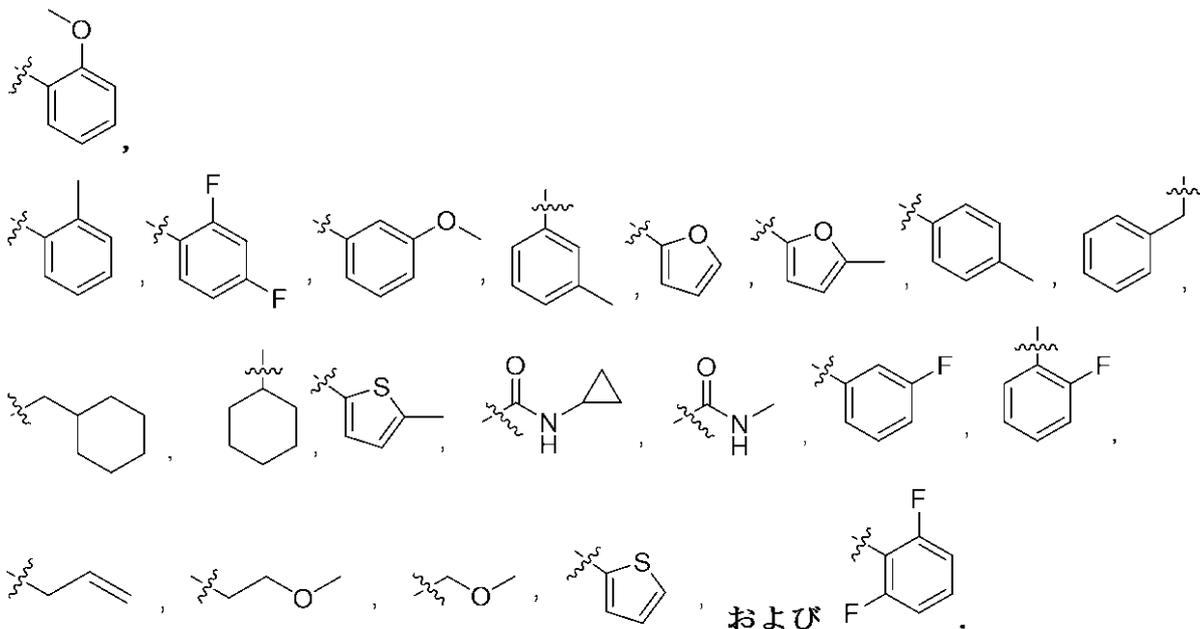
一部の実施形態では、 $R_3$ は、水素、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、フェニル、3～8員のシクロアルキル、5～8員のヘテロアリール、および $C_{1-6}$ アルキル(メトキシ、エトキシ、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい)から選択され、このフェニル、3～8員のシクロアルキル、および5～8員のヘテロアリールのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OR_6$ 、およびハロから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよく、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、および3～6員のシクロアルキルから選択される。

10

【0152】

一部の実施形態では、 $R_3$ は、水素、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、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、エチニル(ethynyl)、フェニル、

【化20】



20

30

から選択される。

【0153】

一部の実施形態では、 $R_4$ は、 $-C(O)NR_6R_7$ および $-SO_2NR_6R_7$ から選択され、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、i)水素、ii) $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、アラルキル、iii) $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、iv)Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい6～12員のアリール、v)Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい3～11員のシクロアルキル、vi)Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、およびvii)Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルから選択されるか、または $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒に、Wから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成し、Wは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、およびヒドロキシルからなる。

40

【0154】

一部の実施形態では、 $R_4$ は、 $-C(O)NR_6R_7$ および $-SO_2NR_6R_7$ から選択され

50

、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2-6}$ アルコキシアルキル、およびアラルキルから選択されるか、または $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、およびヒドロキシルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンを形成し、このピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい。

#### 【0155】

一部の実施形態では、 $R_4$ は $-C(O)NR_6R_7$ であり、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、およびアラルキルから選択されるか、または $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、およびヒドロキシルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、およびアラルキルから選択される。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、 $C_{1-6}$ アルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンを形成し、このピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい。

#### 【0156】

一部の実施形態では、 $R_4$ は $-SO_2NR_6R_7$ であり、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、およびアラルキルから選択されるか、または $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、およびヒドロキシルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、およびアラルキルから選択される。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、 $C_{1-6}$ アルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリンを形成し、このピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンのそれぞれは、 $C_{1-6}$ アルキルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい。

#### 【0157】

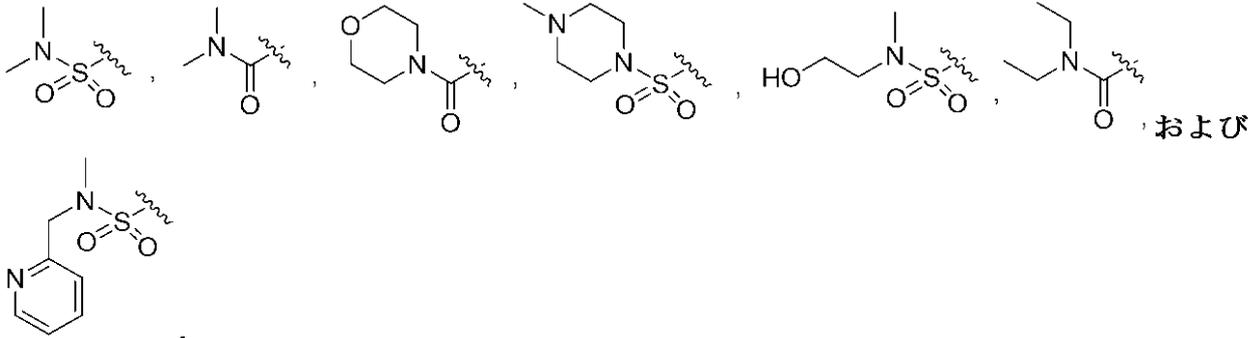
一部の実施形態では、 $R_4$ は、

10

20

30

## 【化 2 1】



10

から選択される。

## 【0158】

一部の実施形態では、 $R_4$ はハロである。

一部の実施形態では、 $R_5$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、およびハロから選択される。

一部の実施形態では、 $R_5$ は水素またはハロである。一部の実施形態では、 $R_5$ は水素である。一部の実施形態では、 $R_5$ はハロである。一部の実施形態では、 $R_5$ は塩素である。

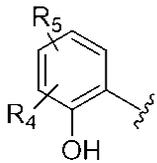
一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、およびアラキルから選択されるか、または $R_6$ および $R_7$ は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、およびヒドロシルから選択される少なくとも1つの基で置換されていてもよい4~12員のヘテロシクリルを形成する。

20

## 【0159】

一部の実施形態では、式 I における部分：

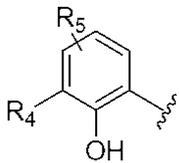
## 【化 2 2】



30

は、形態：

## 【化 2 3】

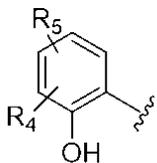


を有する。

## 【0160】

一部の実施形態では、式 I における部分：

## 【化 2 4】

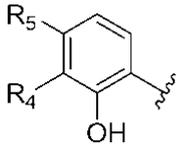


は、形態：

## 【0161】

40

## 【化 2 5】



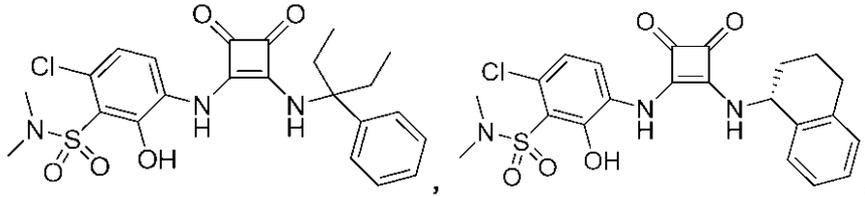
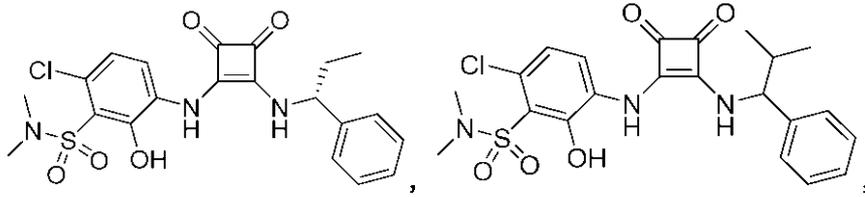
を有する。

R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub>のそれぞれに対する各実施形態は、本明細書で開示されているように、他に提供されていない限り、互いの任意の組合せであり得る。

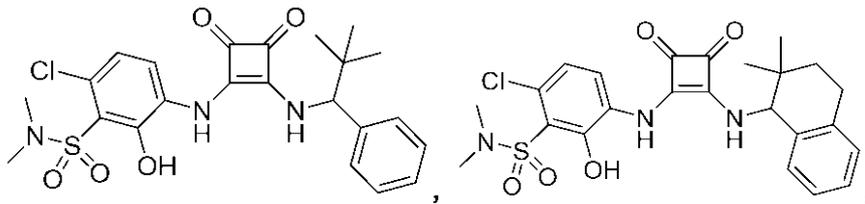
一部の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩は、

## 【 0 1 6 2】

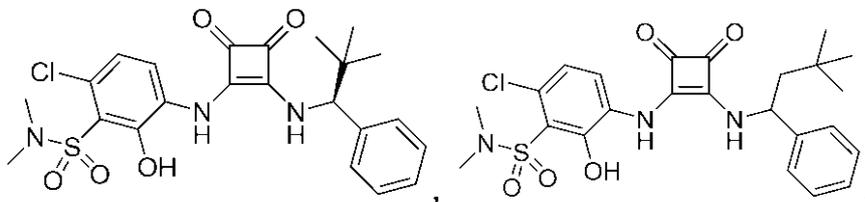
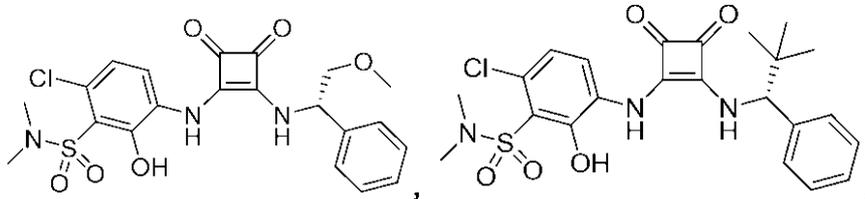
【化 2 6】



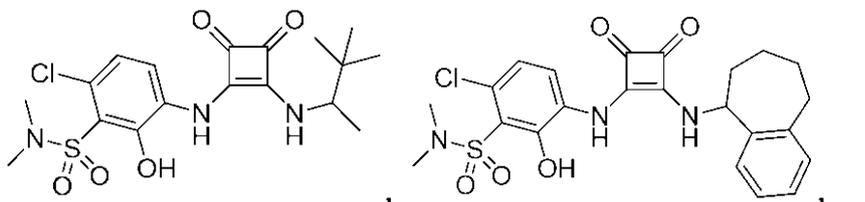
10



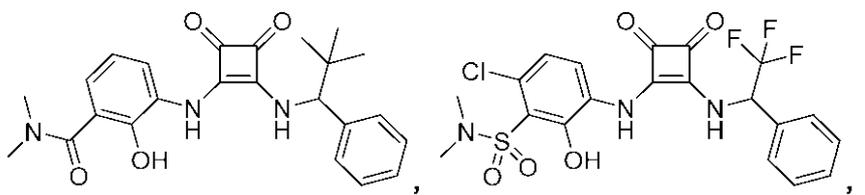
20

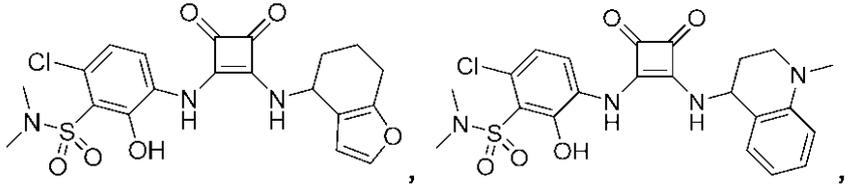
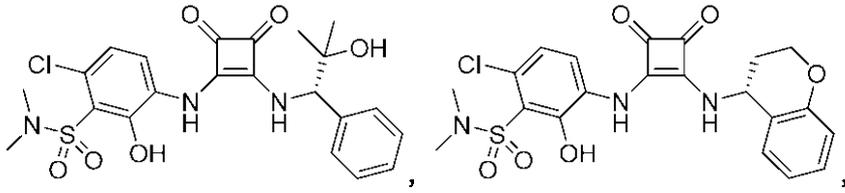


30

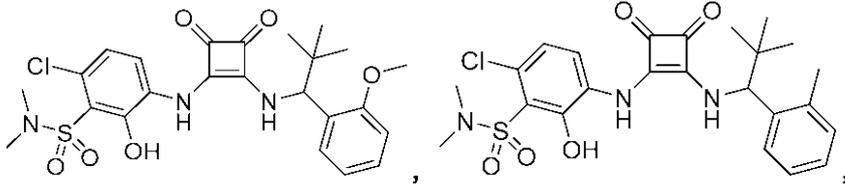


40

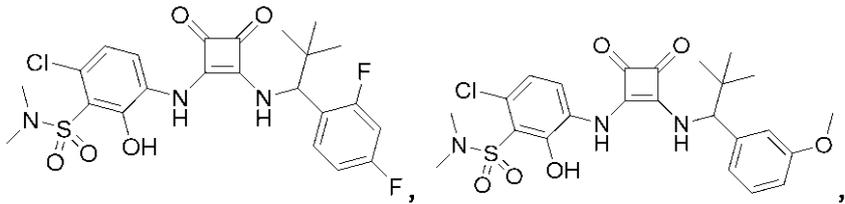
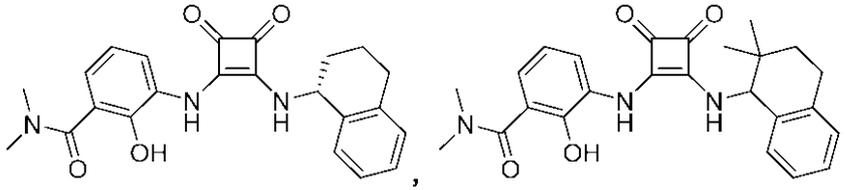




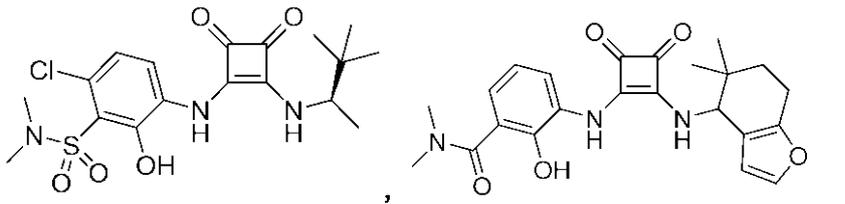
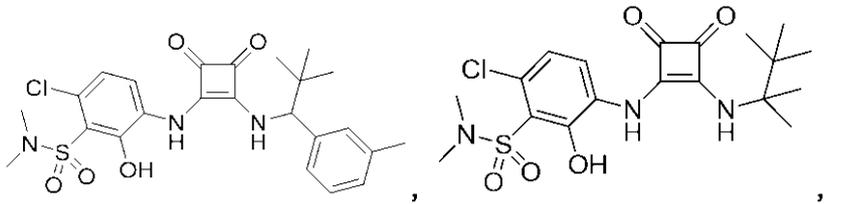
10



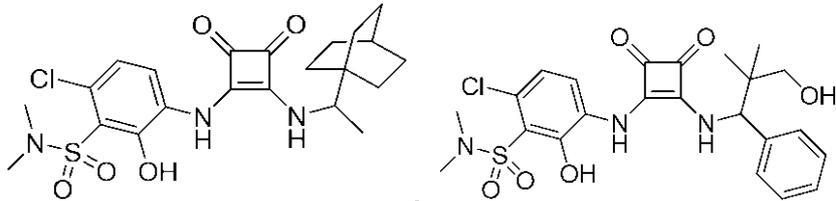
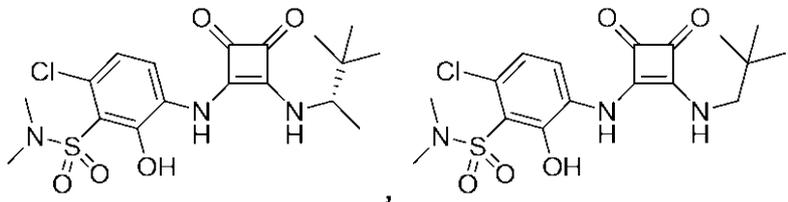
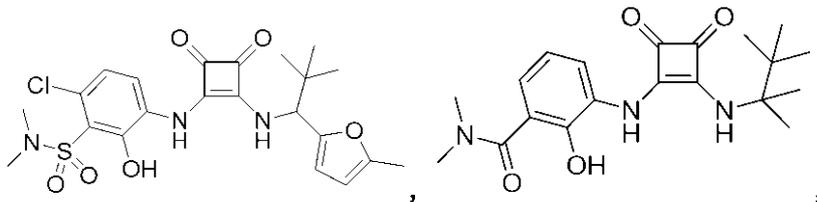
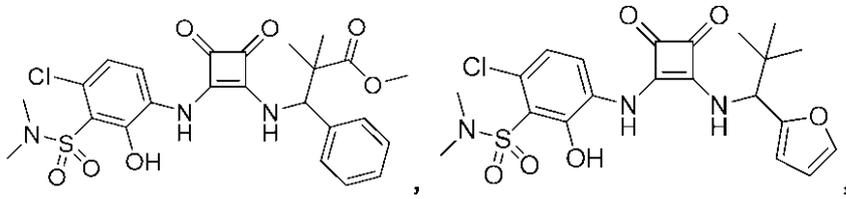
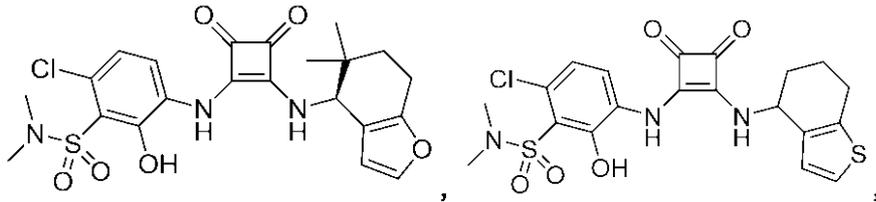
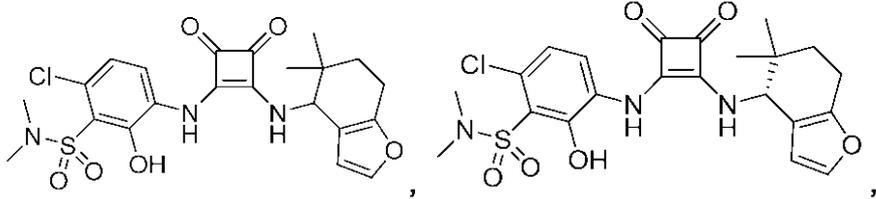
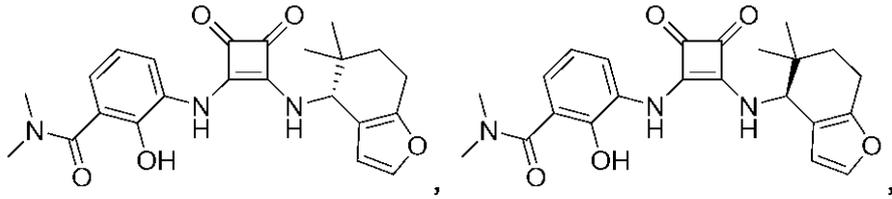
20



30



40

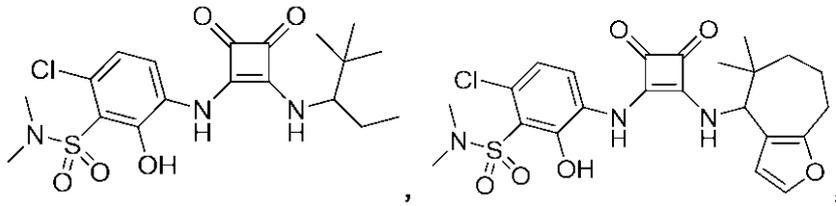
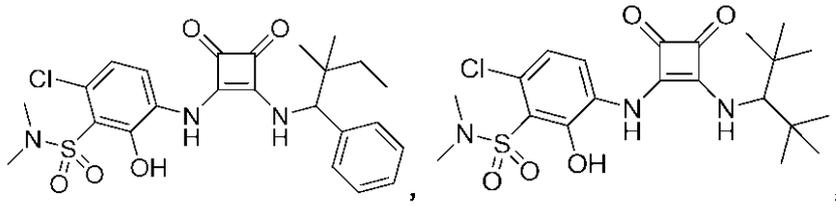


10

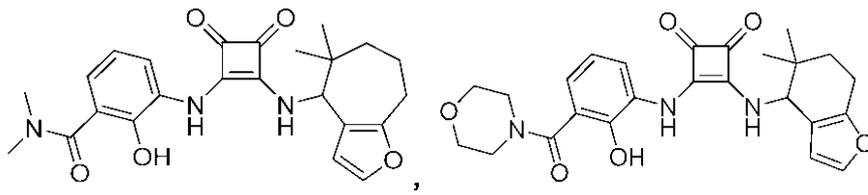
20

30

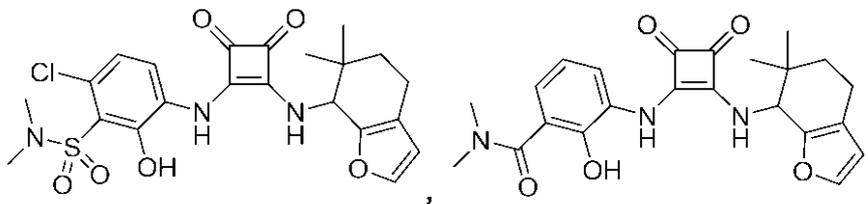
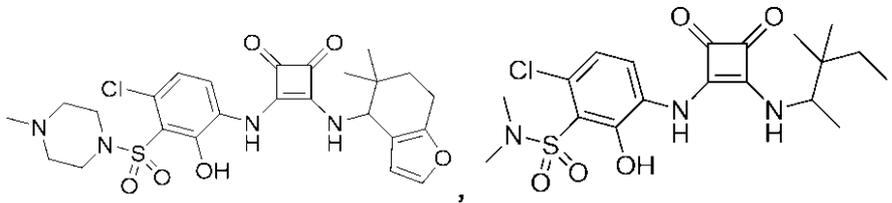
40



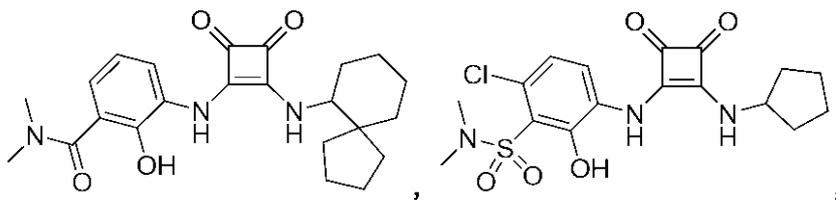
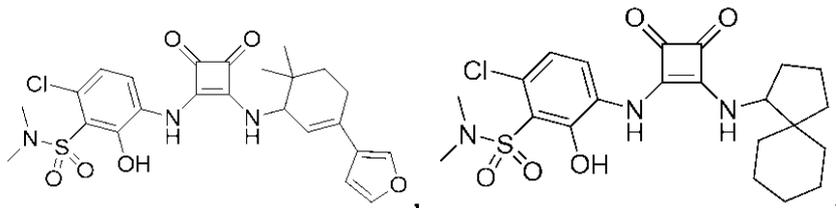
10



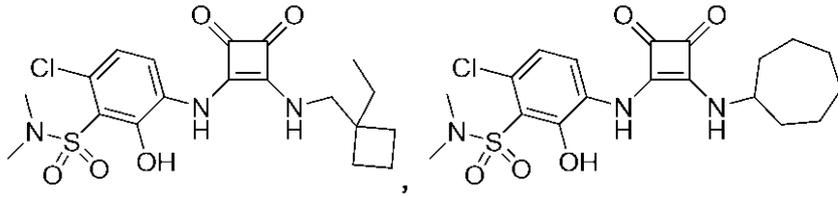
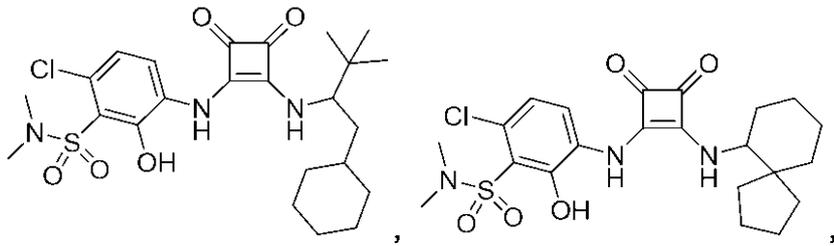
20



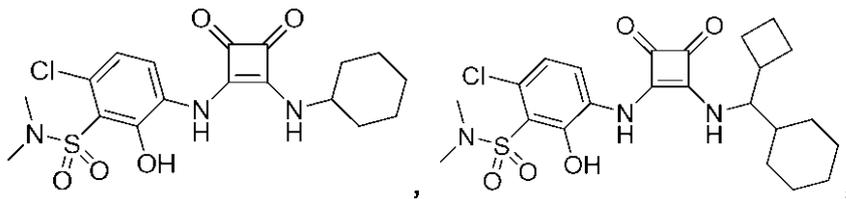
30



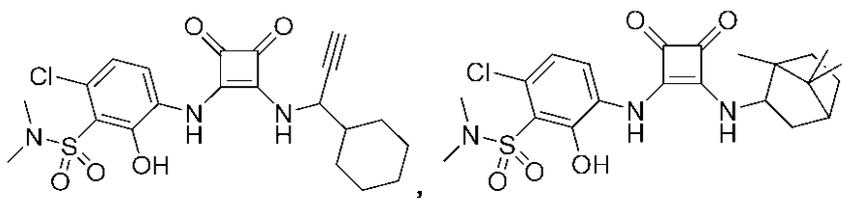
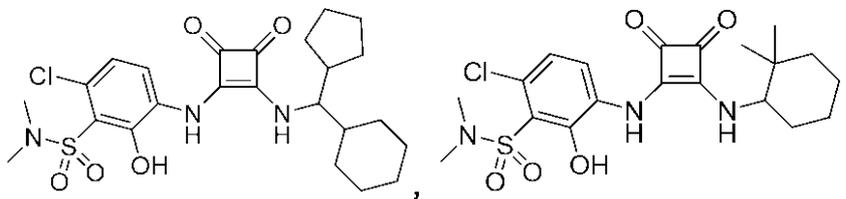
40



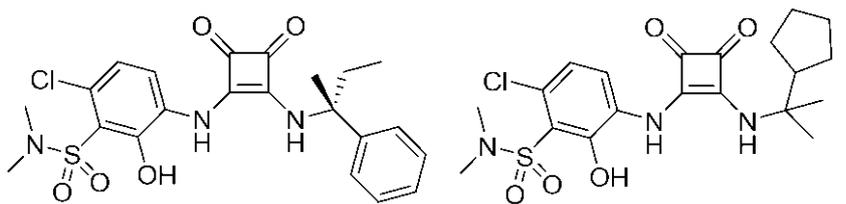
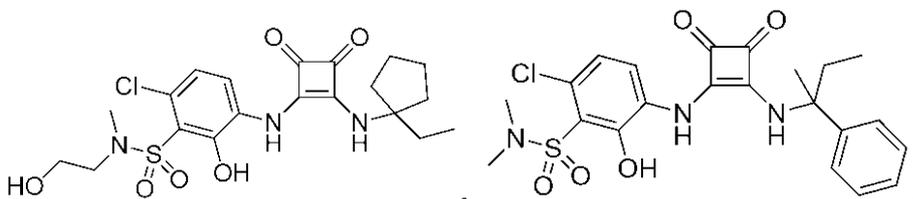
10



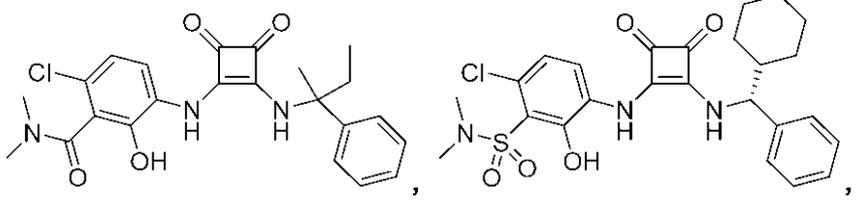
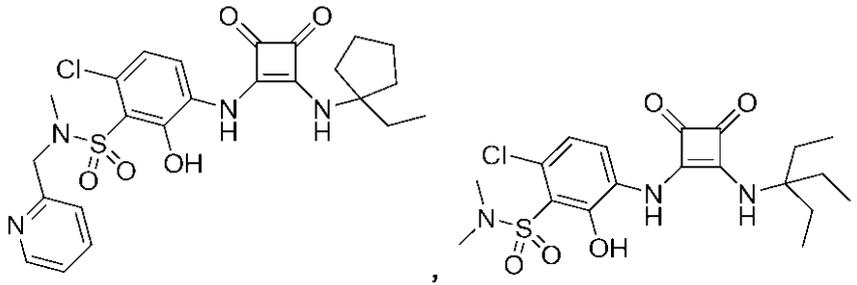
20



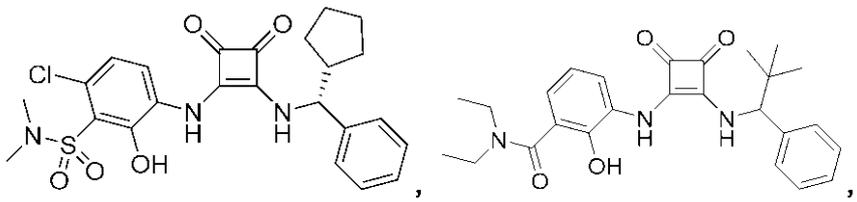
30



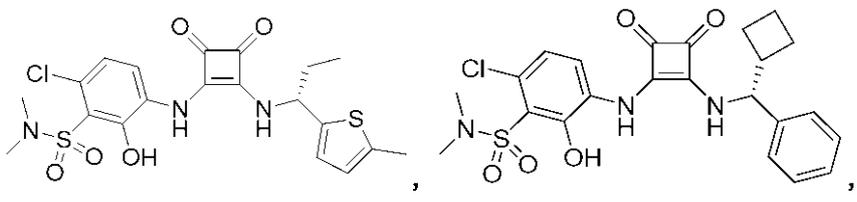
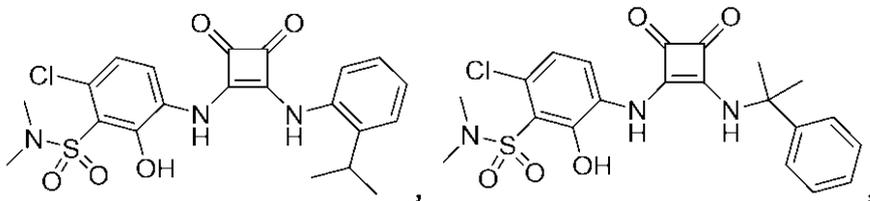
40



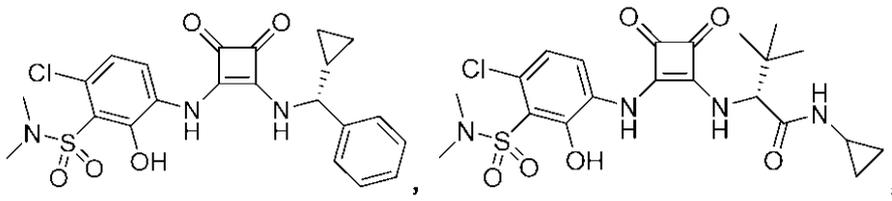
10



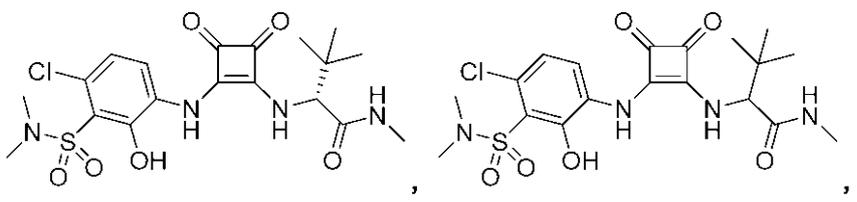
20

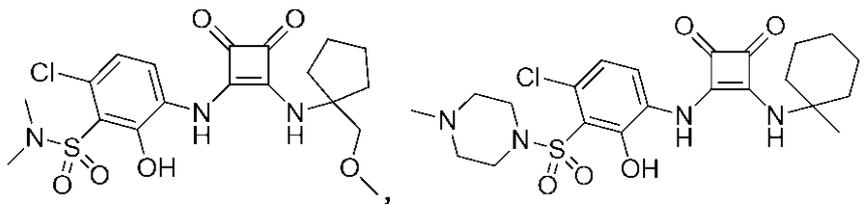
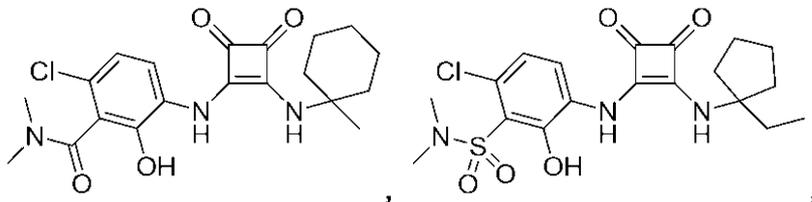
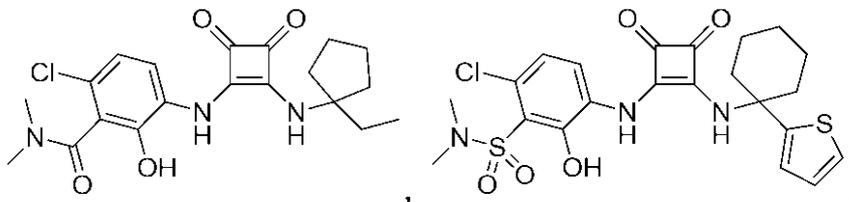
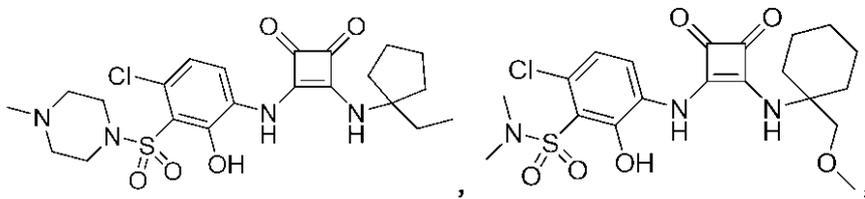
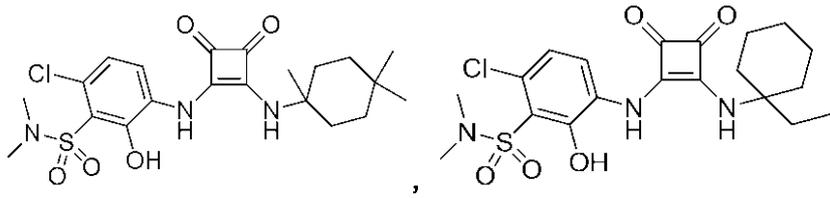
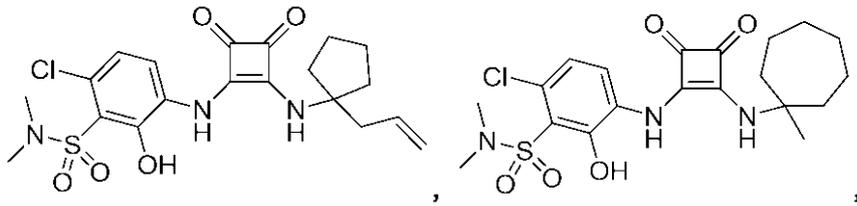
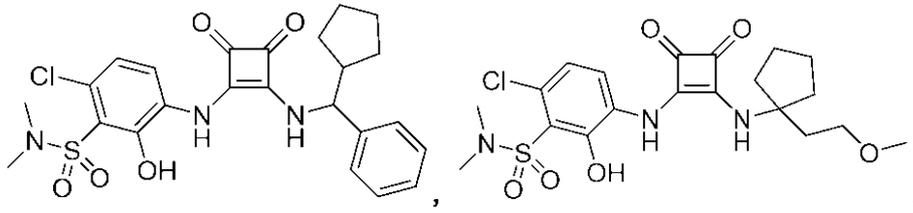


30



40



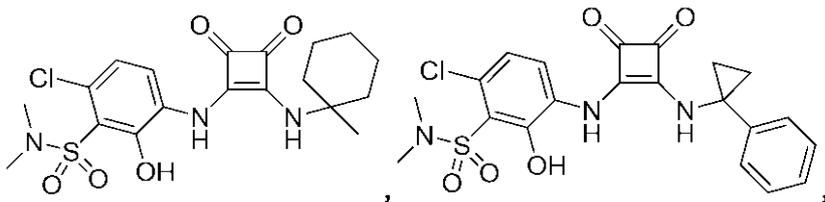
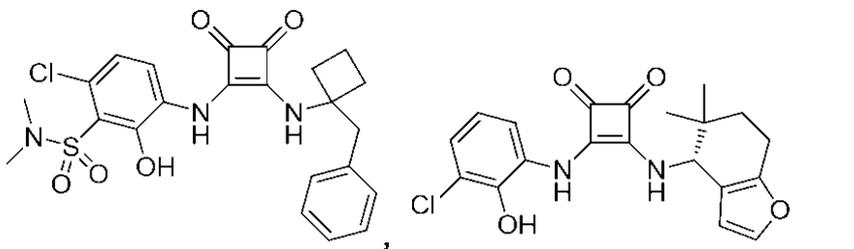
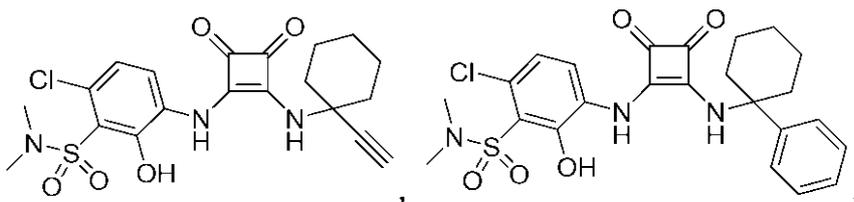
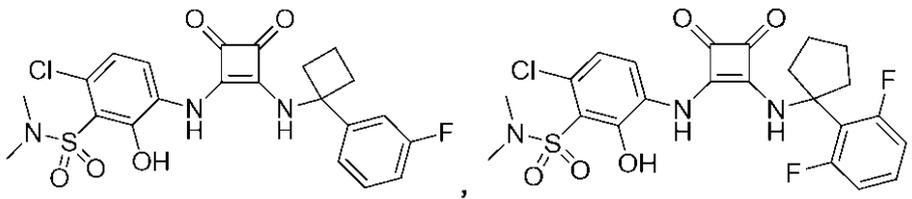
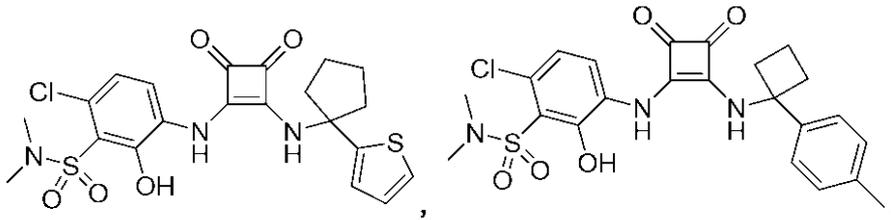
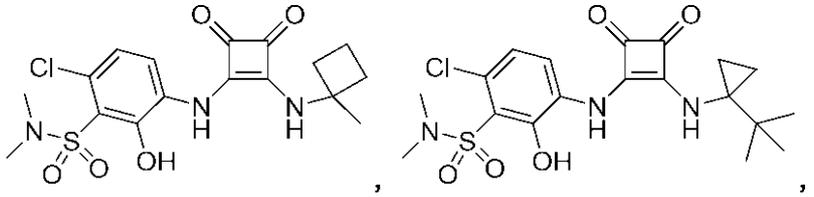
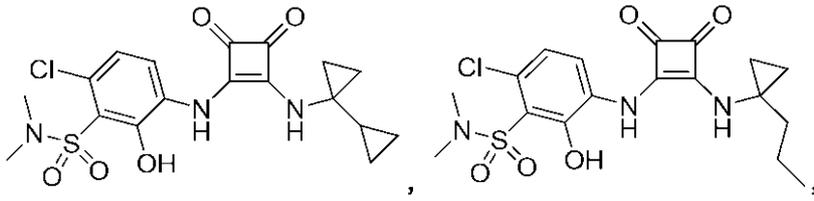


10

20

30

40

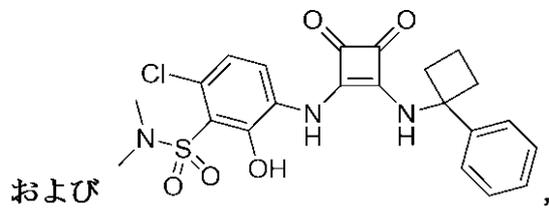
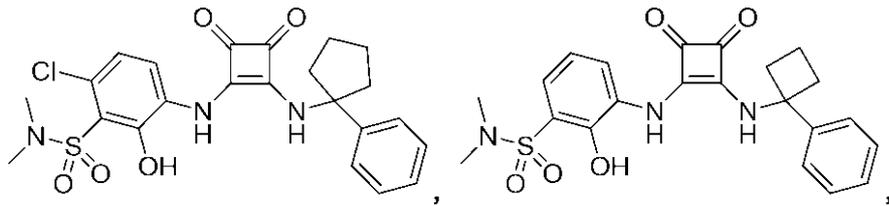
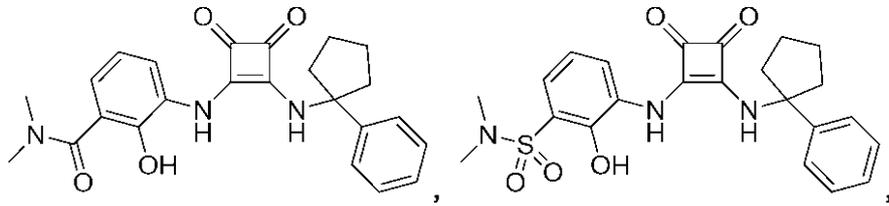
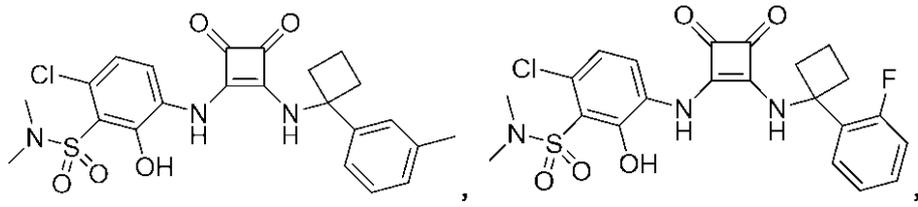


10

20

30

40



10

20

または薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0163】

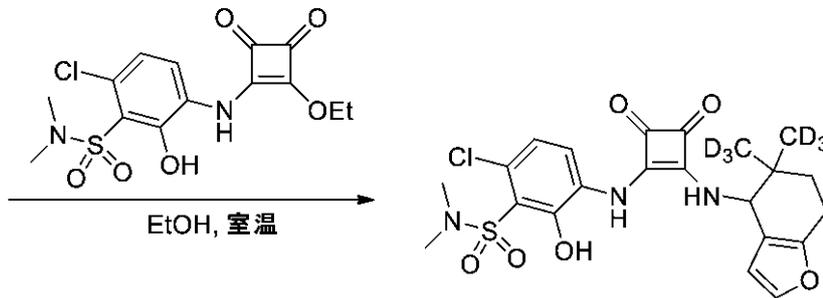
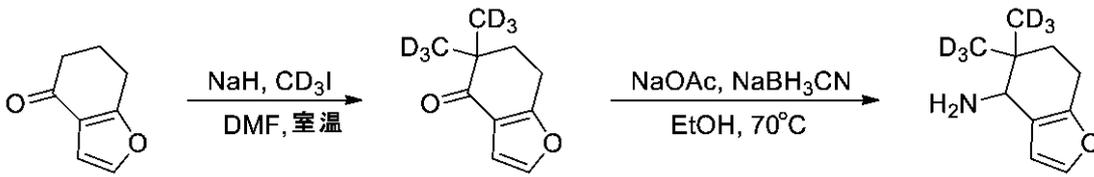
一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物（例えば、式Iの化合物）は、重水素化することができ、この化合物において、1個または複数の水素原子（ $^1\text{H}$ 原子）は重水素（ $^2\text{H}$ またはD）で置き換えられている。非限定的例の重水素化化合物および合成が以下のスキーム1～8に示されている。

30

【0164】

スキーム1：

## 【化27】

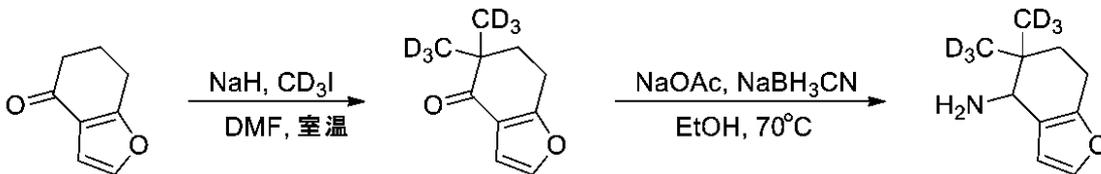


10

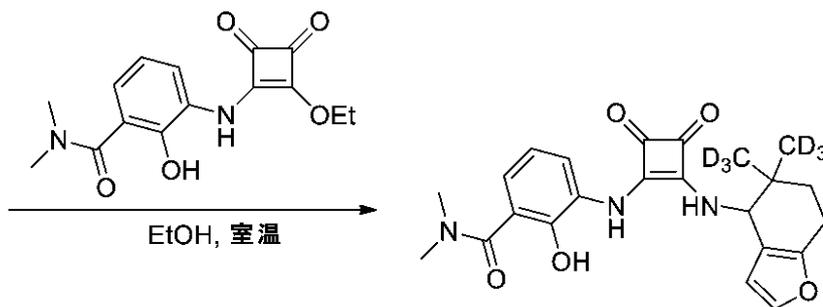
## 【0165】

スキーム2:

## 【化28】



20

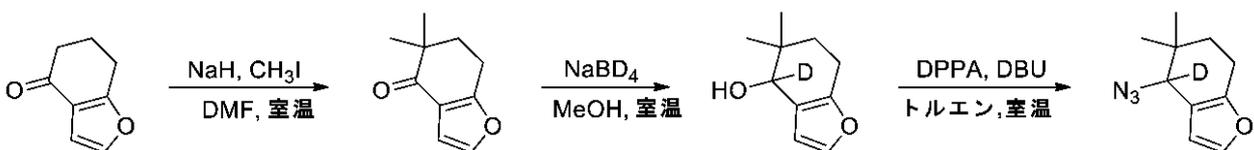


30

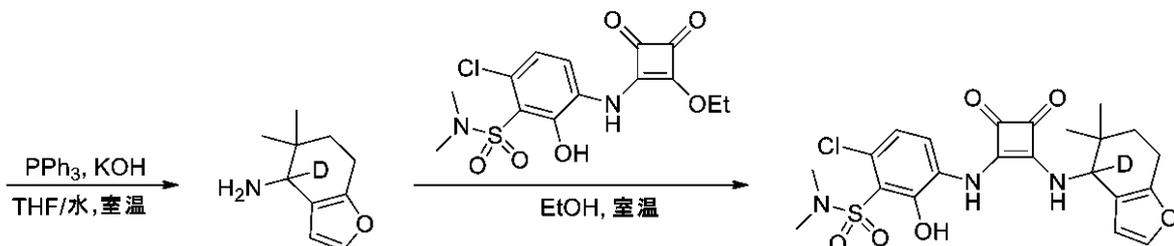
## 【0166】

スキーム3:

## 【化29】



40

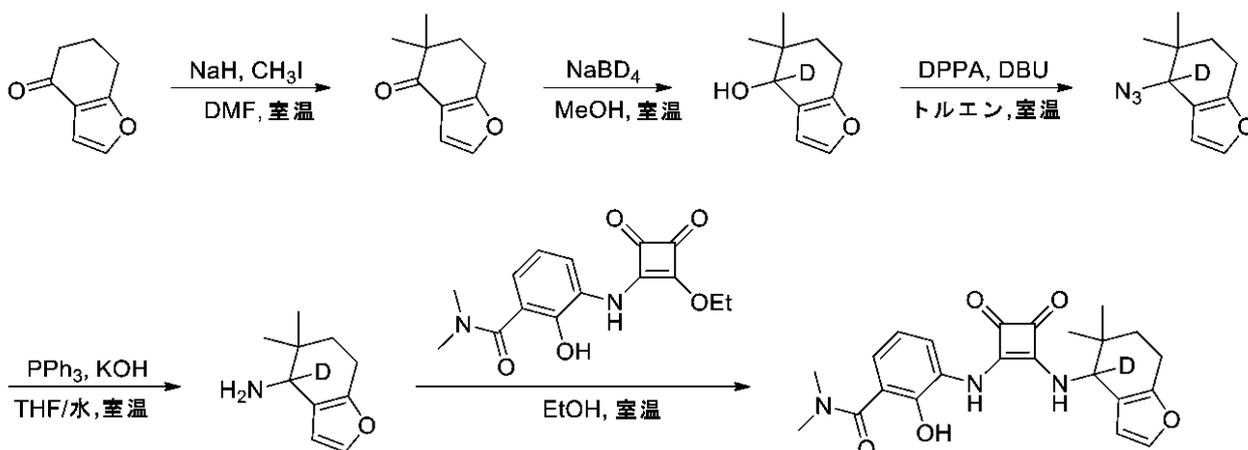


## 【0167】

50

スキーム 4 :

【化 3 0】

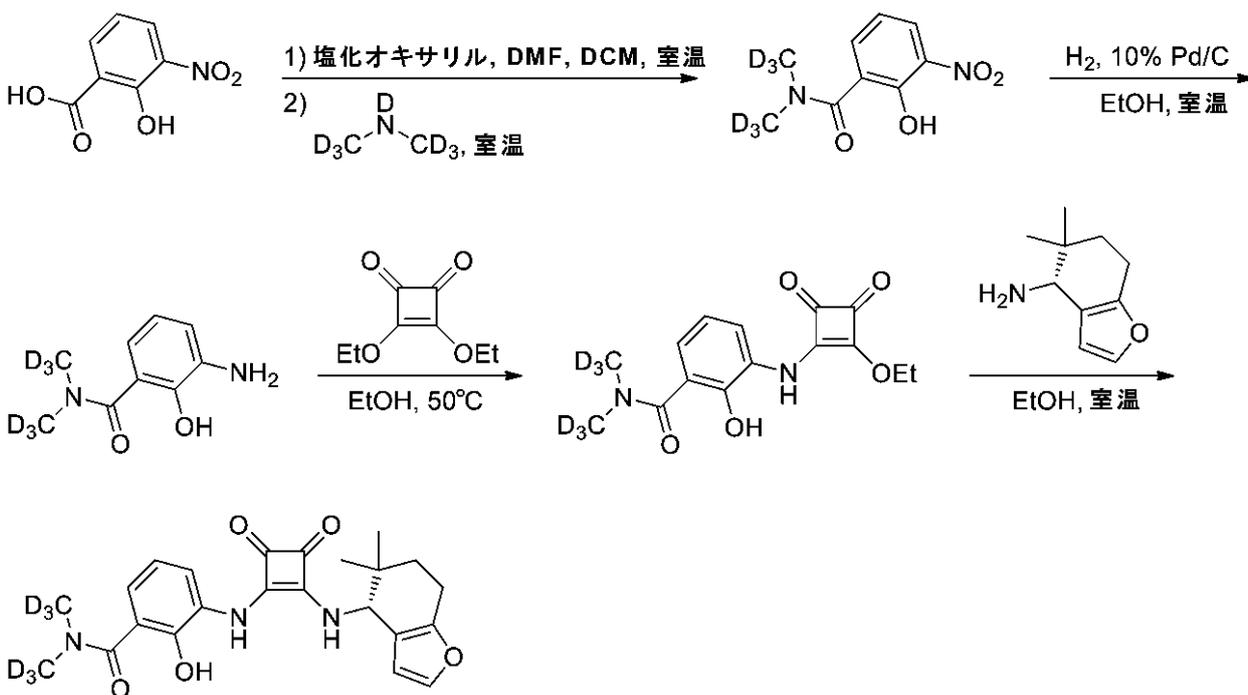


10

【 0 1 6 8】

スキーム 5 :

【化 3 1】



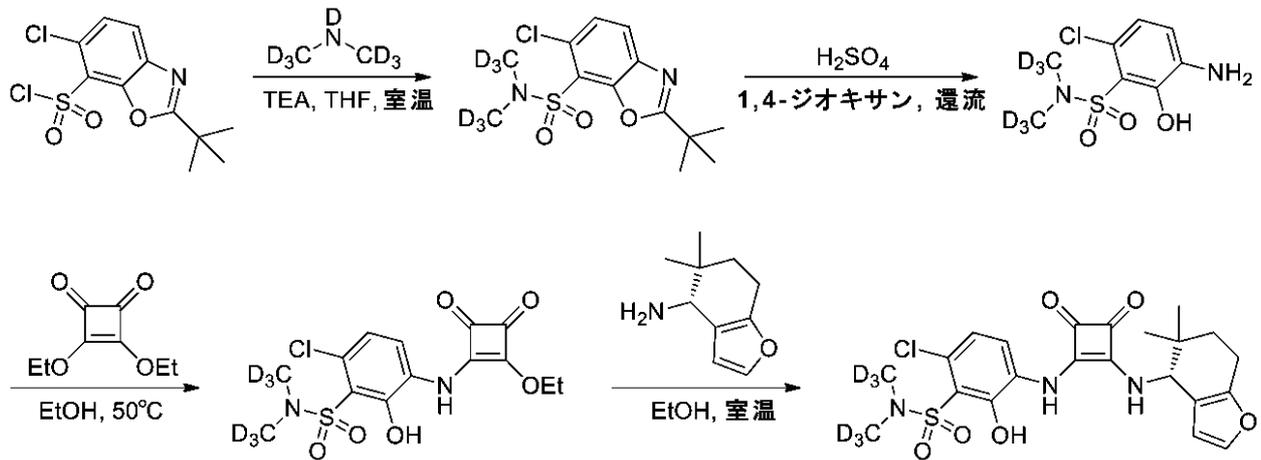
20

30

【 0 1 6 9】

スキーム 6 :

## 【化32】

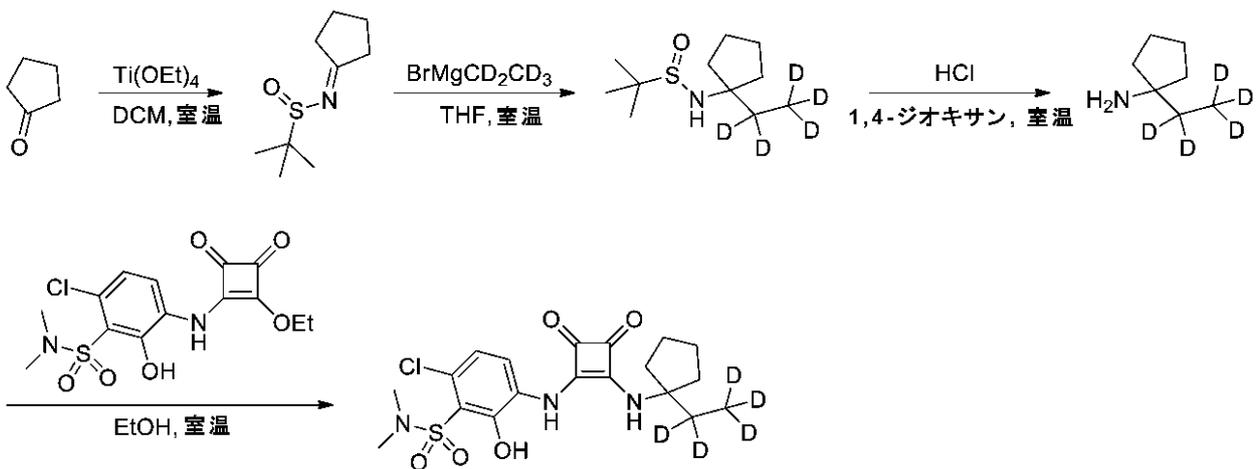


10

## 【0170】

スキーム7：

## 【化33】



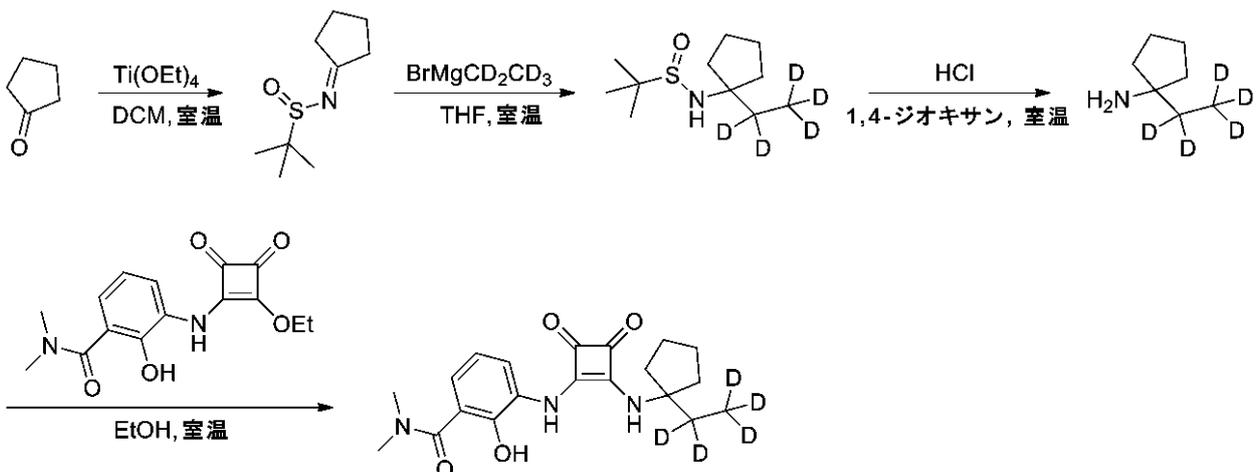
20

30

## 【0171】

スキーム8：

## 【化34】

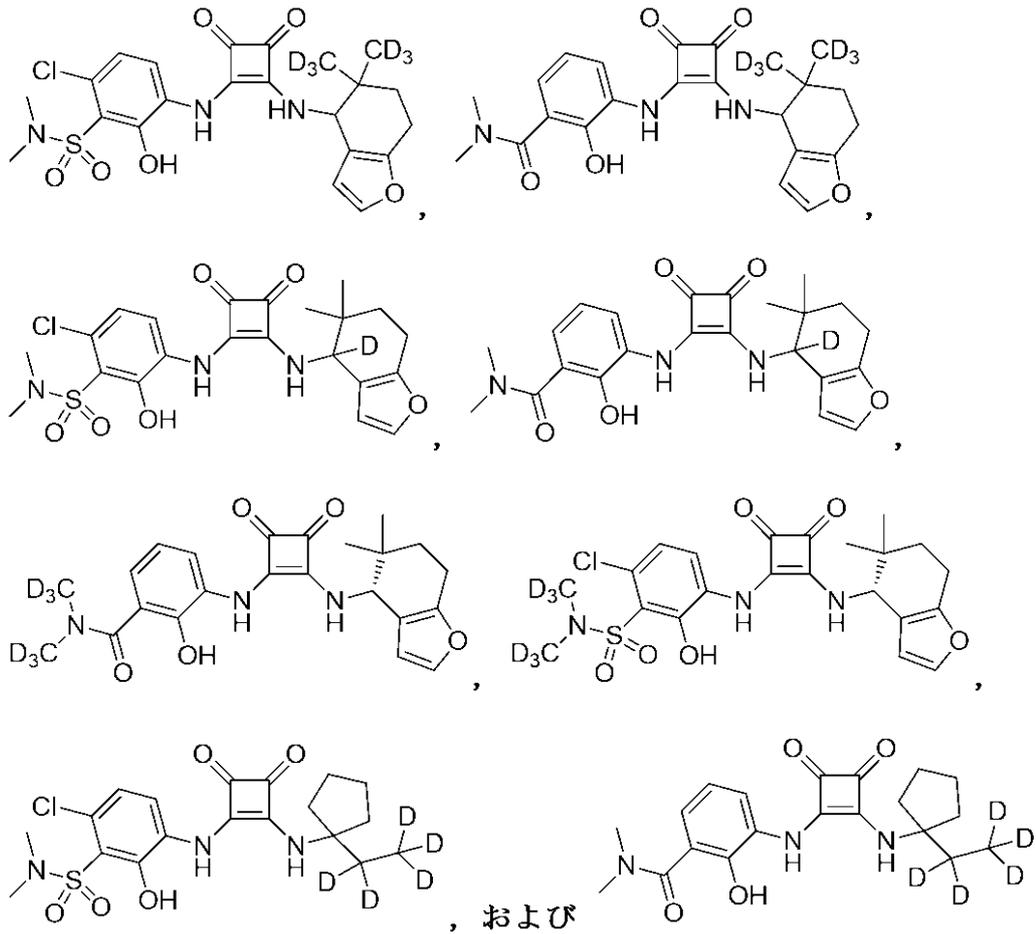


40

したがって、一部の実施形態では、本開示の式Iの化合物の重水素化形態として、これらに限定されないが、

## 【0172】

## 【化 3 5】



10

20

ならびに薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される化合物が挙げられる。

## 【0173】

## I I I . 化合物を含む組成物

第2の態様では、本開示は、本発明の明細書で開示された式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む組成物を対象とする。式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む組成物は一般的に、医薬組成物として個体に投与される。本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、治療有効量の活性化合物（CCR6アンタゴニスト）、例えば、本発明の明細書で開示された式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩のいずれをも指す。式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物は、医学的および獣医学的用途に対して有用である。医薬組成物は、単独で、または他の補助的活性化合物、薬剤、薬物またはホルモンと組み合わせて、個体に投与することができる。医薬組成物は、制限なしで、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠の作製、粉碎、乳化、カプセル化、封入、および凍結乾燥を含む様々なプロセスのいずれかを使用して製造することができる。医薬組成物は、制限なしで、無菌溶液、懸濁液、乳剤、凍結乾燥物、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、または投与に対して適切な任意の他の剤形を含む様々な形態のいずれをも取ることができる。

30

40

## 【0174】

一般的に、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩は、一般に認められた投与モードのいずれかで治療有効量を投与することができる。式Iの化合物の治療有効量は、1日当たり、患者の体重1kg当たり約0.01~約500の範囲であってよく、これを単回または複数回用量で投与することができる。例えば、用量レベルは、1日当たり約0.01~約250mg/kg、1日当たり約0.05~約100mg/kg、1日当たり約0.1~約50mg/kg、1日当たり約0.1~約250mg/kg、または1日当た

50

り約0.5～約100mg/kgである。さらに例えば、用量は、1日当たり約0.05～約0.5、約0.5～約5または約5～約50mg/kgであり得る。組成物は、約1.0～約1000ミリグラムの式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、例えば、約1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する経口投与用の錠剤またはカプセル剤の形態で提供することができる。

#### 【0175】

式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物は、活性成分の薬学的に許容される組成物へのプロセッシングを促進する薬学的に許容される担体を任意に含むことができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は「薬学的担体」と同じ意味であり、投与された場合、長期的または永久的な有害的影響を実質的に有さない任意の担体を指し、「薬学的に許容されるビヒクル、安定剤、希釈剤、添加物、助剤、または賦形剤」などの用語を包含する。このような担体は一般的に、活性化合物と混合するか、または活性化合物の希釈もしくは封入が許容され、固体、半固体、または液体の薬剤であり得る。活性成分は、所望の担体もしくは希釈剤に溶解性であることもできるし、または担体もしくは希釈剤中の懸濁液として送達することもできることが理解されている。

10

#### 【0176】

様々な薬学的に許容される担体のいずれも使用することができ、これには、制限なしで、水媒体、例えば、水、生理食塩水、グリシン、ヒアルロン酸など；固体担体、例えば、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロース、炭酸マグネシウムなど；溶媒；分散媒；コーティング；抗菌剤および抗真菌剤；等張剤および吸収遅延剤；または任意の他の不活性成分が含まれる。薬学的に許容される担体の選択は、投与モードに依存し得る。任意の薬学的に許容される担体が活性成分と不相容性である場合を除いて、薬学的に許容される組成物におけるその使用が想定される。このような薬学的担体の特定の使用の非限定的例は、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7<sup>th</sup> ed. 1999); Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20<sup>th</sup> ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10<sup>th</sup> ed. 2001); およびHandbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4<sup>th</sup> edition 2003)に見出すことができる。これらのプロトコルは所定のものであり、任意の修正は十分に当業者および本明細書の教示の範囲内にある。

20

30

#### 【0177】

本発明の明細書で開示された医薬組成物は、制限なしで、他の薬学的に許容される構成成分（または薬学的構成成分）を任意に含むことができ、これには、制限なしで、緩衝液、保存剤、等張性調整剤、塩、抗酸化剤、オスモル濃度調整剤、生理学的物質、薬理的物質、充填剤、乳化剤、湿潤剤、甘味剤または香味剤などが含まれる。pHを調整するための様々な緩衝液および手段を使用して、本発明の明細書で開示された医薬組成物を調製することができるが、ただし、生成した調製物が薬学的に許容されることを条件とする。このような緩衝液として、制限なしで、酢酸塩緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、リン酸緩衝液、中性緩衝化生理食塩水、およびリン酸緩衝生理食塩水が挙げられる。必要に応じて、酸または塩基を使用して組成物のpHを調整することができることが理解されている。

40

#### 【0178】

薬学的に許容される抗酸化剤として、制限なしで、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびブチル化ヒド

50

ロキシトルエンが挙げられる。有用な保存剤として、制限なしで、塩化ベンズアルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安定化したオキシクロロ組成物、例えば、PURITE（登録商標）およびキラント、例えば、DTPAまたはDTPA-ビスアミド、カルシウムDTPA、およびCaNaDTPA-ビスアミドが挙げられる。

#### 【0179】

医薬組成物に有用な等張性調整剤として、制限なしで、塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールまたはグリセリンおよび他の薬学的に許容される等張性調整剤が挙げられる。

医薬組成物は、塩として提供することができ、これらに限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多くの酸と共に形成することができる。塩は、対応する遊離塩基形態よりも水性または他のプロトン性溶媒への溶解性が高い傾向にある。薬理の技術分野で公知のこれらおよび他の物質を本明細書で開示されている医薬組成物に含めることができることが理解されている。

#### 【0180】

よって、一部の実施形態では、組成物は本発明の明細書で開示された式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、本発明の明細書で開示された式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、本発明の明細書で開示された式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的成分とを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、本発明の明細書で開示された式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体と、薬学的成分とを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約0.001%～約5%(w/v)の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、0%～10%(w/v)の保存剤、0%～40%(w/v)のビヒクル、1%～10%(w/v)の等張性調整剤、0.01%～10%(w/v)の緩衝液、適量(w/v)のpH調整剤、必要に応じて抗酸化剤、必要に応じて界面活性剤、および必要に応じて精製水を全部で100%となるような量で含む。

実施例133に記載されているアッセイにより実証することができるように、本発明の明細書で開示された化合物はCCR6受容体機能を阻害するのに有用である。この事実により、これらの化合物は、疾患状態およびCCR6受容体機能の阻害に応答するまたはCCR6受容体機能の阻害から恩恵を受けるであろう状態の処置に治療的に使用することができる。

#### 【0181】

IV. 化合物および組成物を使用するための方法

第3の態様では、本開示は、それを必要とする哺乳動物において炎症性または自己免疫疾患を処置する方法であって、治療有効量の式Iの化合物（または本明細書に記載されているその実施形態のいずれか）または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法を対象とする。一部の実施形態では、抗炎症性疾患は、炎症性皮膚疾患および眼の炎症性疾患から選択される。一部の実施形態では、疾患として、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、シェーグレン病、GvHD、円形脱毛症、ブドウ膜炎、ドライアイ、糖尿病性網膜症およびアレルギー性疾患が挙げられる。

別の態様では、本明細書に記載されている化合物は、上に記載されているような、それを必要とする哺乳動物における炎症性または自己免疫疾患（例えば、炎症性皮膚疾患および/または眼の炎症性疾患、例えば、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、シェーグレン病、GvHD、円形脱毛症、ブドウ膜炎、ドライアイ、糖尿病性網膜症およびアレルギー性疾患）を処置する方法において使用するための薬剤の製造に使用することができる。

#### 【実施例】

#### 【0182】

V. 実施例

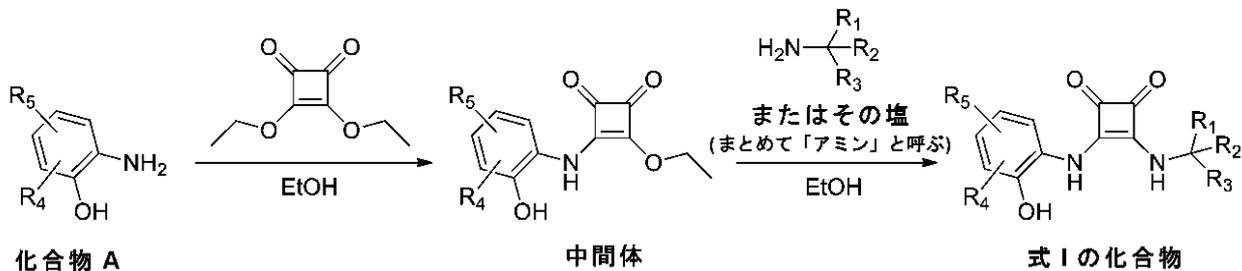
以下の実施例は本来、例示的なものであり、限定することを決して意図しない。

(実施例 1)

一般スキーム

【0183】

【化36】



10

式 I の化合物は、上記一般スキームに従い調製することができる：化合物 A のエタノール中混合物を、室温より低いまたは室温である適当な温度で、適量の 3, 4 - ジエトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンを滴下して処理する。溶液を室温で十分な時間攪拌する。混合物を続いて濃縮し、生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体を得る。

【0184】

方法 A：中間体のエタノール中懸濁液に、遊離の塩基性形態であるアミンの適量を加える。室温で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、生成した残渣を、酢酸エチル/ヘキサン の勾配溶媒系を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、式 I の化合物を得る。

20

方法 A を他の標的化合物に適用させる場合、ある場合には、添加の順序を逆転させて、適当な中間体を適当なアミンの溶液に加える。立体的に束縛されたおよび/または求核性のより低いアミン出発材料に対して、反応媒体は、密閉容器内で、80 まで、および 80 を含む高温で行う。ある場合には、N, N - ジイソプロピルエチルアミンを反応混合物に加える。フラッシュクロマトグラフィー精製を実施する際には、より大きなスケールの反応に対してより大きなカラムサイズを使用し、ならびに最終標的化合物のシリカゲルに対する親和性に依りて、異なる勾配および/または移動相を使用する。さらなる精製が必要とされる場合、粗製の化合物は、1) 酢酸エチルに溶解し、1.0 N の塩酸水溶液 (3 回) で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮する、および/または 2) 分取薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) で精製する。

30

方法 B：中間体のエタノール中懸濁液に、適量の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、これに続いて適量のアミンを塩形態で加える。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、生成した残渣を、酢酸エチル/ヘキサンの勾配溶媒系を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、式 I の化合物を得る。

【0185】

方法 B を他の標的化合物に適用させる場合、ある場合には、添加の順序を逆転させ、適当な中間体を塩形態の適当なアミンと N, N - ジイソプロピルエチルアミンの混合物に加える。ある場合には、N, N - ジイソプロピルエチルアミンの代わりにトリエチルアミンを使用する。立体的に束縛されたおよび/または求核性のより低いアミン塩出発材料に対して、反応媒体は、密閉容器内で、80 まで、および 80 を含む高温で行う。フラッシュクロマトグラフィー精製を実施する際には、より大きなスケール反応に対してより大きなカラムサイズを使用し、ならびに最終の標的化合物のシリカゲルに対する親和性に依りて、異なる勾配および/または移動相を使用する。さらなる精製が必要とされる場合、粗製の化合物は、1) 酢酸エチルに溶解し、1.0 N の塩酸水溶液 (3 回) で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮する、および/または 2) 分取薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) で精製する。

40

【0186】

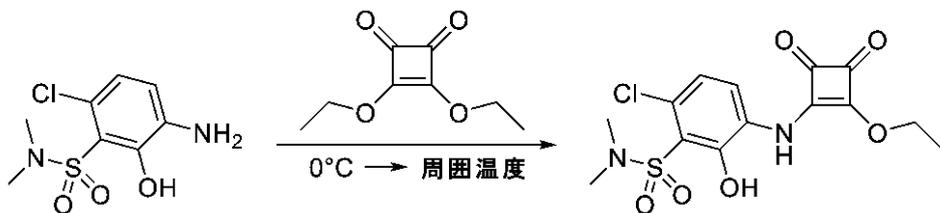
50

## (実施例 2)

中間体 1 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 0 1 8 7 】

【 化 3 7 】



10

3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( US 2 0 1 4 / 0 3 0 9 2 0 8 に記載されている通り合成、3 . 0 2 g、1 2 . 0 m m o l ) のエタノール ( 5 6 m L ) 中混合物を、3 , 4 - ジエトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 2 . 8 m L、1 9 m m o l ) の滴下により、窒素大気下、0 で攪拌しながら処理した。反応物を周辺温度に温め、攪拌を 1 6 日間継続した。混合物を続いて濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Isco コンビフラッシュ ( 登録商標 ) R f 2 0 0 ( 3 3 0 g カラム、1 5 % 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、中間体 1 を黄色の固体として得た ( 2 . 1 0 g、5 . 6 0 m m o l、4 6 . 7 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z、クロロホルム-d ) : = 10.81 ( s、1 H )、7.96 ( b r s、1 H )、7.68 ( b r s、1 H )、7.07 ( d、J=8.8 H z、1 H )、4.87 ( q、J=7.0 H z、2 H )、2.94 ( s、6 H )、1.52 ( t、J=7.0 H z、3 H ) . MS ( ESI ) : m/z = 373 [ M - H ]<sup>-</sup> .

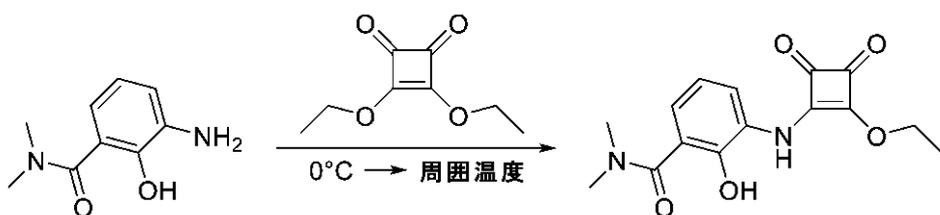
20

【 0 1 8 8 】

## (実施例 3)

中間体 2 の合成：3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

【 化 3 8 】



30

【 0 1 8 9 】

3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド ( US 2 0 1 4 / 0 3 0 9 2 0 8 に記載されている通り合成、2 . 0 1 g、1 1 . 2 m m o l ) のエタノール ( 5 2 m L ) 中混合物を、3 , 4 - ジエトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 2 . 4 m L、1 6 m m o l ) の滴下により、窒素大気下、0 で攪拌しながら処理した。反応物を周辺温度に温め、攪拌を 2 日間継続した。混合物を続いて濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Isco コンビフラッシュ ( 登録商標 ) R f 2 0 0 ( 2 2 0 g カラム、0 % 1 0 % メタノール / ジクロロメタン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、中間体 2 をベージュ色の固体として得た ( 2 . 7 8 g、9 . 1 4 m m o l、8 1 . 7 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z、メタノール-d<sub>4</sub> ) : = 7.41 ( b r d、J=7.0 H z、1 H )、7.11 ( d、J=7.6 H z、1 H )、6.95 ( d d、J=7.6 H z、1 H )、4.76 ( q、J=7.0 H z、2 H )、3.05 ( b r s、6 H )、1.43 ( t、J=7.0 H z、3 H ) . MS ( ESI ) : m/z = 303 [ M - H ]<sup>-</sup> .

40

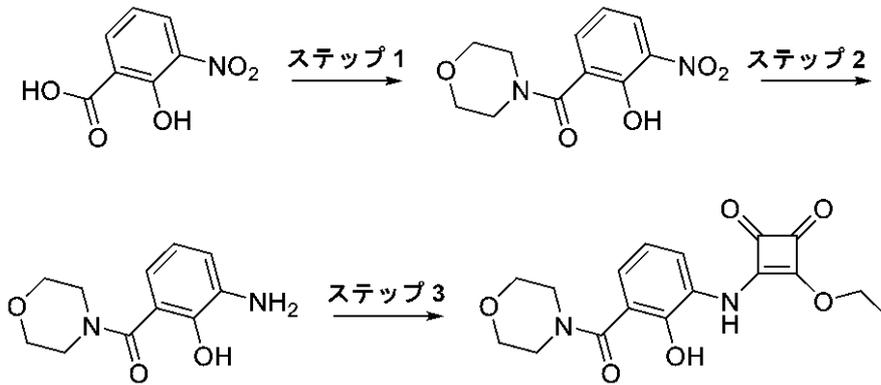
【 0 1 9 0 】

## (実施例 4)

50

中間体 3 の合成：3 - エトキシ - 4 - ( ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン

【化 3 9】



10

20

30

40

50

【 0 1 9 1】

ステップ 1：2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ安息香酸 ( 1 5 1 m g、0 . 8 0 5 m m o l ) のジクロロメタン ( 6 . 0 m L ) 中懸濁液に、二塩化オキサリル ( ジクロロメタン中 2 . 0 M、1 . 2 m L、2 . 4 m m o l ) を加え、これに続いて N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 滴 ) を加えた。周辺温度で 2 4 時間攪拌後、次いで、モルホリン ( 0 . 2 2 m L、2 . 5 m m o l ) を加え、さらに 3 日間攪拌を継続した。混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンと 1 . 0 N の水酸化ナトリウム水溶液とに分割した。水層をジクロロメタン ( 2 回 ) で洗浄し、6 . 0 N の塩酸水溶液の添加により pH を 1 に調整し、次いでジクロロメタン ( 2 回 ) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、( 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル ) ( モルホリノ ) メタノンを得た ( 1 2 9 m g、0 . 5 1 2 m m o l、6 3 . 7 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.87 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01-7.13 (m, 1H), 3.57-4.11 (m, 6H), 3.20-3.52 (m, 2H)。

【 0 1 9 2】

ステップ 2：( 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル ) ( モルホリノ ) メタノン ( 1 2 9 m g、0 . 5 1 2 m m o l ) のエタノール ( 4 . 0 m L ) および酢酸エチル ( 1 . 0 m L ) 中溶液に、1 0 質量 % のパラジウム担持炭素を加えた。排気および水素の再充填 ( 3 回 ) により水素大気を確立した。次いで、水素バルーン下、周辺温度で終夜混合物を攪拌した。セライトのプラグ ( 登録商標 ) を介してこれを続いて濾過し、過剰の酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮することによって、( 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ( モルホリノ ) メタノンを得た ( 1 0 7 m g、0 . 4 8 1 m m o l、9 4 . 0 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 60 0 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 9.58 (br s, 1H), 6.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.60-3.79 (m, 8H)。

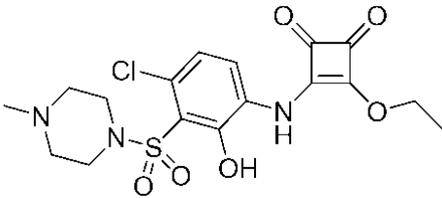
【 0 1 9 3】

ステップ 3：( 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ( モルホリノ ) メタノン ( 1 0 7 m g、0 . 4 8 1 m m o l ) のエタノール ( 1 . 6 m L ) 中混合物を、3 , 4 - ジエトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 9 1 . 9 m g、0 . 5 1 3 m m o l ) の滴下により処理した。溶液を 5 0 に温め、攪拌を 4 日間継続した。混合物を続いて濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Isco コンビフラッシュ ( 登録商標 ) R f 2 0 0 ( 1 2 g カラム、5 0 % 7 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、中間体 3 を白色の固体として得た ( 1 1 6 m g、0 . 3 3 4 m m o l、6 9 . 5 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.48 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.84-6.95 (m, 1H), 4.88 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.76-3.81 (m, 4H), 3.69-3.76 (m, 4H), 1.52 (t, J=7.0 Hz, 3H)。MS (ESI): m/z = 345 [M-H]<sup>-</sup>。

【 0 1 9 4】

(実施例 5)

中間体 4 の合成：3 - ( ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) スルホニル ) フェニル ) アミノ ) - 4 - エトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン  
【化 4 0】



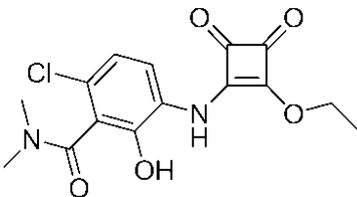
10

US 2014 / 0309208 に記載されている手順に従い中間体 4 を調製した。

【0195】

(実施例 6)

中間体 5 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド  
【化 4 1】



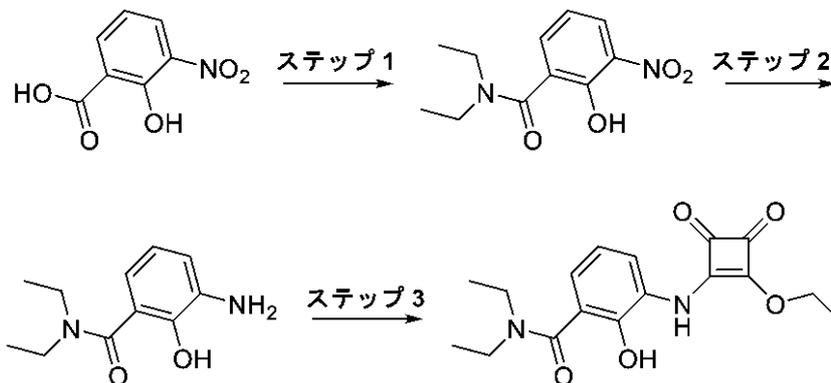
20

US 2014 / 0309208 に記載されている手順に従い中間体 5 を調製した。

【0196】

(実施例 7)

中間体 6 の合成：3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - N , N - ジエチル - 2 - ヒドロキシベンズアミド  
【化 4 2】



30

40

【0197】

ステップ 1：2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ安息香酸 ( 1 . 00 g、5 . 50 mmol ) のジクロロメタン ( 140 mL ) 中懸濁液に、ジエチルアミン ( 0 . 62 mL、6 . 0 mmol )、N - [ ( ジメチルアミノ ) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ - [ 4, 5 - b ] ピリジン - 1 - イルメチレン ] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロリン酸塩 N - オキシド ( 2 . 20 g、6 . 60 mmol ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 9 mL、11 mmol ) を加えた。生成した混合物を室温で 16 時間撹拌した。次いで、混合物を水、塩酸水溶液 ( 10 % )、およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。Tel edyne - I s c o コンビフラッシュ ( 登録商標 ) R f 200 ( 40 g カラム、50 % 75 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用

50

して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 3 - ニトロベンズアミドを黄色の固体として得た ( 8 0 0 m g 、 3 . 3 6 m m o l 、 6 1 . 1 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz , クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.78 (br s , 1H) , 8.15 (br d , J=8.8 Hz , 1H) , 7.56 (br d , J=7.6 Hz , 1H) , 7.05 (br t , J=7.9 Hz , 1H) , 3.46-3.64 (m , 2H) , 3.16-3.35 (m , 2H) , 1.09-1.28 (m , 6H) .

【 0 1 9 8 】

ステップ 2 : N , N - ジエチル - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンズアミド ( 8 0 0 m g 、 3 . 3 6 m m o l ) のエタノール ( 2 0 m L ) 中溶液に、10 質量 % のパラジウム担持炭素を加えた。排気および水素の再充填 ( 3 回 ) により水素大気を確立した。次いで、水素バルーン下、周辺温度で終夜混合物を攪拌した。セライトのプラグ ( 登録商標 ) を介して、これを続いて濾過し、過剰の酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。Teledyne - Isco コンビフラッシュ ( 登録商標 ) Rf 200 ( 40 g カラム、50 % 75 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3 - アミノ - N , N - ジエチル - 2 - ヒドロキシベンズアミドを得た ( 5 6 9 m g 、 2 . 7 3 m m o l 、 8 1 . 3 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz , クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 9.82 (br s , 1H) , 6.75 (br d , J=7.0 Hz , 1H) , 6.63-6.72 (m , 2H) , 3.87 (br s , 4H) , 3.53 (br d , J=7.0 Hz , 6H) .

10

【 0 1 9 9 】

ステップ 3 : 3 - アミノ - N , N - ジエチル - 2 - ヒドロキシベンズアミド ( 1 8 3 m g 、 0 . 8 7 9 m m o l ) のエタノール ( 1 0 m L ) 中混合物を、3 , 4 - ジエトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 2 2 4 m g 、 1 . 3 2 m m o l ) の滴下により処理した。溶液を周辺温度で 5 . 5 日間攪拌した。混合物を続いて濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Isco コンビフラッシュ ( 登録商標 ) Rf 200 ( 1 2 g カラム、50 % 75 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、中間体 6 を白色の固体として得た ( 2 1 8 m g 、 0 . 6 5 6 m m o l 、 7 4 . 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz , クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.86 (br s , 1H) , 7.80 (br s , 1H) , 7.05 (dd , J=8.2 , 1.2 Hz , 1H) , 6.88 (t , J=8.2 Hz , 1H) , 4.88 (q , J=7.0 Hz , 2H) , 3.54 (q , J=7.2 Hz , 4H) , 1.52 (t , J=7.0 Hz , 3H) , 1.29 (t , J=7.0 Hz , 6H) .

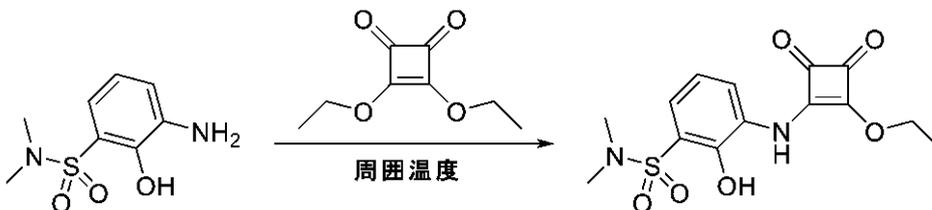
20

【 0 2 0 0 】

( 実施例 8 )

中間体 7 の合成 : 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 化 4 3 】



40

【 0 2 0 1 】

3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 5 4 8 m g 、 U S 2 0 1 4 / 0 3 0 9 2 0 8 に記載されているように合成した ) の 2 . 5 3 m m o l のエタノール ( 1 0 m L ) 中混合物に、3 , 4 - ジエトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 4 7 5 m g 、 2 . 7 9 m m o l ) を滴下添加した。周辺温度で 4 日間攪拌後、混合物を続いて濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Isco コンビフラッシュ ( 登録商標 ) Rf 200 ( 40 g カラム、50 % 75 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、中間体 7 を白色の固体として得た ( 4 0 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l 、 4 6 . 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz , クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 9.44 (br s , 1H) , 8.04 (br s , 1H) , 7.72 (br s , 1H) ,

50

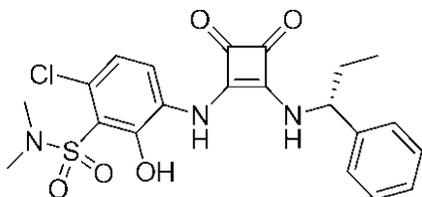
7.26-7.35 (m, 1H), 6.96-7.13 (m, 1H), 4.89 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.54 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 339 [M-H]<sup>-</sup>.

【0202】

(実施例9)

化合物1の合成：(R)-6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-(1-フェニルプロピル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化44】



10

【0203】

中間体1(11.0mg、0.0293mmol)のエタノール(0.32mL)中懸濁液に、(R)-1-フェニルプロパン-1-アミン(6.9mg、0.051mmol)を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、生成した残渣を、Teledyne-ISCOコンビフラッシュ(登録商標)Rf200(4gカラム、0%50%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、化合物1を得た(10.9mg、0.0235mmol、80.2%)。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.54 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 2.86 (s, 6H), 1.86-2.06 (m, 2H), 0.96 (br t, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 462 [M-H]<sup>-</sup>.

20

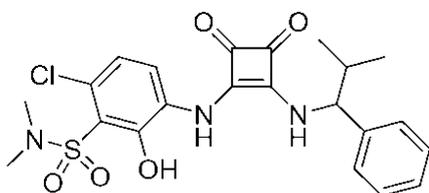
【0204】

(実施例10)

化合物2の合成：6-クロロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-3-(2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

30

【化45】



【0205】

中間体1(12.1mg、0.0323mmol)のエタノール(0.32mL)中懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.6mg、0.051mmol)を加え、これに続いて2-メチル-1-フェニルプロパン-1-アミン塩酸塩(9.0mg、0.048mmol)を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、生成した残渣を、Teledyne-ISCOコンビフラッシュ(登録商標)Rf200(4gカラム、0%75%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、化合物2を得た(10.5mg、0.0220mmol、68.0%)。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, クロロホルム-d): δ = 8.38 (br s, 1H), 7.92 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.82-0.91 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 476 [M-H]<sup>-</sup>.

40

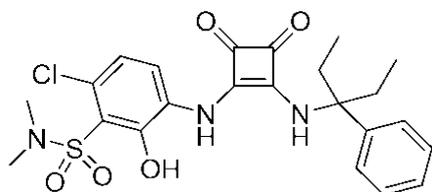
【0206】

50

## (実施例 11)

化合物 3 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 3 - フェニルペンタン - 3 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 4 6】



10

方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 10 . 7 mg、0 . 0285 mmol ) および 3 - フェニルペンタン - 3 - アミン塩酸塩 ( 10 . 0 mg、0 . 0476 mmol ) を表題化合物に変換した ( 2 . 5 mg、0 . 0051 mmol、18% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.23 (br s, 1H), 7.83 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.31-7.40 (m, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.16 (br s, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.92 (br s, 2H), 0.87 (br t, J=7.0 Hz, 6H). MS (ESI): m/z = 490 [M-H]<sup>-</sup>.

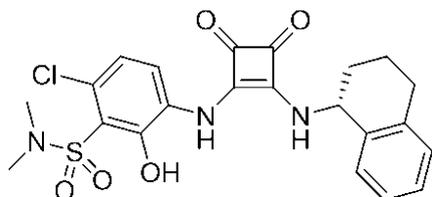
## 【0207】

## (実施例 12)

化合物 4 の合成：(R) - 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【0208】

## 【化 4 7】



30

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 11 . 5 mg、0 . 0307 mmol ) および (R) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン ( 8 . 6 mg、0 . 057 mmol ) を表題化合物に変換した ( 12 . 8 mg、0 . 0269 mmol、87 . 6% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.52 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.02-7.13 (m, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 2.44-3.03 (m, 8H), 2.14 (br s, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 474 [M-H]<sup>-</sup>.

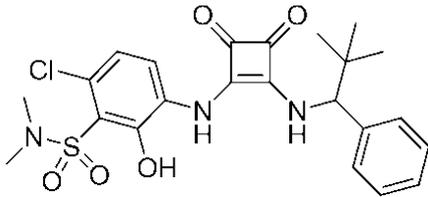
## 【0209】

## (実施例 13)

化合物 5 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

## 【化 4 8】



## 【 0 2 1 0】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 7 . 5 m g、0 . 0 2 0 m m o l ) および 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミン ( 7 . 6 m g、0 . 0 4 5 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 . 4 m g、0 . 0 0 4 9 m m o l、2 4 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.50 (br s, 1H), 8 . 18 (br s, 1H), 7.90 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26-7.56 (m, 5H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.01 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 490 [M-H]<sup>-</sup>.

10

## 【 0 2 1 1】

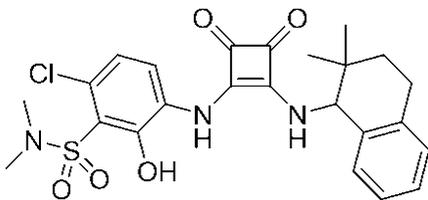
( 実施例 1 4 )

化合物 6 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

20

## 【 0 2 1 2】

## 【化 4 9】



## 【 0 2 1 3】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 6 . 9 m g、0 . 0 1 8 m m o l ) および 2 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン ( 5 . 7 m g、0 . 0 3 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 8 . 4 m g、0 . 0 1 7 m m o l、9 3 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.53 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.81 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 6.99-7.12 (m, 1H), 6.86 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.72 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 5.17 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 2.53-2.98 (m, 8H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 0.93-1.08 (m, 6H). MS (ESI): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>.

30

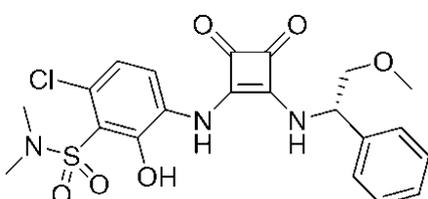
( 実施例 1 5 )

化合物 7 の合成 : ( S ) - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

## 【 0 2 1 4】

## 【化 5 0】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 8 . 1 m

50

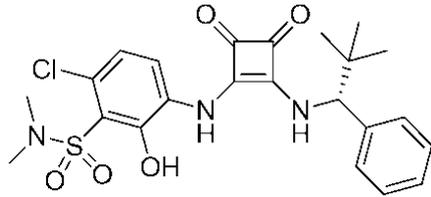
g、0.022 mmol) および (S)-2-メトキシ-1-フェニルエタン-1-アミン (9.7 mg、0.064 mmol) を表題化合物に変換した (8.3 mg、0.017 mmol、79%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.14 (br s, 1H), 7.34-7.46 (m, 4H), 7.20-7.34 (m, 1H), 7.08 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.92 (s, 6H). MS (ESI): m/z = 478 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例 16)

化合物 8 の合成: (R)-6-クロロ-3-(2-(2,2-ジメチル-1-フェニルプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0215】

【化51】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 (60.5 mg、0.161 mmol) および 2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-アミン (32.2 mg、0.191 mmol) を化合物 5 (75.6 mg、0.154 mmol) に変換した。超臨界流体クロマトグラフィー (AD-H カラム、30% イソプロパノール/二酸化炭素、100 パール) を介したキラル分離により、表題化合物を得た (31 mg、0.063 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.59 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.89 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26-7.46 (m, 5H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.00 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 490 [M-H]<sup>-</sup>.

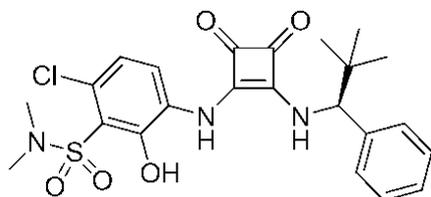
【0216】

(実施例 17)

化合物 9 の合成: (S)-6-クロロ-3-(2-(2,2-ジメチル-1-フェニルプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0217】

【化52】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 (60.5 mg、0.161 mmol) および 2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-アミン (32.2 mg、0.191 mmol) を化合物 5 (75.6 mg、0.154 mmol) に変換した。超臨界流体クロマトグラフィー (AD-H カラム、30% イソプロパノール/二酸化炭素、100 パール) を介したキラル分離により、表題化合物を得た (31 mg、0.063 mmol、39%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.60 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.01 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 490 [M-H]<sup>-</sup>.

【0218】

(実施例 18)

10

20

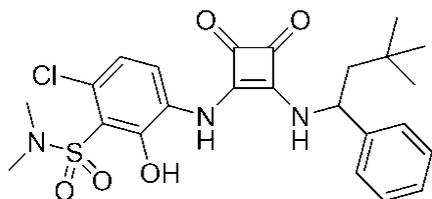
30

40

50

化合物 10 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルブチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化 5 3】



10

【 0 2 1 9 】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 9 . 4 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l ) および 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルブタン - 1 - アミン ( 6 . 5 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 2 . 4 m g 、 0 . 0 2 4 5 m m o l 、 9 8 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  ) :  $\delta$  = 10.54 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.27 (dd, J=7.0 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 5.30-5.42 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 1.86 (dd, J=14.1, 8.8 Hz, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 0.93 (s, 9H) .

MS (ESI):  $m/z$  = 504 [M-H] $^-$  .

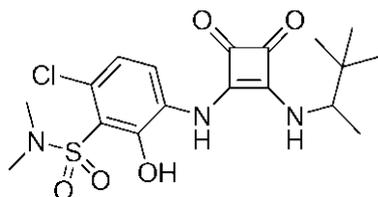
20

【 0 2 2 0 】

( 実施例 1 9 )

化合物 1 1 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化 5 4】



30

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 9 . 4 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l ) および 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン ( 3 . 2 m g 、 0 . 0 3 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 0 . 8 m g 、 0 . 0 2 5 1 m m o l 、 1 0 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, メタノール- $d_4$  ) :  $\delta$  = 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 1.26 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H) . MS (ESI):  $m/z$  = 428 [M-H] $^-$  .

【 0 2 2 1 】

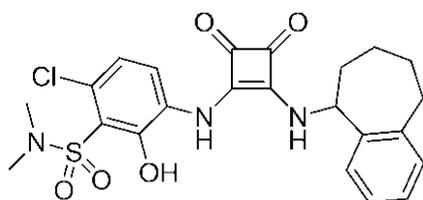
( 実施例 2 0 )

化合物 1 2 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 7 ] アニユレン - 5 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

【 0 2 2 2 】

【化 5 5】



50

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 8 . 4 m g、0 . 0 2 2 m m o l ) および 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 7 ] アニユレン - 5 - アミン ( 6 . 8 m g、0 . 0 4 0 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 6 . 5 m g、0 . 0 1 3 m m o l、6 0 % )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.16 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.51-5.64 (m, 1H), 2.75-3.07 (m, 8H), 1.89-2.11 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 488 [M-H]<sup>-</sup>.

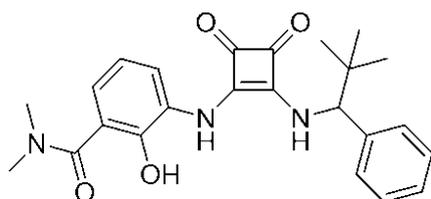
【 0 2 2 3 】

( 実施例 2 1 )

化合物 1 3 の合成 : 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロピル ) アミノ ) ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミドの合成

10

【 化 5 6 】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 3 6 . 3 m g、0 . 1 1 9 m m o l ) および 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミン ( 2 1 . 7 m g、0 . 1 2 9 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 4 1 . 5 m g、0 . 0 9 8 5 m m o l、8 2 . 7 % )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 7.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.08 (s, 6H), 1.01 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 420 [M-H]<sup>-</sup>.

20

【 0 2 2 4 】

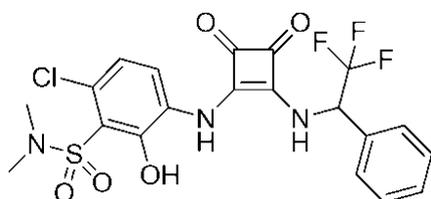
( 実施例 2 2 )

化合物 1 4 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

【 0 2 2 5 】

【 化 5 7 】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 2 . 2 m g、0 . 0 3 2 6 m m o l ) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 3 . 3 m g、0 . 0 5 9 7 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 5 . 2 m g、0 . 0 1 0 m m o l、3 2 % )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 1.061 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.97-6.09 (m, 1H), 2.86 (s, 6H). MS (ESI): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>.

40

【 0 2 2 6 】

( 実施例 2 3 )

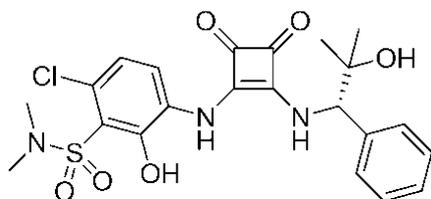
化合物 1 5 の合成 : ( S ) - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル ) アミノ ) ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1

50

- エン - 1 - イル) アミノ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 0 2 2 7 】

【 化 5 8 】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 9 . 2 m g 、 0 . 0 5 1 2 m m o l ) および ( S ) - 1 - アミノ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロパン - 2 - オール塩酸塩 ( 1 2 . 3 m g 、 0 . 0 5 7 9 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 2 . 1 m g 、 0 . 0 4 4 7 m m o l 、 8 7 . 4 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.62 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.67-8.08 (m, 2H), 7.27-7.53 (m, 5H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 2.90 (br s, 6H), 2.52 (br s, 1H), 1.43 (br s, 3H), 1.12 (br s, 3H). MS (ESI): m/z = 492 [M-H] $^-$ .

10

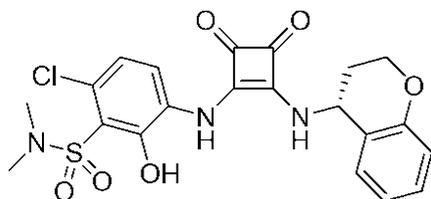
【 0 2 2 8 】

( 実施例 2 4 )

化合物 1 6 の合成 : ( R ) - 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( クロマン - 4 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

20

【 化 5 9 】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 9 . 0 m g 、 0 . 0 5 0 7 m m o l ) および ( R ) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 ( 1 3 . 2 m g 、 0 . 0 7 1 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 7 . 1 m g 、 0 . 0 3 5 8 m m o l 、 7 0 . 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.52 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05-7.21 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 476 [M-H] $^-$ .

30

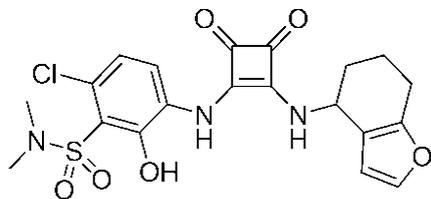
( 実施例 2 5 )

化合物 1 7 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル) アミノ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

【 0 2 2 9 】

【 化 6 0 】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 1 . 7 m g 、 0 . 0 5 7 9 m m o l ) および 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 -

50

アミン (11.9 mg、0.0824 mmol) を表題化合物に変換した (24.1 mg、0.0517 mmol、89.3%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.63 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.29 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 5.27 (br s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.52-2.70 (m, 2H), 2.16 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 464 [M-H]<sup>-</sup>.

【0230】

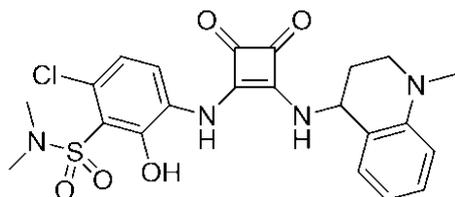
(実施例26)

化合物18の合成: 6-クロロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-3-(2-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

10

【0231】

【化61】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (20.9 mg、0.0558 mmol) および1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン (15.2 mg、0.0890 mmol) を表題化合物に変換した (24.0 mg、0.0489 mmol、87.6%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.59 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 489 [M-H]<sup>-</sup>.

20

【0232】

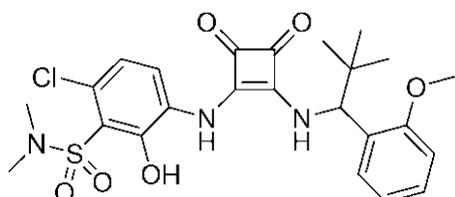
(実施例27)

化合物19の合成: 6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(2-(1-(2-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

【0233】

【化62】



方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (20.0 mg、0.0534 mmol) および1-(2-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (14.9 mg、0.0616 mmol) を表題化合物に変換した (25.2 mg、0.0483 mmol、90.4%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.75 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.17 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.92 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.80 (br s, 3H), 2.94 (s, 6H), 1.01 (br s, 9H). MS (ESI): m/z = 520 [M-H]<sup>-</sup>.

40

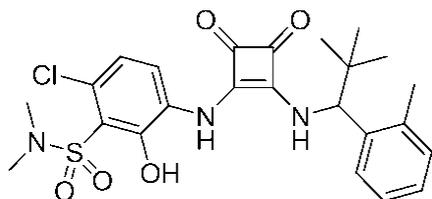
【0234】

(実施例28)

50

化合物 20 の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( o - トリル ) プロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化 6 3】



10

【 0 2 3 5】

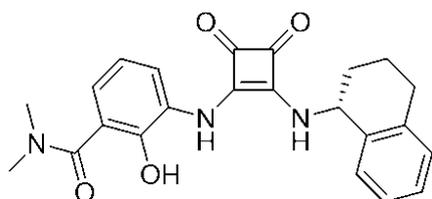
方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 19 . 3 mg、0 . 0515 mmol ) および 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( o - トリル ) プロパン - 1 - アミン ( 12 . 0 mg、0 . 0643 mmol ) を表題化合物に変換した ( 23 . 1 mg、0 . 0457 mmol、88 . 6% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): = 10.56 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.16 (br s, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 504 [M-H]<sup>-</sup>.

【 0 2 3 6】

( 実施例 29 )

化合物 21 の合成：( R ) - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

【化 6 4】



30

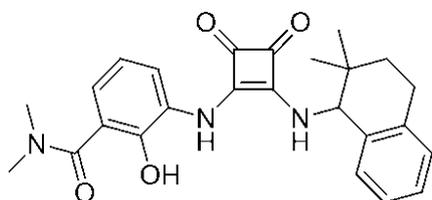
方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 21 . 3 mg、0 . 0700 mmol ) および ( R ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン ( 14 . 4 mg、0 . 0949 mmol ) を表題化合物に変換した ( 26 . 0 mg、0 . 0641 mmol、91 . 6% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): = 7.96 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.93 (dd, J=8.2 Hz, 1H), 5.42 (br s, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 404 [M-H]<sup>-</sup>.

【 0 2 3 7】

( 実施例 30 )

化合物 22 の合成：3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

【化 6 5】



50

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 5 2 . 1 mg、0 . 1 7 1 mmol ) および 2 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン ( 4 4 . 7 mg、0 . 2 4 2 mmol ) を表題化合物に変換した ( 6 0 . 7 mg、0 . 1 4 0 mmol、8 1 . 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, メタノール- $d_4$  ) : = 8.00 ( dd,  $J=8.2, 1.2$  Hz, 1H ), 7.25-7.30 ( m, 1H ), 7.14-7.24 ( m, 2H ), 6.98 ( dd,  $J=7.6, 1.0$  Hz, 1H ), 6.94 ( dd,  $J=8.2$  Hz, 1H ), 5.14 ( s, 1H ), 3.06 ( s, 6H ), 2.80-2.96 ( m, 2H ), 1.78-1.89 ( m, 1H ), 1.66-1.75 ( m, 1H ), 1.06 ( s, 3H ), 1.06 ( s, 3H ) . MS ( ESI ) :  $m/z = 432$  [ M-H ] $^-$  .

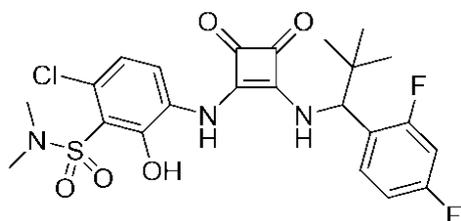
【 0 2 3 8 】

( 実施例 3 1 )

化合物 2 3 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 0 2 3 9 】

【 化 6 6 】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 9 . 6 mg、0 . 0 5 2 3 mmol ) および 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン ( 1 4 . 2 mg、0 . 0 6 7 7 mmol ) を表題化合物に変換した ( 2 4 . 0 mg、0 . 0 4 5 5 mmol、8 6 . 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム- $d$  ) : = 10.55 ( s, 1H ), 8.69 ( br s, 1H ), 8.11 ( br s, 1H ), 7.97 ( d,  $J=8.8$  Hz, 1H ), 7.28-7.41 ( m, 1H ), 6.98 ( d,  $J=8.8$  Hz, 1H ), 6.80-6.93 ( m, 1H ), 6.75 ( br s, 1H ), 5.52 ( br s, 1H ), 2.85 ( s, 6H ), 0.98 ( s, 9H ) . MS ( ESI ) :  $m/z = 526$  [ M-H ] $^-$  .

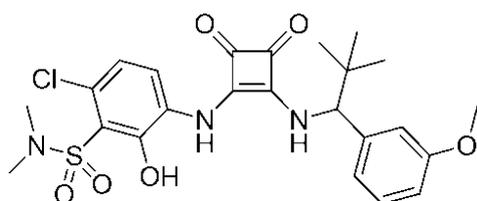
【 0 2 4 0 】

( 実施例 3 2 )

化合物 2 4 の合成 : 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 0 2 4 1 】

【 化 6 7 】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 1 . 1 mg、0 . 0 5 6 3 mmol ) および 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン ( 1 5 . 8 mg、0 . 0 7 4 4 mmol ) を表題化合物に変換した ( 2 5 . 3 mg、0 . 0 4 8 5 mmol、8 6 . 1 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム- $d$  ) : = 10.52 ( s, 1H ), 8.61 ( br s, 1H ), 8.13 ( br s, 1H ), 7.91 ( br s, 1H ), 7.19 ( br s, 1H ), 6.95 ( d,  $J=8.8$  Hz, 1H ), 6.87 ( d,  $J=7.6$  Hz, 1H ), 6.82 ( s, 1H ), 6.77 ( br s, 1H ), 5.20 ( br s, 1H ), 3.75 ( br s, 3H ), 2.84 ( br s, 6H ), 0.99 ( s, 9H ) . MS ( ESI ) :  $m/z = 520$  [ M-H ] $^-$  .

10

20

30

40

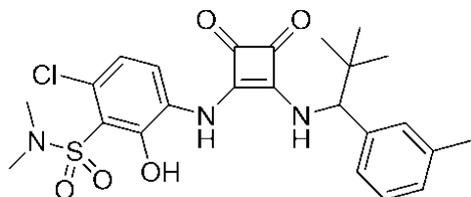
50

## 【0242】

(実施例33)

化合物25の合成：6-クロロ-3-((2-((2,2-ジメチル-1-(*m*-トリル)プロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化68】



10

## 【0243】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(20.2 mg、0.0539 mmol)および2,2-ジメチル-1-(*m*-トリル)プロパン-1-アミン(15.7 mg、0.0841 mmol)を表題化合物に変換した(24.1 mg、0.0476 mmol、88.4%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.54 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.97-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 0.98 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 504 [M-H]<sup>-</sup>.

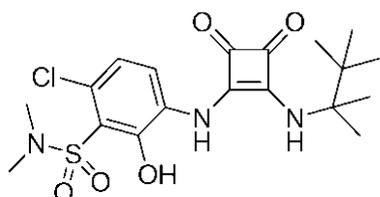
20

## 【0244】

(実施例34)

化合物26の合成：6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-((2,3,3-トリメチルブタン-2-イル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化69】



30

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(19.9 mg、0.0531 mmol)および2,3,3-トリメチルブタン-2-アミン(17.5 mg、0.144 mmol)を表題化合物に変換した(7.8 mg、0.018 mmol、33%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.63 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.00 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 442 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0245】

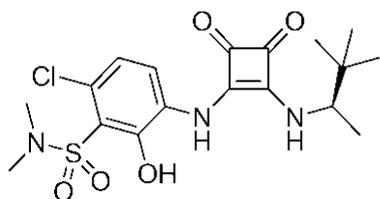
(実施例35)

化合物27の合成：(R)-6-クロロ-3-((2-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

## 【0246】

## 【化70】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(20.5 mg、0.0547 mmol)および(R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン(8.8 mg、0.086 mmol)を表題化合物に変換した(14.3 mg、0.0333 mmol、60.8%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.58 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.98 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.96 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.23 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 428 [M-H]<sup>-</sup>.

10

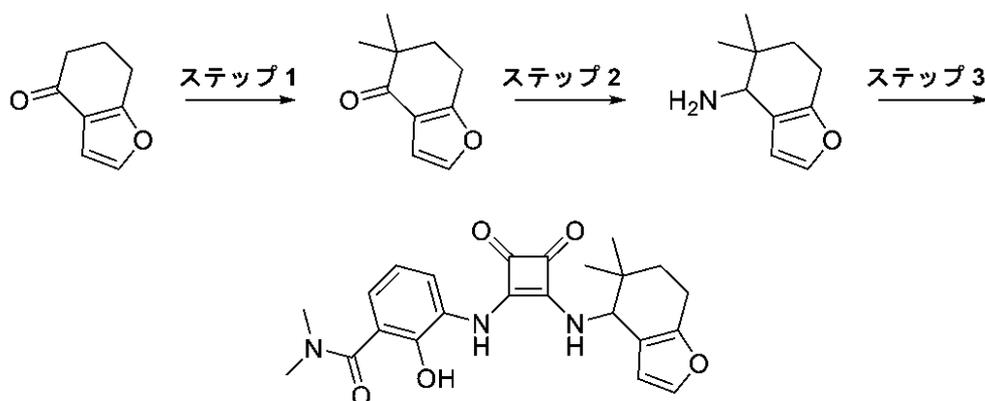
## 【0247】

(実施例36)

化合物28の合成: 3-((2-((5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

## 【化71】

20



30

## 【0248】

ステップ1

5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロベンゾフラン-4(5H)-オン

ステップ1: 水素化ナトリウム(鉱油中60質量%分散液、1.16 g、29.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20.0 mL)中懸濁液に、6,7-ジヒドロベンゾフラン-4(5H)-オン(1.01 g、7.27 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中溶液を窒素大気下で加えた。周辺温度で40分間攪拌後、ヨードメタン(2-メトキシ-2-メチルプロパン中2.0 M、14.5 mL、29 mmol)を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を水(2回)、これに続いてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Teredyne-ISCOコンピラッシュ(登録商標)Rf200(80 gカラム、0% 10%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロベンゾフラン-4(5H)-オンを得た(1.03 g、6.27 mmol、86.3%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 7.32 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.90 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.01 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).

40

## 【0249】

ステップ2

5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-アミン

50

ステップ 2 : 5, 5 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 (5H) - オン (1.03 g、6.25 mmol) のエタノール (20.0 mL) 中溶液を窒素で 10 分間パージした後、酢酸アンモニウムを加えた。周辺温度でさらに 10 分間攪拌後、次いでシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (2.43 g、36.7 mmol) を加え、攪拌を 10 分間継続した。混合物を続いて 65 で 24 時間攪拌し、これに続いて 75 で 24 時間攪拌した。懸濁液を周辺温度に冷却し、1.0 N の塩酸水溶液に溶解すると、有意な気泡形成が引き起こされた。気泡形成が一度停止したら、水溶液を酢酸エチル (2 回) で洗浄し、4.0 N の水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を 12 に調整した。次いで、水溶液を酢酸エチル (2 回) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミンを得た (751 mg、4.54 mmol、72.7%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.25 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

10

## 【0250】

## ステップ 3

3 - ((2 - ((5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル) アミノ) - 3, 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンズアミド

ステップ 3 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 (343 mg、1.13 mmol) および 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン (223 mg、1.35 mmol) を表題化合物に変換した (384 mg、0.906 mmol、80.2%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.98 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.53-2.73 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>.

20

## 【0251】

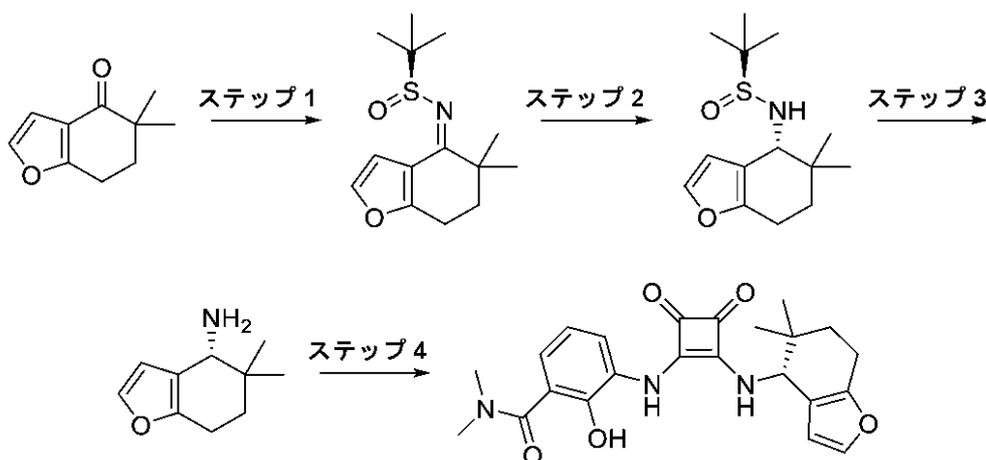
## (実施例 37)

化合物 29 の合成 : (R) - 3 - ((2 - ((5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル) アミノ) - 3, 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンズアミド

30

## 【0252】

## 【化 72】



40

## 【0253】

## ステップ 1

(S, Z) - N - (5, 5 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 (5H) - イ

50

リデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

ステップ1: 5, 5 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 (5H) - オン (化合物28について記載されているように合成、4.0 g、24 mmol) およびチタニウム (IV) エタノレート (41.0 mL、195 mmol) の混合物を窒素大気下、110 で20分間攪拌した後、(S) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (11.8 g、97.4 mmol) を加え、攪拌を110 で終夜継続した。周辺温度に冷却した後、激しく攪拌しながら、混合物をゆっくりと飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) に注ぎ入れた。30分後、セライト (登録商標) のプラグを介して、生成した懸濁液を濾過し、酢酸エチルですすいだ。合わせた濾液とすすぎ液の相を分割し、水層を酢酸エチル (2回) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Biotage (登録商標) Isolera (50 g カラム、0% 35% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、(S, Z) - N - (5, 5 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 (5H) - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを得た (3.6 g、13 mmol、56%)。MS (ESI):  $m/z = 268 [M + H]^+$ 。

10

【0254】

ステップ2

(S) - N - ((R) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

20

ステップ2: (S, Z) - N - (5, 5 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 (5H) - イリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5.3 g、20 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液に、窒素大気下、-50 でチタニウム (IV) エタノレート (8.3 mL、40 mmol) を加えた。20分間攪拌後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (3.0 g、79 mmol) を加え、攪拌を-50 で30分間さらに継続した。次いで、終夜攪拌しながら、混合物を周辺温度に温めた。-15 に冷却後、メタノール (10 mL) をゆっくりと加え、気体の発生が停止するまで攪拌を継続した。激しく攪拌しながら、混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (250 mL) に注ぎ入れた。30分後、セライト (登録商標) のプラグを介して、生成した懸濁液を濾過し、酢酸エチルですすいだ。合わせた濾液とすすぎ液の相を分割し、水層を酢酸エチル (2回) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Biotage (登録商標) Isolera (50 g カラム、20% 85% 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン/ヘキサン) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、(S) - N - ((R) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを得た (3.8 g、14 mmol、71%)。MS (ESI):  $m/z = 270 [M + H]^+$ 。

30

【0255】

ステップ3

(R) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン

40

ステップ3: (S) - N - ((R) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (3.7 g、14 mmol) のメタノール (20 mL) 中混合物に、1, 4 - ジオキサン (7.0 mL、28 mmol) 中の4.0 M 塩酸を窒素大気下で加えた。1時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をエトキシエタン (100 mL) 中に懸濁させた。45分間激しく攪拌した後、生成したスラリーをフィルター上に収集し、ジエチルエーテルですすぎ、真空下で乾燥した。固体をジクロロメタン (100 mL) 中に懸濁させ、これに続いて、アンモニア水 - 塩化アンモニウム溶液 (それぞれ1 M; 10 mL) を加えた。混合物を2時間攪拌し、沈降させた。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって (R) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4

50

- アミンを得た ( 1 . 4 g、 8 . 5 m m o l、 6 1 % )。

【 0 2 5 6 】

ステップ 4

( R ) - 3 - ( ( 2 - ( ( 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

ステップ 4 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 3 9 7 m g、 1 . 3 0 m m o l ) および ( R ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン ( 2 3 3 m g、 1 . 4 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 5 0 0 m g、 1 . 1 8 m m o l、 9 0 . 7 % )。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) :  $\delta$  = 7.99 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.52-2.73 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>.

10

【 0 2 5 7 】

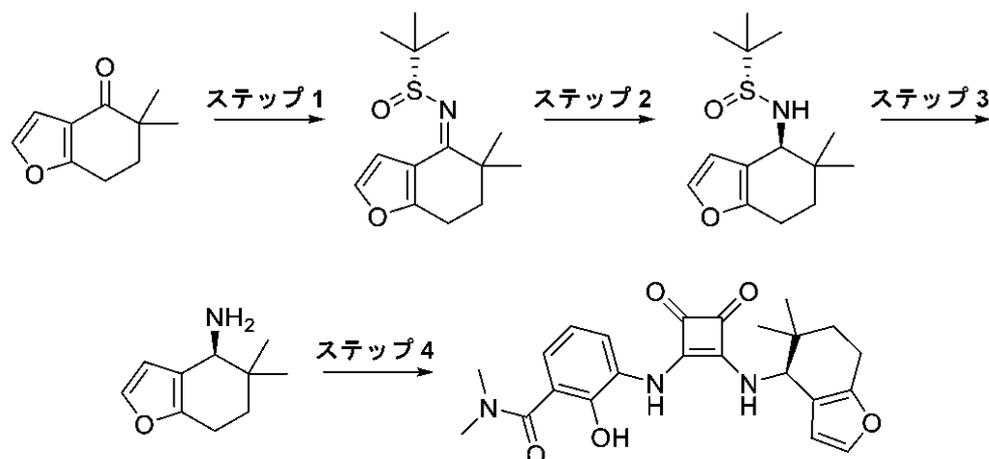
( 実施例 3 8 )

化合物 3 0 の合成 : ( S ) - 3 - ( ( 2 - ( ( 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

【 0 2 5 8 】

【 化 7 3 】

20



30

【 0 2 5 9 】

ステップ 1

( R , Z ) - N - ( 5 , 5 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 ( 5 H ) - イリデン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

ステップ 1 : 5 , 5 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 ( 5 H ) - オン ( 化合物 2 8 について記載されているように合成、 3 . 5 g、 2 1 m m o l ) およびチタニウム ( I V ) エタノレート ( 3 5 . 7 m L、 1 7 1 m m o l ) の混合物を窒素大気下、 1 1 0 °C で 2 0 分間攪拌した後、 ( R ) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド ( 1 0 . 3 g、 8 5 . 0 m m o l ) を加え、攪拌を 1 1 0 °C で終夜継続した。周辺温度に冷却した後、激しく攪拌しながら、混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 0 0 m L ) にゆっくりと注ぎ入れた。30分後、セライト (登録商標) のプラグを介して生成した懸濁液を濾過し、酢酸エチルですすいだ。合わせた濾液とすすぎ液の相を分割し、水層を酢酸エチル ( 2 回 ) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Biotage (登録商標) Isolera ( 5 0 g カラム、 0 % 3 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、 ( R , Z ) - N - ( 5 , 5 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロベン

40

50

ゾフラン - 4 ( 5 H ) - イリデン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを得た ( 3 . 4 g 、 1 3 m m o l 、 6 0 % ) 。 MS ( E S I ) : m / z = 2 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 6 0 】

ステップ 2

( R ) - N - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

ステップ 2 : ( R , Z ) - N - ( 5 , 5 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロベンゾフラン - 4 ( 5 H ) - イリデン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 3 . 3 g 、 1 2 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 5 0 m L ) 中溶液に、窒素大気下、 - 5 0 でチタニウム ( I V ) エタノレート ( 5 . 1 m L 、 2 4 m m o l ) を加えた。20 分間攪拌後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム ( 1 . 9 g 、 5 0 m m o l ) を加え、 - 5 0 でさらに 3 0 分間攪拌を継続した。次いで、終夜攪拌しながら、混合物を周辺温度に温めた。 - 1 5 に冷却後、メタノール ( 1 0 m L ) をゆっくりと加え、気体の発生が停止するまで攪拌を継続した。激しく攪拌しながら、混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 2 5 0 m L ) に注ぎ入れた。30 分後、セライト ( 登録商標 ) のプラグを介して、生成した懸濁液を濾過し、酢酸エチルですすいだ。合わせた濾液とすすぎ液の相を分割し、水層を酢酸エチル ( 2 回 ) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、B i o t a g e ( 登録商標 ) I s o l e r a ( 5 0 g カラム、2 0 % 8 5 % 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、( R ) - N - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを得た ( 2 . 6 g 、 9 . 7 m m o l 、 7 8 % ) 。 MS ( E S I ) : m / z = 2 7 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 6 1 】

ステップ 3

( S ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン  
ステップ 3 : ( R ) - N - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 2 . 3 g 、 8 . 5 m m o l ) のメタノール ( 2 0 m L ) 中混合物に、窒素大気下で 1 , 4 - ジオキサン ( 4 . 2 m L 、 1 7 m m o l ) 中 4 . 0 M 塩酸を加えた。1 時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をエトキシエタン ( 1 0 0 m L ) 中に懸濁させた。4 5 分間激しく攪拌した後、生成したスラリーをフィルター上で収集し、ジエチルエーテルですすぎ、真空下で乾燥させた。固体をジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 中に懸濁させ、これに続いてアンモニア水 - 塩化アンモニウム溶液 ( それぞれ 1 M ; 1 0 m L ) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、沈降させた。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、( S ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミンを得た ( 1 . 2 g 、 7 . 3 m m o l 、 8 5 % ) 。

【 0 2 6 2 】

ステップ 4

( S ) - 3 - ( ( 2 - ( ( 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド  
ステップ 4 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 1 6 3 m g 、 0 . 5 3 6 m m o l ) および ( S ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン ( 9 7 . 9 m g 、 0 . 5 9 3 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 1 5 m g 、 0 . 5 0 7 m m o l 、 9 4 . 5 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( メタノール - d<sub>4</sub> ) : = 7.99 ( br d , J=7.6 Hz , 1H ) , 7.37 ( br s , 1H ) , 6.96-7.00 ( m , 1H ) , 6.90-6.96 ( m , 1H ) , 6.36 ( br s , 1H ) , 4.99 ( s , 1H ) , 3.06 ( s , 6H ) , 2.54-2.72 ( m , 2H ) , 1.79-1.88 ( m , 1H ) , 1.67-1.75 ( m , 1H ) , 1.06 ( s , 3H ) , 1.02 ( s , 3H ) . MS ( E S I ) : m / z = 422 [ M - H ] <sup>-</sup> .

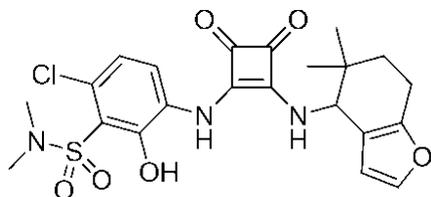
## 【0263】

(実施例39)

化合物31の合成：6-クロロ-3-((2-((5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【0264】

【化74】



10

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(421mg、1.11mmol)および5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-アミン(化合物28について記載されているように合成、222mg、1.34mmol)を表題化合物に変換した(458mg、0.926mmol、83.5%)。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.59 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 2.84 (br s, 6H), 2.59 (br s, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.05 (br s, 3H), 1.02 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 492 [M-H]<sup>-</sup>.

20

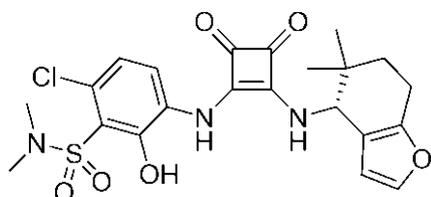
## 【0265】

(実施例40)

化合物32の合成：(R)-6-クロロ-3-((2-((5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【0266】

【化75】



30

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(421mg、1.11mmol)および5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-アミン(化合物28について記載されているように合成、222mg、1.34mmol)を化合物31(458mg、0.926mmol)に変換した。超臨界流体クロマトグラフィー(As-Hカラム、20%メタノール/二酸化炭素、100バール)を介したキラル分離により、表題化合物を得た(211mg、0.427mmol、38.5%)。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.52 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.50 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.82 (d, J=9.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 492 [M-H]<sup>-</sup>.

40

## 【0267】

(実施例41)

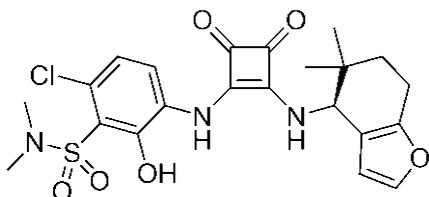
化合物33の合成：(S)-6-クロロ-3-((2-((5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ

50

- 1 - エン - 1 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 0 2 6 8 】

【 化 7 6 】



10

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 4 2 1 m g、1 . 1 1 m m o l ) および 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン ( 化合物 2 8 について記載されているように合成、2 2 2 m g、1 . 3 4 m m o l ) を化合物 3 1 ( 4 5 8 m g、0 . 9 2 6 m m o l ) に変換した。超臨界流体クロマトグラフィー ( A s - H カラム、2 0 % メタノール / 二酸化炭素、1 0 0 パール ) を介したキラル分離により、表題化合物を得た ( 2 1 0 m g、0 . 4 2 5 m m o l、3 8 . 3 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): = 10.52 ( s, 1H), 9.41 ( s, 1H), 8.50 ( d, J=9.4 Hz, 1H), 8.04 ( d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 ( s, 1H), 7.17 ( br s, 1H), 6.44 ( s, 1H), 4.82 ( d, J=9.4 Hz, 1H), 2.84 ( s, 6H), 2.60-2.68 ( m, 1H), 2.52-2.60 ( m, 1H), 1.68-1.78 ( m, 1H), 1.56-1.67 ( m, 1H), 0.95 ( s, 3H), 0.91 ( s, 3H). MS (ESI): m / z = 492 [M-H]<sup>-</sup>.

20

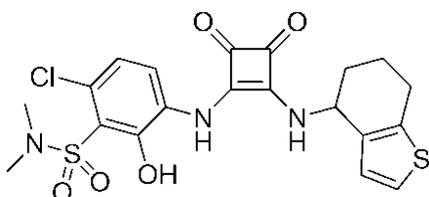
【 0 2 6 9 】

( 実施例 4 2 )

化合物 3 4 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 4 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 0 2 7 0 】

【 化 7 7 】



30

【 0 2 7 1 】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 0 . 7 m g、0 . 0 5 5 2 m m o l ) および 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [ b ] チオフェン - 4 - アミン ( 1 1 . 9 m g、0 . 0 7 7 7 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 3 . 0 m g、0 . 0 4 7 7 m m o l、8 6 . 4 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) : = 10.55 ( s, 1H), 8.04 ( br s, 1H), 7.87 ( d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 ( br s, 1H), 6.99 ( br s, 1H), 6.92 ( br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.75-6.90 ( m, 1H), 5.38 ( br s, 1H), 2.82 ( br s, 8H), 2.15 ( br s, 1H), 1.79-2.04 ( m, 3H). MS (ESI): m / z = 480 [M-H]<sup>-</sup>.

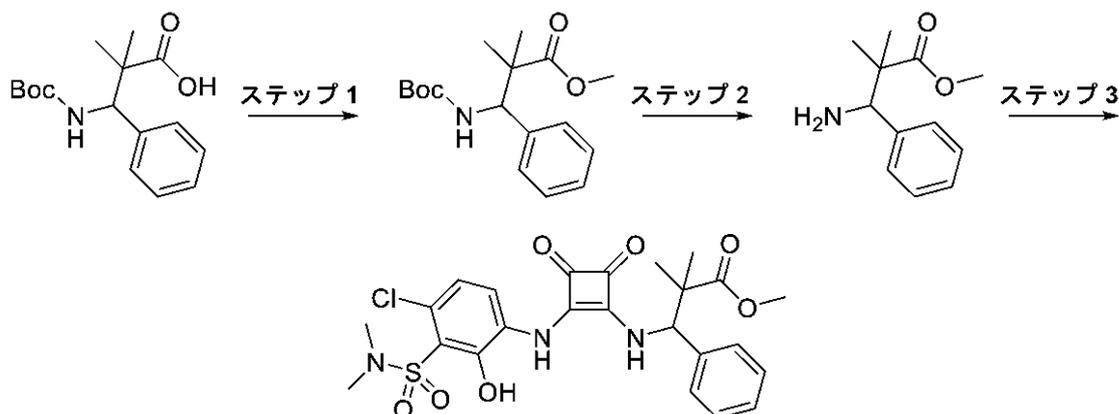
40

( 実施例 4 3 )

化合物 3 5 の合成 : メチル 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - クロロ - 3 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート

【 0 2 7 2 】

## 【化 7 8】



10

## 【 0 2 7 3】

## ステップ 1

メチル 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート

ステップ 1 : 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノ酸 ( 178 mg、0.578 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 mL ) 中溶液に、炭酸カリウム ( 90.0 mg、0.651 mmol ) を加え、これに続いてヨードメタン ( 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン中 2.0 M、0.32 mL、0.64 mmol ) を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を酢酸エチル中で希釈し、水 ( 2 回 )、0.1 N の塩酸水溶液 ( 2 回 )、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、メチル 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエートを得た ( 185 mg、0.602 mmol、104% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.20-7.32 (m, 3H), 7.17 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 5.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

20

## 【 0 2 7 4】

## ステップ 2

メチル 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート

ステップ 2 : メチル 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート ( 183 mg、0.595 mmol ) のジクロロメタン ( 8.8 mL ) 中溶液に、0 で 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1.0 mL、13 mmol ) を加えた。0 で 1 時間攪拌後、溶液をジクロロメタン中で希釈し、1.0 N の水酸化ナトリウム水溶液 ( 3 回 )、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、出発材料および所望の中間体の粗製混合物 ( 151 mg ) を生成した。0 の代わりに周辺温度で攪拌したことを除いて、この粗製混合物 ( 130 mg ) を反応条件の 2 度目の対象下におくことによって、メチル 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエートを得た ( 89.3 mg、0.431 mmol )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.22-7.32 (m, 5H), 4.23 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.39 (br s, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

30

40

## 【 0 2 7 5】

## ステップ 3

メチル 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - クロロ - 3 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート

ステップ 3 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 19.1 mg、0.0510 mmol ) およびメタノール溶媒 ( 0.53 mL ) 中のメチル 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート ( 20.8 mg、0

50

. 100 mmol) を表題化合物に変換した (24.3 mg、0.0453 mmol、88.9%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.66 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.01 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 534 [M-H]<sup>-</sup>.

【0276】

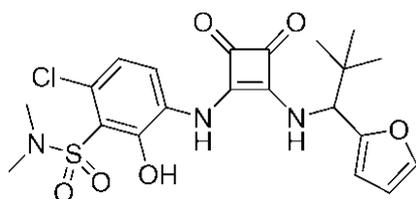
(実施例44)

化合物36の合成: 6-クロロ-3-((2-((1-(フラン-2-イル)-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

10

【0277】

【化79】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (20.4 mg、0.0544 mmol) および 1-(フラン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (20.4 mg、0.126 mmol) を表題化合物に変換した (24.6 mg、0.0510 mmol、93.8%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.60 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.02 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 480 [M-H]<sup>-</sup>.

20

【0278】

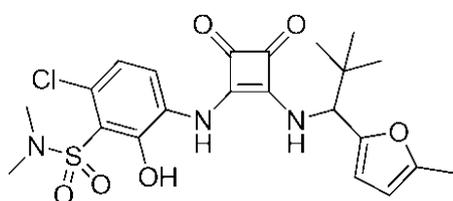
(実施例45)

化合物37の合成: 6-クロロ-3-((2-((2,2-ジメチル-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

【0279】

【化80】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (22.1 mg、0.0590 mmol) および 2,2-ジメチル-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロパン-1-アミン (12.9 mg、0.0733 mmol) を表題化合物に変換した (26.3 mg、0.0530 mmol、89.9%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.72 (s, 1H), 7.85 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 494 [M-H]<sup>-</sup>.

40

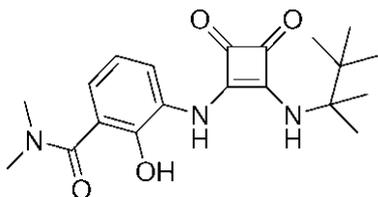
【0280】

(実施例46)

化合物38の合成: 3-((3,4-ジオキソ-2-((2,3,3-トリメチルブタン-2-イル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

50

## 【化 8 1】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 19.9 mg、0.0654 mmol ) および 2, 3, 3 - トリメチルブタン - 2 - アミン ( 22.2 mg、0.183 mmol ) を表題化合物に変換した ( 10.4 mg、0.0279 mmol、42.6% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.04 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 372 [M-H]<sup>-</sup>.

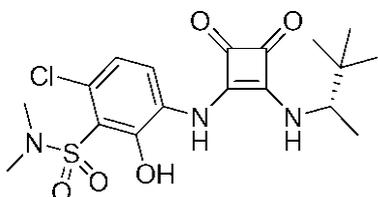
10

## 【 0 2 8 1】

(実施例 47)

化合物 39 の合成: (S) - 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 3, 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 8 2】



20

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 24.8 mg、0.0662 mmol ) および (S) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン ( 12.6 mg、0.125 mmol ) を表題化合物に変換した ( 25.1 mg、0.0584 mmol、88.2% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.55 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.22 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 428 [M-H]<sup>-</sup>.

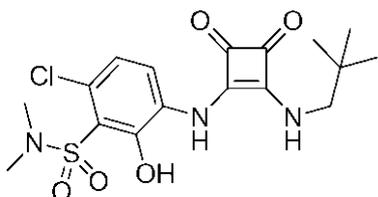
30

## 【 0 2 8 2】

(実施例 48)

化合物 40 の合成: 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 3 - ( ( 2 - ( ネオペンチルアミノ ) - 3, 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) ベンゼンスルホンアミド

## 【化 8 3】



40

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 22.8 mg、0.0608 mmol ) および 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン ( 13.1 mg、0.147 mmol ) を表題化合物に変換した ( 8.7 mg、0.021 mmol、34% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 0.99 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 414 [M-H]<sup>-</sup>.

50

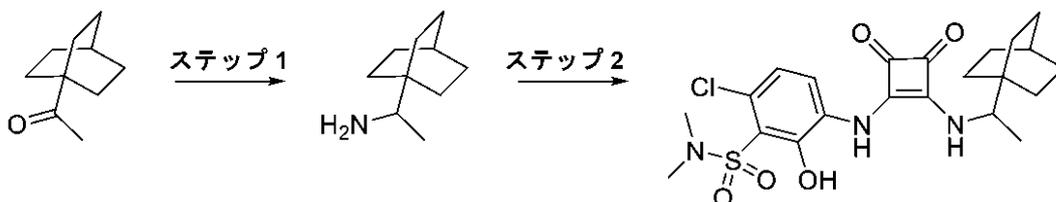
## 【0283】

(実施例49)

化合物41の合成：3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) エチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【0284】

【化84】



10

## ステップ1

1 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) エタン - 1 - アミン

ステップ1：1 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) エタン - 1 - オン ( 65 . 2 mg、0 . 407 mmol ) のプロパン - 2 - オール ( 1 . 3 mL ) 中溶液を窒素で10分間パージした後、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム ( 161 mg、2 . 43 mmol ) を加え、これに続いて酢酸アンモニウム ( 350 mg、4 . 54 mmol ) を加えた。70 で終夜撹拌後、懸濁液を周辺温度に冷却し、酢酸エチルと1 . 0 Nの水酸化ナトリウム水溶液とに分割した。有機層を収集し、1 . 0 Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、1 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) エタン - 1 - アミンを得た ( 26 . 3 mg、0 . 171 mmol、42 . 2% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d)： = 2.65 (br q, J=6.5 Hz, 1H), 1.48-1.66 (m, 6H), 1.27-1.47 (m, 6H), 1.24 (br s, 1H), 1.04 (br d, J=6.5 Hz, 3H)。

20

## 【0285】

## ステップ2

3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 2 - ( ( 1 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) エチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

ステップ2：方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 ( 35 . 2 mg、0 . 0939 mmol ) および1 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) エタン - 1 - アミン ( 26 . 3 mg、0 . 172 mmol ) を表題化合物に変換した ( 32 . 9 mg、0 . 0683 mmol、72 . 7% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)： = 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.00 (br q, J=6.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 1.56-1.68 (m, 6H), 1.38-1.52 (m, 6H), 1.28 (br s, 1H), 1.17 (br d, J=6.5 Hz, 3H)。MS (ESI)： m/z = 480 [M-H]<sup>-</sup>。

40

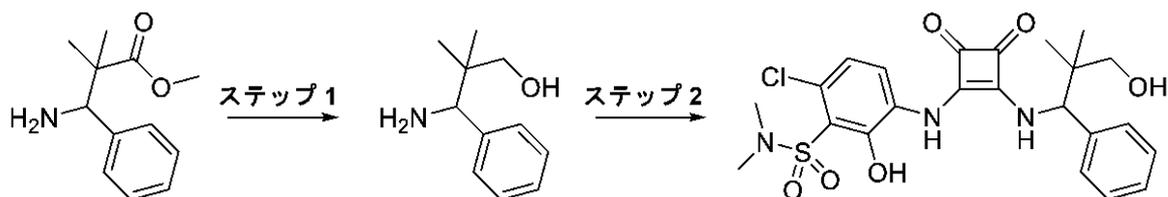
## 【0286】

(実施例50)

化合物42の合成：6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【0287】

## 【化 8 5】



## 【0288】

## ステップ 1

3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール

ステップ 1 : メチル 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパノエート ( 化合物 35 について記載されているように合成、86.4 mg、0.417 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 2.0 mL ) 中溶液に、窒素大気下、0 でテトラヒドロアルミン酸リチウム ( テトラヒドロフラン中 1.0 M、0.84 mL、0.84 mmol ) を加えた。攪拌を 1 時間継続しながら、溶液を周辺温度に温めた。次いで、反応を水でクエンチし、混合物をジクロロメタンと飽和カリウム酒石酸ナトリウム四水化物水溶液とに分割し、1.0 N の水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を 12 に調整した。水層をジクロロメタンの抽出の 2 度目の対象下においた。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - オールを得た ( 68.3 mg、0.381 mmol、91.4% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 7.26-7.36 ( m, 5H ), 3.91 ( s, 1H ), 3.58 ( d, J=11.2 Hz, 1H ), 3.38 ( d, J=11.2 Hz, 1H ), 1.02 ( s, 3H ), 0.74 ( s, 3H )。

## 【0289】

## ステップ 2

6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルプロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

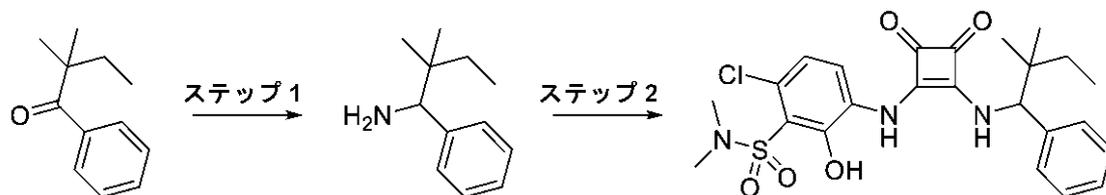
ステップ 2 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 35.5 mg、0.0947 mmol ) および 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール ( 32.6 mg、0.182 mmol ) を表題化合物に変換した ( 16.9 mg、0.0333 mmol、35.1% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub> ) :  $\delta$  = 8.08 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 7.32-7.42 ( m, 4H ), 7.25-7.32 ( m, 1H ), 7.07 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 5.43 ( s, 1H ), 3.40 ( d, J=10.6 Hz, 1H ), 3.24 ( d, J=10.6 Hz, 1H ), 2.91 ( s, 6H ), 0.97 ( s, 3H ), 0.96 ( s, 3H )。MS ( ESI ) : m/z = 507 [ M-H ]<sup>-</sup>。

## 【0290】

( 実施例 51 )

化合物 43 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルブチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 8 6】



## 【0291】

## ステップ 1

2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルブタン - 1 - アミン

ステップ 1 : 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルブタン - 1 - オン ( 107 mg、0.5

10

20

30

40

50

87 mmol) のプロパン - 2 - オール (2.0 mL) 中溶液を窒素で 10 分間パージした後、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (266 mg、4.02 mmol) を加え、これに続いて酢酸アンモニウム (573 mg、7.43 mmol) を加えた。70 で終夜撹拌後、懸濁液を周辺温度に冷却し、酢酸エチルと 1.0 N の水酸化ナトリウム水溶液とに分割した。有機層を収集し、1.0 N の水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって粗製の混合物を得、これをさらに精製せずに次のステップで続けて使用した。粗収率 = 107 mg。

## 【0292】

## ステップ 2

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - フェニルブチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

ステップ 2 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 (15.6 mg、0.0416 mmol) および 2, 2 - ジメチル - 1 - フェニルブタン - 1 - アミン (粗製混合物、61.1 mg) を表題化合物に変換した (17.1 mg、0.0338 mmol、81.2%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.31-1.46 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H).

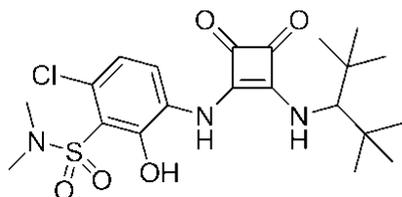
MS (ESI): m/z = 504 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0293】

(実施例 52)

化合物 44 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルペンタン - 3 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 87】



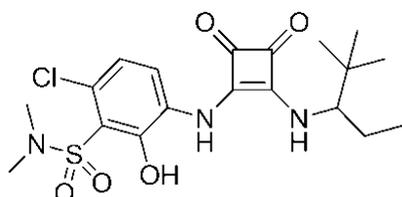
方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 (24.0 mg、0.0640 mmol) および 2, 2, 4, 4 - テトラメチルペンタン - 3 - アミン塩酸塩 (23.3 mg、0.130 mmol) を表題化合物に変換した (6.8 mg、0.014 mmol、23%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.20 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.92 (s, 6H), 1.10 (s, 18H). MS (ESI): m/z = 470 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0294】

(実施例 53)

化合物 45 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチルペンタン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 88】



## 【0295】

40

50

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 21.6 mg、0.0576 mmol ) および 2, 2 - ジメチルペンタン - 3 - アミン ( 10.7 mg、0.0882 mmol ) を表題化合物に変換した ( 22.2 mg、0.0500 mmol、86.8% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d<sub>4</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H), 0.87-0.96 (m, 12H). MS (ESI): m/z = 442 [M-H]<sup>+</sup>.

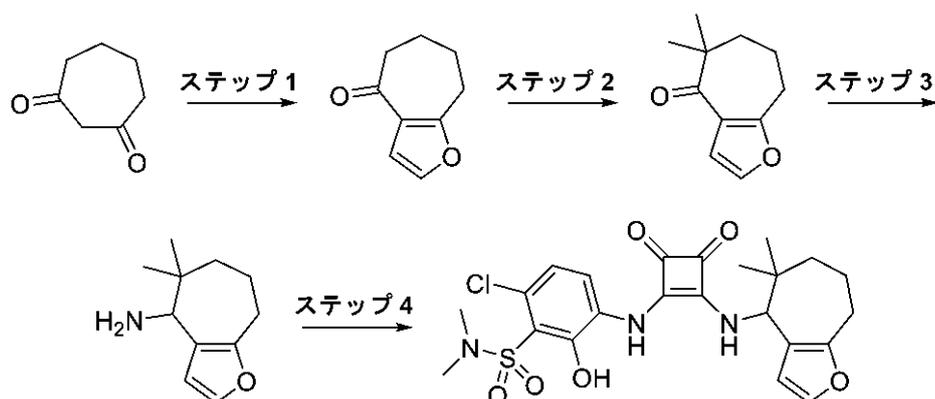
## 【 0 2 9 6 】

( 実施例 5 4 )

化合物 46 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 5, 5 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [ b ] フラン - 4 - イル ) アミノ ) - 3, 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

10

## 【 化 8 9 】



20

## 【 0 2 9 7 】

ステップ 1

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [ b ] フラン - 4 - オン

ステップ 1 : 炭酸水素ナトリウム ( 156 mg、1.85 mmol ) の水 ( 1.2 mL ) 中溶液に、0 で 2 - クロロアセトアルデヒド ( 水中 50 質量%、0.25 mL、2.0 mmol ) を加え、これに続いてシクロヘプタン - 1, 3 - ジオン ( 202 mg、1.52 mmol ) の水 ( 0.75 mL ) 中混合物を加えた。終夜攪拌しながら、混合物を周辺温度に温めた。次いで、酢酸エチル ( 2.0 mL ) を加え、6.0 N の塩酸水溶液の滴下添加により、水層の pH を 1 に調整した。攪拌をさらに 3 時間継続し、混合物を続いて酢酸エチルと水とに分割した。水層を酢酸エチルによる 2 回目の抽出の対象下においた。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、T e l e d y n e - I s c o コンビフラッシュ ( 登録商標 ) R f 2 0 0 ( 12 g カラム、0% 25% 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [ b ] フラン - 4 - オンを得た ( 152 mg、1.01 mmol、66.5% )。<sup>1</sup>H NMR ( クロロホルム-d ) : δ = 7.22 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 2.93-3.15 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H).

30

40

## 【 0 2 9 8 】

ステップ 2

5, 5 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [ b ] フラン - 4 - オン

ステップ 2 : 水素化ナトリウム ( 鉱油中 60 質量% 分散液、131 mg、3.28 mmol ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 3.4 mL ) 中懸濁液に、窒素大気下で 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [ b ] フラン - 4 - オン ( 145 mg、0.962 mmol ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 1.4 mL ) 中溶液を加えた。周

50

辺温度で30分間攪拌後、ヨードメタン(2-メトキシ-2-メチルプロパン中2.0M、1.7mL、3.4mmol)を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を0.1Nの塩酸水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を0.1Nの塩酸水溶液(2回)で洗浄し、これに続いてラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Telodyne-Iscoコンビフラッシュ(登録商標)Rf200(24gカラム、0%10%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-オンを得た(78.9mg、0.443mmol、46.0%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):

10

【0299】

ステップ3

5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-アミン

ステップ3: 5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-オン(78.4mg、0.440mmol)のプロパン-2-オール(1.5mL)中溶液を窒素で10分間パージした後、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(194mg、2.94mmol)を加え、これに続いて酢酸アンモニウム(415mg、5.39mmol)を加えた。70で終夜攪拌後、懸濁液を周辺温度に冷却し、酢酸エチルと1.0Nの水酸化ナトリウム水溶液とに分割した。有機層を収集し、1.0Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって粗製混合物を得、これをさらに精製せずに次のステップで続けて使用した。粗収率=78.9mg。

20

【0300】

ステップ4

6-クロロ-3-(2-(5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロプタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

ステップ4: 方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(14.8mg、0.0395mmol)および5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-アミン(粗製の混合物、39.8mg)を表題化合物に変換した(17.3mg、0.0341mmol、86.2%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d/メタノール-d<sub>4</sub>): = 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.60-2.79 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 506 [M-H]<sup>-</sup>.

30

【0301】

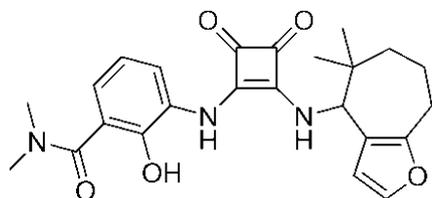
(実施例54)

化合物47の合成: 3-(2-(5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロプタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

40

【0302】

【化90】



50

## 【0303】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 (14.4 mg、0.0473 mmol) および 5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]フラン-4-アミン (粗製混合物、化合物 46 について記載されているように合成、41.5 mg) を表題化合物に変換した (14.1 mg、0.0322 mmol、68.1%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d/メタノール-d<sub>4</sub>): = 8.01 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84-6.95 (m, 1H), 6.70-6.84 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.76-2.86 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 436 [M-H]<sup>-</sup>.

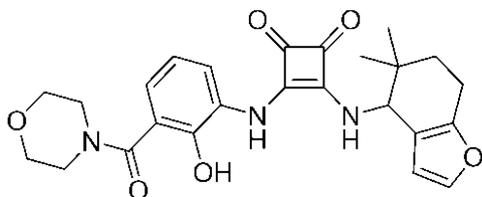
10

(実施例 56)

化合物 48 の合成: 3-(5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)-4-(2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

## 【0304】

## 【化91】



20

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 3 (20.8 mg、0.0601 mmol) および 5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-アミン (化合物 28 について記載されているように合成、18.7 mg、0.113 mmol) を表題化合物に変換した (19.2 mg、0.0412 mmol、68.6%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): = 7.96 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85-7.04 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.60 (br s, 4H), 2.51-2.75 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 464 [M-H]<sup>-</sup>.

30

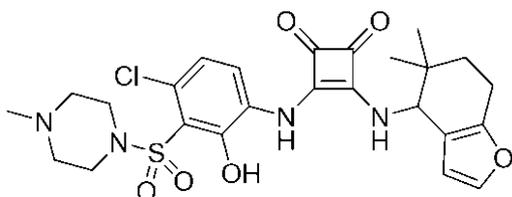
## 【0305】

(実施例 57)

化合物 49 の合成: 3-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル)アミノ)-4-(5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

## 【0306】

## 【化92】



40

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 4 (24.7 mg、0.0558 mmol) および 5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-アミン (化合物 28 について記載されているように合成、19.5 mg、0.118 mmol) を表題化合物に変換した (4.8 mg、0.0087 mmol、16%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): = 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.37 (br s, 4H),

50

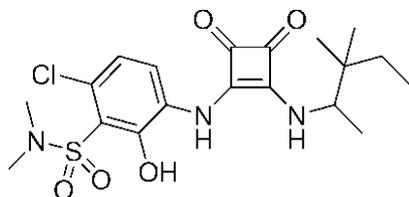
2.57-2.71 (m, 2H), 2.50 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z = 547 [M-H]^-$ .

【0307】

(実施例58)

化合物50の合成：6-クロロ-3-((2-((3,3-ジメチルペンタン-2-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化93】



10

【0308】

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (23.4 mg、0.0619 mmol) および3,3-ジメチルペンタン-2-アミン塩酸塩 (16.9 mg、0.106 mmol) を表題化合物に変換した (27.5 mg、0.0620 mmol、100%)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>):  $\delta = 8.17$  (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 1.38 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z = 442 [M-H]^-$ .

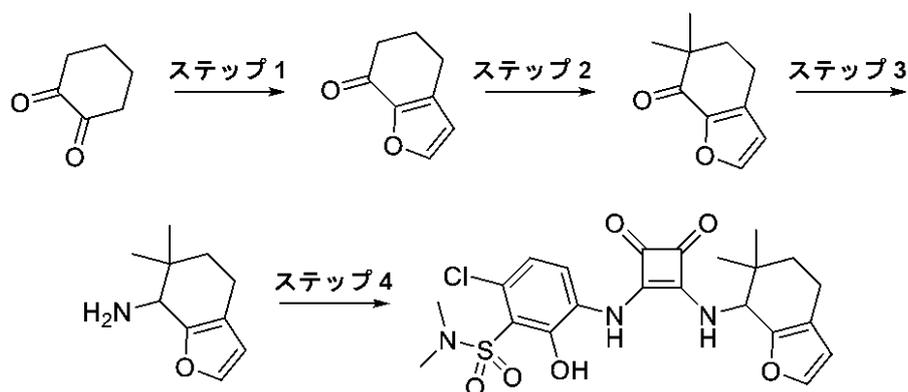
20

(実施例59)

化合物51の合成：6-クロロ-3-((2-((6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0309】

【化94】



30

【0310】

ステップ1

5,6-ジヒドロベンゾフラン-7(4H)-オン

ステップ1：炭酸水素ナトリウム (350 mg、4.16 mmol) の水溶液 (2.7 mL) に、0 で2-クロロアセトアルデヒド (水中50質量%、0.46 mL、3.6 mmol) を加え、これに続いて、シクロヘキサン-1,2-ジオン (416 mg、3.63 mmol) の水 (3.0 mL) 中混合物を加えた。終夜攪拌しながら、混合物を周辺温度に温めた。次いで、酢酸エチル (3.4 mL) を加え、6.0 Nの塩酸水溶液の滴下添加により、水層のpHを1に調整した。攪拌をさらに3時間継続し、混合物を続いて酢酸エチルと水とに分割した。水層を酢酸エチルでの2回目の抽出の対象下においた。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Te1e

40

50

d y n e - I s c o コンビフラッシュ (登録商標) R f 2 0 0 ( 4 0 g カラム、 1 0 % 3 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、 5 , 6 - ジヒドロベンゾフラン - 7 ( 4 H ) - オンを得た ( 1 0 8 m g、 0 . 7 9 6 m m o l、 2 1 . 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.55 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 2.76 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 2.56 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H).

## 【 0 3 1 1 】

## ステップ 2

6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロベンゾフラン - 7 ( 4 H ) - オン

ステップ 2 : 水素化ナトリウム ( 鉱油中 6 0 質量 % 分散液、 1 1 1 m g、 2 . 7 8 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 9 m L ) 中懸濁液に、窒素大気下で 5 , 6 - ジヒドロベンゾフラン - 7 ( 4 H ) - オン ( 1 0 8 m g、 0 . 7 9 6 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 7 0 m L ) 中溶液を加えた。周辺温度で 3 0 分間攪拌後、ヨードメタン ( 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン中 2 . 0 M、 1 . 4 m L、 2 . 8 m m o l ) を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を 0 . 1 N の塩酸水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を 0 . 1 N の塩酸水溶液 ( 2 回 )、これに続いてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、T e l e d y n e - I s c o コンビフラッシュ (登録商標) R f 2 0 0 ( 1 2 g カラム、 0 % 2 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロベンゾフラン - 7 ( 4 H ) - オンを得た ( 8 3 . 6 m g、 0 . 5 0 9 m m o l、 6 4 . 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.75 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).

10

20

## 【 0 3 1 2 】

## ステップ 3

6 , 6 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 7 - アミン

ステップ 3 : 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロベンゾフラン - 7 ( 4 H ) - オン ( 8 3 . 6 m g、 0 . 5 0 9 m m o l ) のエタノール ( 1 . 7 m L ) 中溶液を窒素で 1 0 分間パーズした後、酢酸アンモニウム ( 5 2 3 m g、 6 . 7 9 m m o l ) を加えた。1 0 分間攪拌後、次いで、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム ( 2 0 3 m g、 3 . 0 7 m m o l ) を加えた。さらに 1 0 分間攪拌後、混合物を 7 0 に温め、攪拌を終夜継続した。懸濁液を周辺温度に冷却し、 1 . 0 N の塩酸水溶液に溶解すると、著しい気泡形成が引き起こされた。気泡形成が一度停止したら、水溶液を酢酸エチル ( 2 回 ) で洗浄し、 4 . 0 N の水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を 1 2 に調整した。次いで、この水溶液を酢酸エチル ( 2 回 ) で抽出し、有機層を合わせ、 1 . 0 N の水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって粗製の混合物を得、これをさらに精製せずに、次のステップで続けて使用した。粗収率 = 5 5 . 7 m g 。

30

## 【 0 3 1 3 】

## ステップ 4

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 6 , 6 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

ステップ 4 : 方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 0 . 3 m g、 0 . 0 5 3 7 m m o l ) および 6 , 6 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 7 - アミン ( 粗製の混合物、 1 8 . 7 m g ) を表題化合物に変換した ( 2 3 . 8 m g、 0 . 0 4 8 2 m m o l、 8 9 . 7 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  (クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.62 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.96 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.96-6.40 (m, 2H), 5.13 (br s, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.34-2.57 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.06 (br s, 6H). MS (ESI): m/z = 492 [M-H]<sup>-</sup>.

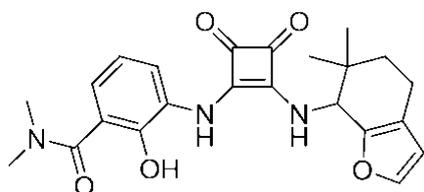
## 【 0 3 1 4 】

50

(実施例60)

化合物52の合成：3-((2-((6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【化95】



10

【0315】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体2(17.2 mg、0.0565 mmol)および6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-7-アミン(化合物51について記載されているように合成、粗製の混合物、19.0 mg)を表題化合物に変換した(20.2 mg、0.0477 mmol、84.4%)。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 7.97(br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 6.90-6.95(m, 1H), 6.28(s, 1H), 5.05(s, 1H), 3.06(s, 6H), 2.51-2.58(m, 1H), 2.43-2.51(m, 1H), 1.68-1.79(m, 1H), 1.57-1.64(m, 1H), 1.07(s, 6H). MS(ESI): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>.

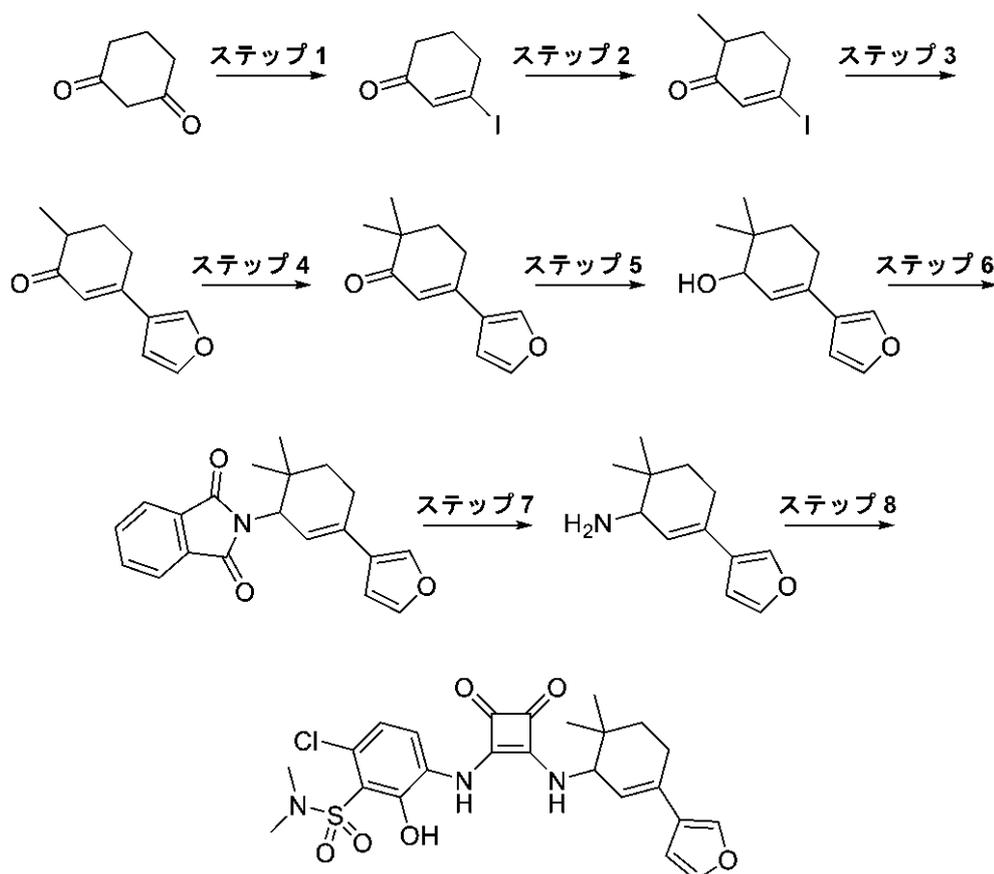
20

【0316】

(実施例61)

化合物53の合成：6-クロロ-3-((2-((3-(フラン-3-イル)-6,6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化96】



30

40

50

## 【0317】

## ステップ1

## 3 - ヨードシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ1：トリフェニルホスファン（2.63 g、10.0 mmol）のアセトニトリル（40 mL）の混合物に、窒素大気下でニヨウ素（2.52 g、9.95 mmol）を加えた。周辺温度で2時間攪拌後、シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン（1.06 g、9.45 mmol）のアセトニトリル（5.0 mL）中混合物をカニユーレで加え、これに続いてトリエチルアミン（1.5 mL、10 mmol）を加えた。さらに3日間攪拌後、混合物を濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Iscoコンピフラッシュ（登録商標）Rf200（120 gカラム、0% 100%酢酸エチル/ヘキサン）を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3 - ヨードシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オンを得た（1.45 g、6.53 mmol、69.1%）。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 6.70 (s, 1H), 2.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H).

10

## 【0318】

## ステップ2

## 3 - ヨード - 6 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ2：リチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中2.0 M、4.0 mL、8.0 mmol）のテトラヒドロフラン（26 mL）中溶液に、窒素大気下、-78 で15分間の間、カニユーレで3 - ヨードシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン（1.45 g、6.53 mmol）のテトラヒドロフラン（4.0 mL）中溶液を加えた。-78 で2.5時間攪拌後、次いで、ヨードメタン（0.82 mL、13 mmol）を加えた。終夜攪拌しながら、混合物を周辺温度に温めた。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、混合物を酢酸エチル（3回）で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Teledyne - Iscoコンピフラッシュ（登録商標）Rf200（220 gカラム、0% 100%酢酸エチル/ヘキサン）を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3 - ヨード - 6 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オンを得た（319 mg、1.35 mmol、20.7%）。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 6.74 (s, 1H), 2.92-2.98 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.13 (d, J=7.0 Hz, 3H).

20

30

## 【0319】

## ステップ3

## 3 - (フラン - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ3：密閉チューブ内で、フラン - 3 - イルボロン酸（178 mg、1.59 mmol）、炭酸カリウム（399 mg、2.89 mmol）、およびビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）（40.4 mg、0.0576 mmol）のN, N - ジメチルホルムアミド（20 mL）中混合物に、窒素大気下、カニユーレで3 - ヨード - 6 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン（319 mg、1.35 mmol）のN, N - ジメチルホルムアミド（7.0 mL）中溶液を加え、これに続いて蒸留水（1.4 mL）を加えた。反応容器を密閉し、100 で4時間攪拌した。周辺温度に冷却後、混合物を水と酢酸エチルとに分割した。有機層を収集し、水（3回）、これに続いてラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Teledyne - Iscoコンピフラッシュ（登録商標）Rf200（40 gカラム、0% 100%酢酸エチル/ヘキサン）を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3 - (フラン - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オンを得た（213 mg、1.21 mmol、89.5%）。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3H).

40

50

## 【0320】

## ステップ4

3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン

ステップ4 : 水素化ナトリウム ( 鉱油中 60 質量% 分散液、100 mg、2.5 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1.6 mL ) 中懸濁液に、窒素大気下、カニユーレで、3 - (フラン - 3 - イル) - 6 - メチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン ( 213 mg、1.21 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1.0 mL ) 中溶液を加えた。周辺温度で45分間攪拌後、次いでヨードメタン ( 0.15 mL、2.4 mmol ) を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、反応を水でクエンチし、酢酸エチルでの抽出の対象下においた。有機層を収集し、蒸留水 ( 3回 )、これに続いてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Teledyne - Isco コンピフラッシュ ( 登録商標 ) Rf 200 ( 40 g カラム、0% 40% 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オンを得た ( 55.0 mg、0.289 mmol、23.9% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600MHz、クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 7.68 (s, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 6.57-6.58 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.63 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.90 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H).

10

## 【0321】

## ステップ5

3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オール

ステップ5 : 3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン ( 64.5 mg、0.339 mmol ) および塩化セリウム ( III ) ( 120 mg、0.487 mmol ) のメタノール ( 2.0 mL ) 中混合物に、0 でテトラヒドロホウ酸ナトリウム ( 45.0 mg、1.19 mmol ) を加えた。0 で1.5時間攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル ( 3回 ) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Teledyne - Isco コンピフラッシュ ( 登録商標 ) Rf 200 ( 4 g カラム、0% 40% 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オールを得た ( 46.3 mg、0.241 mmol、71.0% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600MHz、クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 7.41 (br s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 2.17-2.41 (m, 2H), 1.41-1.70 (m, 3H), 1.00 (br s, 3H), 0.94 (br s, 3H).

20

30

## 【0322】

## ステップ6

2 - ( 3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

ステップ6 : トリフェニルホスファン ( 95.0 mg、0.362 mmol ) およびイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 50.5 mg、0.343 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 1.4 mL ) 中混合物に、3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オール ( 46.3 mg、0.241 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 0.90 mL ) 中溶液を加え、これに続いてアゾジカルボン酸ジエチル ( トルエン中 40 質量%、0.17 mL、0.37 mmol ) を加えた。周辺温度で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、生成した残渣を、Teledyne - Isco コンピフラッシュ ( 登録商標 ) Rf 200 ( 12 g カラム、0% 40% 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、2 - ( 3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 15.8 mg、0.0492 mmol、20.4% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600MHz、クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 7.87 (br s, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 2.51-2.54 (m

40

50

, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.06 (br s, 3H), 0.97 (br s, 3H).

【0323】

ステップ7

3 - (フラン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - アミン

ステップ7 : 2 - ( 3 - ( フラン - 3 - イル ) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 15 . 8 mg、0 . 0492 mmol ) およびヒドラジン水和物 ( 50 ~ 60 質量%、0 . 01 mL、0 . 2 mmol ) のエタノール ( 1 mL ) 中混合物を、3時間還流させた。周辺温度に冷却後、反応を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン ( 3回 ) による抽出の対象下においた。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、粗製の混合物を生成し、これをさらに精製せずに次のステップで続けて使用した。

10

【0324】

ステップ8

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3 - ( フラン - 3 - イル ) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

ステップ8 : 方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 ( 17 . 0 mg、0 . 0454 mmol ) および3 - ( フラン - 3 - イル ) - 6 , 6 - ジメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - アミン ( ステップ7で得た粗製混合物 ) を表題化合物に変換した ( 5 . 2 mg、0 . 010 mmol、22% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz、クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.60 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.94 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 2.85 (br s, 6H), 2.30 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.03 (br s, 3H), 0.96 (br s, 3H). MS (ESI): m/z = 518 [M-H]<sup>-</sup>.

20

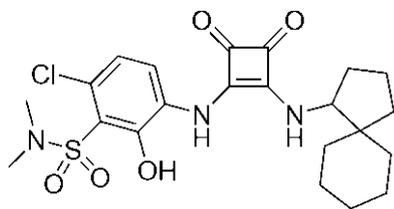
【0325】

(実施例62)

化合物54の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - イルアミノ ) シクロブタン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

【化97】



【0326】

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 ( 18 . 6 mg、0 . 0496 mmol ) およびスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - アミン塩酸塩 ( 19 . 0 mg、0 . 100 mmol ) を表題化合物に変換した ( 22 . 7 mg、0 . 0471 mmol、95 . 0% )。<sup>1</sup>H NMR ( 600MHz、クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.56 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.99-2.14 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.50-1.62 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.21-1.39 (m, 6H), 1.08-1.19 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 480 [M-H]<sup>-</sup>.

40

【0327】

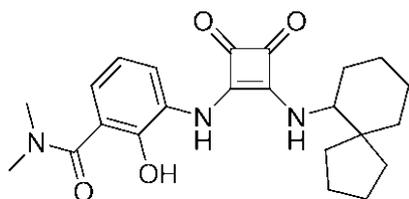
(実施例63)

化合物55の合成 : 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 6 - イ

50

ルアミノ)シクロブタン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベン  
ズアミド

【化98】



【0328】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体2(20.8 mg、0.0684 mmol)およびスピロ[4.5]デカン-6-アミン(15.0 mg、0.0979 mmol)を表題化合物に変換した(26.4 mg、0.0642 mmol、93.8%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 7.97 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=7.6 Hz, 1H), 4.14 (br dd, J=3.2, 8.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.52-1.72 (m, 10H), 1.43-1.52 (m, 4H), 1.35-1.42 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 410 [M-H]<sup>-</sup>.

10

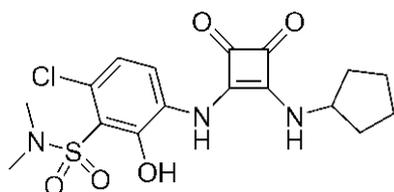
【0329】

(実施例64)

化合物56の合成: 6-クロロ-3-(2-(シクロペンチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

20

【化99】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(17.7 mg、0.0472 mmol)およびシクロペンタンアミン(20 μL、0.20 mmol)を表題化合物に変換した(17.7 mg、0.0428 mmol、90.6%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d): δ = 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.48-4.70 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.00-2.19 (m, 2H), 1.50-1.86 (m, 6H). MS (ESI): m/z = 412 [M-H]<sup>-</sup>.

30

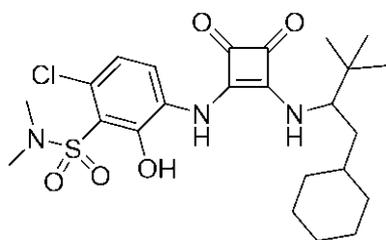
【0330】

(実施例65)

化合物57の合成: 6-クロロ-3-(2-(1-シクロヘキシル-3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

40

【化100】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(16.6 mg、0.0443 mmol)および1-シクロヘキシル-3,3-ジメチルブタン-2

50

- アミン (12.1 mg、0.0660 mmol) を表題化合物に変換した (16.5 mg、0.0322 mmol、72.7%)。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d/メタノール-d<sub>4</sub>): = 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.87-4.08 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.45-1.67 (m, 4H), 1.33-1.44 (m, 1H), 0.99-1.22 (m, 5H), 0.89-0.98 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.64-0.76 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 510 [M-H]<sup>-</sup>.

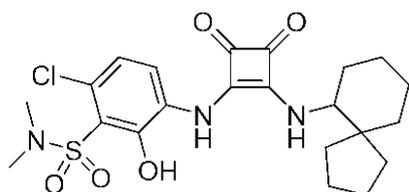
【0331】

(実施例66)

化合物58の合成: 6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-(スピロ[4.5]デカン-6-イルアミノ)シクロブタン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

10

【化101】



【0332】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (16.9 mg、0.0451 mmol) およびスピロ[4.5]デカン-6-アミン (11.8 mg、0.0770 mmol) を表題化合物に変換した (19.3 mg、0.0400 mmol、88.8%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): d = 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.30-1.74 (m, 15H). MS (ESI): m/z = 480 [M-H]<sup>-</sup>.

20

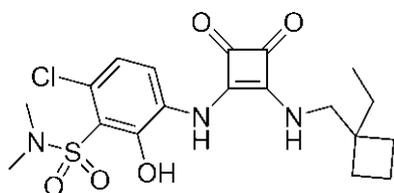
【0333】

(実施例67)

化合物59の合成: 6-クロロ-3-(2-(1-エチルシクロブチル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

【化102】



【0334】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (17.0 mg、0.0454 mmol) および(1-エチルシクロブチル)メタンアミン (11.5 mg、0.102 mmol) を表題化合物に変換した (18.5 mg、0.0419 mmol、92.2%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): = 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.95 (s, 6H), 1.74-2.02 (m, 6H), 1.59 (q, J=7.6 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 440 [M-H]<sup>-</sup>.

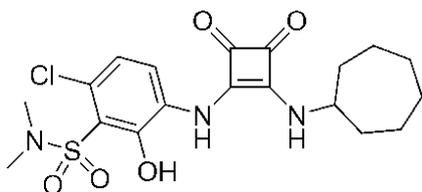
40

【0335】

(実施例68)

化合物60の合成: 6-クロロ-3-(2-(シクロヘプチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化103】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(17.4 mg、0.0464 mmol)およびシクロヘプタンアミン(12 μL、0.094 mmol)を表題化合物に変換した(20.0 mg、0.0453 mmol、97.5%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d): = 10.57 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.09 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.19-4.46 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 1.98-2.14 (m, 2H), 1.41-1.76 (m, 10H). MS (ESI): m/z = 440 [M-H]<sup>-</sup>.

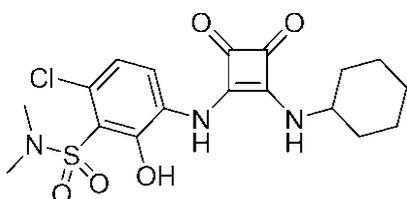
10

## 【0336】

(実施例69)

化合物61の合成: 6-クロロ-3-(2-(シクロヘキシルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化104】



20

## 【0337】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(16.4 mg、0.0438 mmol)およびシクロヘキサミン(12 μL、0.10 mmol)を表題化合物に変換した(17.3 mg、0.0404 mmol、92.3%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): = 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.32-1.48 (m, 4H), 1.16-1.32 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 426 [M-H]<sup>-</sup>.

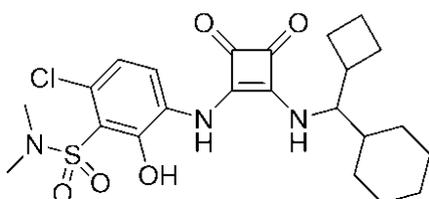
30

## 【0338】

(実施例70)

化合物62の合成: 6-クロロ-3-(2-(シクロブチル(シクロヘキシル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化105】



40

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(17.4 mg、0.0464 mmol)およびシクロブチル(シクロヘキシル)メタンアミン(13.9 mg、0.0831 mmol)を、表題化合物に変換した(22.1 mg、0.0446 mmol、96.0%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d): = 10.58 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.05 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.95-4.16 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.51-2.62 (m, 1H), 1.58-2.09 (m, 11H),

50

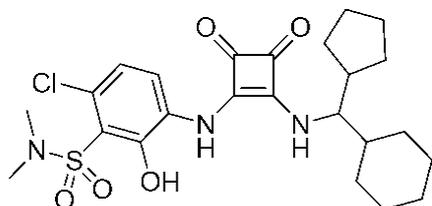
1.41-1.51 (m, 1H), 0.93-1.29 (m, 5H). MS (ESI):  $m/z = 494 [M-H]^-$ .

【0339】

(実施例71)

化合物63の合成：6-クロロ-3-((2-((シクロヘキシル(シクロペンチル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化106】



10

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(16.7 mg、0.0446 mmol)およびシクロヘキシル(シクロペンチル)メタンアミン(11.9 mg、0.0656 mmol)を表題化合物に変換した(20.5 mg、0.0402 mmol、90.1%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d):  $\delta = 10.61$  (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.03 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.01-2.14 (m, 1H), 1.42-1.98 (m, 11H), 0.90-1.35 (m, 7H). MS (ESI):  $m/z = 508 [M-H]^-$ .

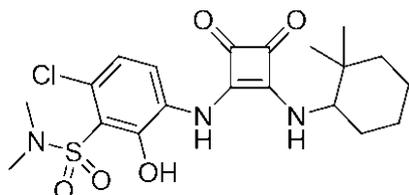
20

【0340】

(実施例72)

化合物64の合成：6-クロロ-3-((2-((2,2-ジメチルシクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化107】



30

【0341】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(17.0 mg、0.0454 mmol)および2,2-ジメチルシクロヘキサン-1-アミン(11.7 mg、0.0920 mmol)を表題化合物に変換した(20.9 mg、0.0458 mmol、101%)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, クロロホルム-d):  $\delta = 10.55$  (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.04 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.94-4.11 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.98-2.24 (m, 1H), 1.65-1.86 (m, 2H), 1.40-1.59 (m, 2H), 1.19-1.39 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z = 454 [M-H]^-$ .

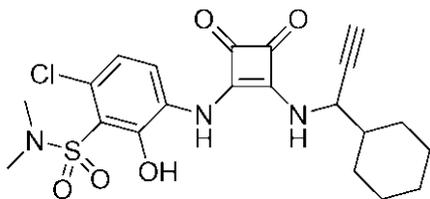
40

【0342】

(実施例73)

化合物65の合成：6-クロロ-3-((2-((1-シクロヘキシルプロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化108】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (16.7 mg、0.0446 mmol) および1-シクロヘキシルプロパ-2-イン-1-アミン (13.1 mg、0.0955 mmol) を表題化合物に変換した (22.1 mg、0.0474 mmol、106%)。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 7.98 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.47 (br s, 1H), 1.56-2.02 (m, 6H), 0.94-1.35 (m, 5H)。MS (ESI): m/z = 464 [M-H]<sup>-</sup>。

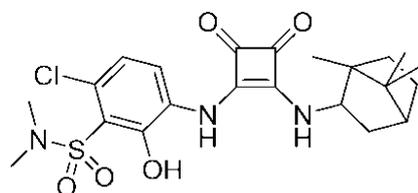
10

## 【0343】

(実施例74)

化合物66の合成: 6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-(1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)シクロプタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化109】



20

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (16.5 mg、0.0440 mmol) および1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン塩酸塩 (19.0 mg、0.100 mmol) を、ジアステレオマーの混合物として表題化合物に変換した (20.1 mg、0.0417 mmol、94.8%)。MS (ESI): m/z = 480 [M-H]<sup>-</sup>。

30

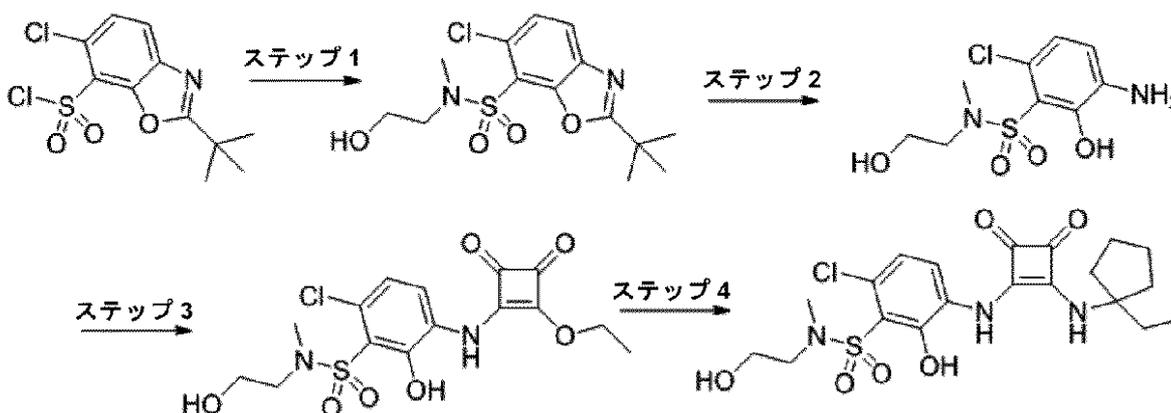
## 【0344】

(実施例75)

化合物67の合成: 6-クロロ-3-(2-(1-エチルシクロペンチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロプタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

## 【0345】

## 【化110】



40

50

## 【 0 3 4 6 】

## ステップ 1

2 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - クロロ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホンアミド

ステップ 1 : 化合物 7 0 のステップ 1 に類似の手順に従い、2 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホニルクロリド ( 3 0 8 m g 、 0 . 9 9 9 m m o l ) を 2 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - クロロ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホンアミドに変換した ( 3 3 4 m g 、 0 . 9 6 3 m m o l 、 9 6 . 4 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 7.66-7.79 ( m, J=8.2 Hz, 1H ), 7.40-7.48 ( m, J=8.2 Hz, 1H ), 3.82 ( t, J=5.0 Hz, 2H ), 3.47 ( t, J=5.3 Hz, 2H ), 3.06 ( s, 3H ), 1.49 ( s, 9H ) .

10

## 【 0 3 4 7 】

## ステップ 2

3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

ステップ 2 : 化合物 7 0 のステップ 2 に類似の手順に従い、2 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - クロロ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホンアミド ( 3 3 4 m g 、 0 . 9 6 3 m m o l ) を 3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミドに変換した ( 1 4 8 m g 、 0 . 5 2 7 m m o l 、 5 4 . 7 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.32 ( s, 1H ), 6.79-6.89 ( m, J=8.8 Hz, 1H ), 6.71-6.77 ( m, J=8.8 Hz, 1H ), 4.00 ( b r s, 2H ), 3.73-3.86 ( m, 2H ), 3.44 ( t, J=5.3 Hz, 2H ), 2.97 ( s, 3H ) .

20

## 【 0 3 4 8 】

## ステップ 3

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

ステップ 3 : 化合物 7 0 のステップ 3 に類似の手順に従い、3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ( 1 4 8 m g 、 0 . 5 2 7 m m o l ) を 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミドに変換した ( 6 2 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 2 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.69-10.87 ( m, 1H ), 7.95 ( b r d, J=7.0 Hz, 1H ), 7.73 ( b r s, 1H ), 7.07 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 4.87 ( q, J=7.4 Hz, 2H ), 3.82 ( t, J=5.3 Hz, 2H ), 3.47 ( t, J=5.3 Hz, 2H ), 3.00 ( s, 3H ), 1.52 ( t, J=7.3 Hz, 3H ) .

30

## 【 0 3 4 9 】

## ステップ 4

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - エチルシクロペンチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

ステップ 4 : 方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l ) および 1 - エチルシクロペンタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 6 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 5 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l 、 4 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub> ) :  $\delta$  = 8.14 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 7.09 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 3.69 ( t, J=5.9 Hz, 2H ), 3.41 ( t, J=5.9 Hz, 2H ), 2.96 ( s, 3H ), 2.04 ( b r s, 2H ), 1.92 ( b r d, J=7.0 Hz, 2H ), 1.71-1.83 ( m, 6H ), 0.92 ( t, J=7.3 Hz, 3H ) . MS ( ESI ) : m/z = 470 [ M - H ] <sup>-</sup> .

40

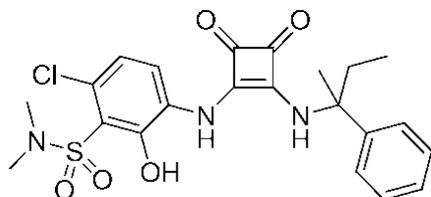
50

## 【 0 3 5 0 】

( 実施例 7 6 )

化合物 6 8 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 2 - フェニルブタン - 2 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【 化 1 1 1 】



10

## 【 0 3 5 1 】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 4 0 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l ) および 2 - フェニルブタン - 2 - アミン ( 2 4 0 m g 、 1 . 6 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 5 0 m g 、 0 . 5 2 3 m m o l 、 4 9 . 3 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ):  $\delta$  = 10.56 (br s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 7.89 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.19 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.06-2.24 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.76 (br t,  $J=6.7$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  = 476  $[\text{M-H}]^-$ .

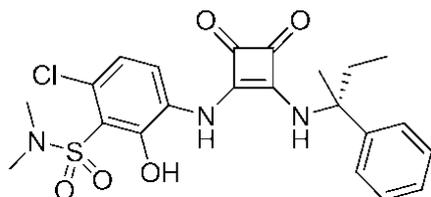
20

## 【 0 3 5 2 】

( 実施例 7 6 a )

化合物 6 8 a の合成 : ( R ) - 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 2 - フェニルブタン - 2 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【 化 1 1 2 】



30

## 【 0 3 5 3 】

1 0 0 パールで、3 0 % エタノール / 二酸化炭素を用いた A D - H ( 2 x 2 5 c m ) カラムを使用して、ラセミ混合物 ( 化合物 6 8 ) を超臨界流体クロマトグラフィー分離の対象下におくことによって、表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ):  $\delta$  = 10.56 (br s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 7.89 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.19 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.06-2.24 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.76 (br t,  $J=6.7$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  = 476  $[\text{M-H}]^-$ .

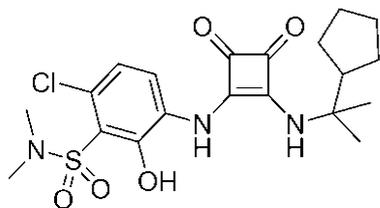
40

## 【 0 3 5 4 】

( 実施例 7 7 )

化合物 6 9 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 2 - シクロペンチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 1 3】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 4 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) および 2 - シクロペンチルプロパン - 2 - アミン ( 2 6 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 7 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 1 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 6 0 0 M H z , クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.63 (br d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.96 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.98 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.38-2.42 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 6H). MS (ESI):  $m/z$  = 454 [M-H] $^-$ .

10

## 【 0 3 5 5】

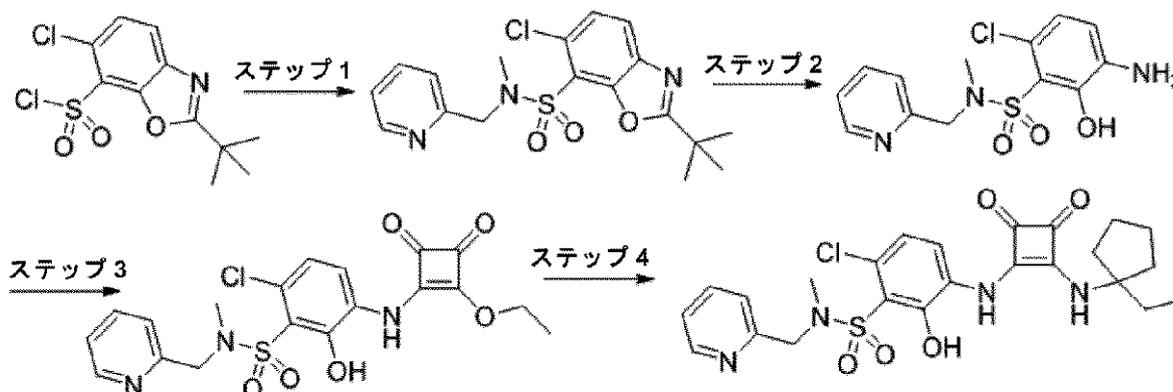
( 実施例 7 8 )

化合物 7 0 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - エチルシクロペンチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロプタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) ベンゼンスルホンアミド

20

## 【 0 3 5 6】

## 【化 1 1 4】



30

## 【 0 3 5 7】

## ステップ 1

2 - ( tert - ブチル ) - 6 - クロロ - N - メチル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホンアミド

ステップ 1 : 2 - ( tert - ブチル ) - 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホニルクロリド ( 3 0 8 m g 、 0 . 9 9 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 4 . 5 m L ) 中溶液に、周辺温度で、トリエチルアミン ( 1 2 1 m g 、 1 . 2 0 m m o l ) これに続いて N - メチル - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) メタンアミン ( 1 3 4 m g 、 1 . 1 0 m m o l ) を加えた。混合物を周辺温度で 2 時間攪拌し、水で処理した。反応媒体を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮することによって、2 - ( tert - ブチル ) - 6 - クロロ - N - メチル - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホンアミドを白色の固体として得た ( 3 9 4 m g 、 1 . 0 0 m m o l 、 1 0 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 6 0 0 M H z , クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 8.48 (br d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.71 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.20 (br t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

40

## 【 0 3 5 8】

## ステップ 2

50

3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド

ステップ 2 : 硫酸 ( 0 . 8 5 m L 、 水 中 5 0 % ) を 、 2 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - クロロ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - スルホンアミド ( 3 9 4 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサソ ( 1 . 5 m L ) 中溶液に滴下添加した。反応混合物を 6 . 5 時間還流させ、1 , 4 - ジオキサソを除去した。水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 N ) を加えると、p H 8 に到達した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、T e l e d y n e - I s c o コンビフラッシュ ( 登録商標 ) R f 2 0 0 ( 4 0 g カラム、6 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) を使用して、シリカゲルでのフラッシュク  
10  
ロマトグラフィーで精製することによって、3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミドを得た ( 2 5 2 m g 、 0 . 7 7 3 m m o l 、 7 7 . 0 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 1 0.37 ( s, 1H ), 8.54 ( b r d, J=4.7 Hz, 1H ), 7.72 ( t, J=7.6 Hz, 1H ), 7.47 ( d, J=7.6 Hz, 1H ), 7.21-7.23 ( m, 1H ), 6.85 ( d, J=8.2 Hz, 1H ), 6.75 ( d, J=8.2 Hz, 1H ), 4.62 ( s, 2H ), 4.01 ( b r s, 2H ), 2.85 ( s, 3H ) .

【 0 3 5 9 】

ステップ 3

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼン  
20  
スルホンアミド

ステップ 3 : 中間体 6 のステップ 3 に類似の手順に従い、3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド ( 2 5 2 m g 、 0 . 7 7 3 m m o l ) を 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド ( 1 6 5 m g 、 0 . 3 6 5 m m o l 、 4 7 . 3 % ) に変換した。 <sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 8.53 ( b r d, J=4.7 Hz, 1H ), 7.72 ( b r t, J=7.6 Hz, 2H ), 7.42 ( d, J=7.6 Hz, 1H ), 7.16-7.31 ( m, 1 H ), 7.08 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 4.87 ( q, J=7.0 Hz, 2H ), 4.63 ( s, 2H ), 2.89 ( s, 3H ), 1.48-1.54 ( m, 3H ) .  
30

【 0 3 6 0 】

ステップ 4

6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - エチルシクロペンチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド

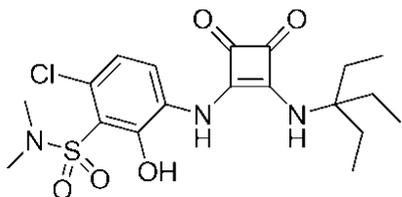
ステップ 4 : 方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - エトキシ - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド ( 4 0 m g 、 0 . 0 8 8 m m o l ) および 1 - エチルシクロペンタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 2 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 9 . 6 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l 、 2 1 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 8.52 ( b r s, 1H ), 8.11 ( b r s, 1H ), 7.70 ( b r t, J=7.6 Hz, 1H ), 7.37 ( b r d, J=8.2 Hz, 1H ), 7.17-7.24 ( m, 1H ), 7.01 ( b r d, J=8.8 Hz, 1H ), 4.57 ( b r s, 2H ), 2.85 ( s, 3H ), 1.95 ( b r s, 2H ), 1.88 ( b r d, J=6.5 Hz, 2H ), 1.65-1.83 ( m, 6H ), 0.90 ( b r t, J=6.7 Hz, 3H ) . M S ( ESI ) : m / z = 517 [ M - H ] <sup>-</sup> .  
40

【 0 3 6 1 】

( 実施例 7 9 )

化合物 7 1 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 3 - エチルペンタン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド  
50

## 【化 1 1 5】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 4 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) および 3 - エチルペンタン - 3 - アミン ( 1 8 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 5 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l 、 3 2 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 6 0 0 M H z , クロロホルム-d) :  $\delta$  = 10.62 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.66-6.84 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.78 (q, J=7.0 Hz, 6H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 9H). MS (ESI): m/z = 442 [M-H] $^-$ .

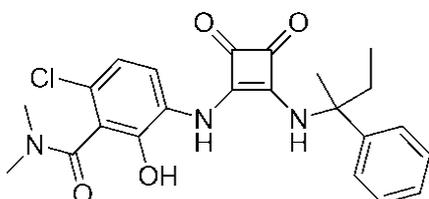
10

## 【 0 3 6 2】

( 実施例 8 0 )

化合物 7 2 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 2 - フェニルブタン - 2 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

## 【化 1 1 6】



20

## 【 0 3 6 3】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 5 ( 2 7 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) および 2 - フェニルブタン - 2 - アミン ( 1 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 7 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l 、 4 8 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 6 0 0 M H z , メタノール-d<sub>4</sub>) :  $\delta$  = 7.81 (br s, 1H), 7.41 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.34 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 7.11-7.29 (m, 1H), 6.96 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.09 (br dd, J=13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.85 (br t, J=7.3 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 440 [M-H] $^-$ .

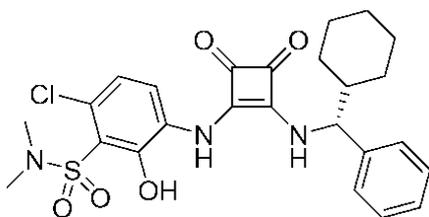
30

## 【 0 3 6 4】

( 実施例 8 1 )

化合物 7 3 の合成 : ( R ) - 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( シクロヘキシル ( フェニル ) メチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 1 7】



40

## 【 0 3 6 5】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) および ( R ) - シクロヘキシル ( フェニル ) メタンアミン ( 2 7 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 3 3 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l 、 8 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 6 0 0 M H z , アセトン-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 10.67 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8

50

.19 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.96 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (br s, 4H), 7.29 (br s, 1H), 7.12 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.15 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 1.93-2.01 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.77 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.64 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.42 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.11-1.29 (m, 4H), 0.93-1.07 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 516 [M-H]<sup>-</sup>.

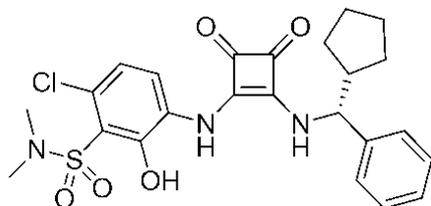
## 【0366】

(実施例82)

化合物74の合成：(R)-6-クロロ-3-(2-(シクロペンチル(フェニル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

10

## 【化118】



## 【0367】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(31mg、0.083mmol)および(R)-シクロペンチル(フェニル)メタンアミン(26mg、0.15mmol)を表題化合物に変換した(34mg、0.067mmol、81%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ = 10.68 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.17 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.10 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.16 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.45-2.57 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.44-1.71 (m, 6H), 1.16-1.22 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>.

20

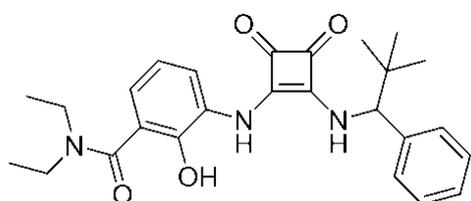
## 【0368】

(実施例83)

化合物75の合成：3-(2-(2,2-ジメチル-1-フェニルプロピル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,N-ジエチル-2-ヒドロキシベンズアミド

30

## 【化119】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体6(34mg、0.10mmol)および2,2-ジメチル-1-フェニルプロパン-1-アミン(25mg、0.15mmol)を表題化合物に変換した(40mg、0.089mmol、89%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ = 8.44 (br s, 1H), 8.05 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.18-7.32 (m, 1H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.33 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 3.55 (q, J=7.0 Hz, 4H), 1.25 (t, J=7.0 Hz, 6H), 1.00 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 448 [M-H]<sup>-</sup>.

40

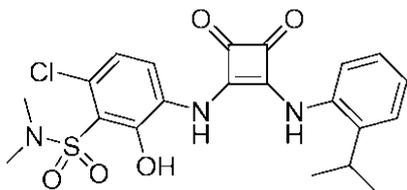
## 【0369】

(実施例84)

化合物76の合成：6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(2-(2-イソプロピルフェニル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

50

## 【化120】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) および 2 - イソプロピルアニリン ( 1 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 6 m g 、 0 . 0 1 m m o l 、 1 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, アセトン- $d_6$  ) :  $\delta$  = 10.54-10.71 ( m , 1H ) , 9.27 ( br s , 1H ) , 8.19 ( d , J=8.2 Hz , 1H ) , 7.42 ( br d , J=7.6 Hz , 1H ) , 7.24-7.39 ( m , 3H ) , 7.15 ( d , J=8.8 Hz , 1H ) , 3.38 ( dt , J=13.8 , 6.6 Hz , 1H ) , 2.94 ( s , 6H ) , 1.24 ( d , J=6.5 Hz , 6H ) . MS ( ESI ) : m/z = 462 [ M-H ] $^-$  .

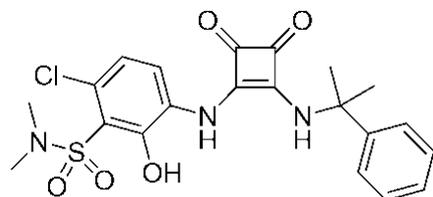
10

## 【0370】

( 実施例 8 5 )

化合物 7 7 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化121】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 4 4 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) および 2 - フェニルプロパン - 2 - アミン ( 2 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 5 m g 、 0 . 0 5 4 m m o l 、 4 5 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム- $d$  ) :  $\delta$  = 10.25 ( br s , 1H ) , 7.82 ( br d , J=8.2 Hz , 1H ) , 7.40 - 7.52 ( m , 4H ) , 7.30-7.39 ( m , 1H ) , 6.94 ( br d , J=7.6 Hz , 1H ) , 2.88 ( s , 6H ) , 1.78 ( s , 6H ) . MS ( ESI ) : m/z = 462 [ M-H ] $^-$  .

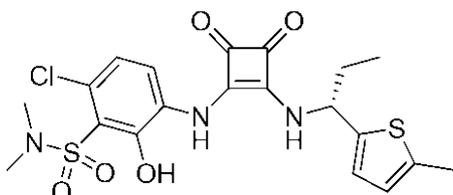
30

## 【0371】

( 実施例 8 6 )

化合物 7 8 の合成 : ( R ) - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) ベンゼンスルホンアミド

## 【化122】



40

## 【0372】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) および ( R ) - 1 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) プロパン - 1 - アミン ( 2 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 3 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l 、 5 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム- $d$  ) :  $\delta$  = 10.56-10.70 ( m , 1H ) , 7.91 ( br d , J=8.2 Hz , 1H ) , 6.98 ( br d , J=9.4 Hz , 1H ) , 6.86 ( br s , 1H ) , 6

50

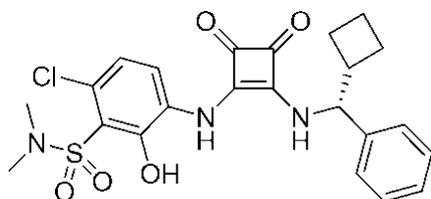
.61 (br s, 1H), 6.31-6.48 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.01 (m, 2H), 1.03 (br t, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 482 [M-H]<sup>-</sup>.

【0373】

(実施例87)

化合物79の合成：(R)-6-クロロ-3-((2-((シクロブチル(フェニル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化123】



10

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(29mg、0.077mmol)および(R)-シクロブチル(フェニル)メタンアミン塩酸塩(23mg、0.12mmol)を表題化合物に変換した(24mg、0.049mmol、64%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.14 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.20-7.31 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.22 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 3H), 1.66-1.84 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 488 [M-H]<sup>-</sup>.

20

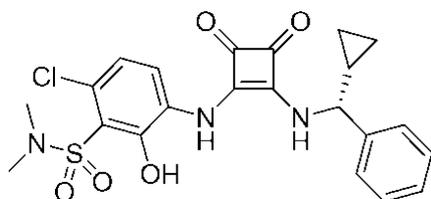
【0374】

(実施例88)

化合物80の合成：(R)-6-クロロ-3-((2-((シクロプロピル(フェニル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0375】

【化124】



30

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(50mg、0.13mmol)および(R)-シクロブチル(フェニル)メタンアミン塩酸塩(37mg、0.19mmol)を表題化合物に変換した(60mg、0.13mmol、95%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.43-10.60 (m, 1H), 7.88 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.31 (br s, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 (br, 1H), 2.86 (s, 6H), 1.30-1.48 (m, 1H), 0.59-0.75 (m, 2H), 0.53 (br s, 1H), 0.44 (br s, 1H). MS (ESI): m/z = 474 [M-H]<sup>-</sup>.

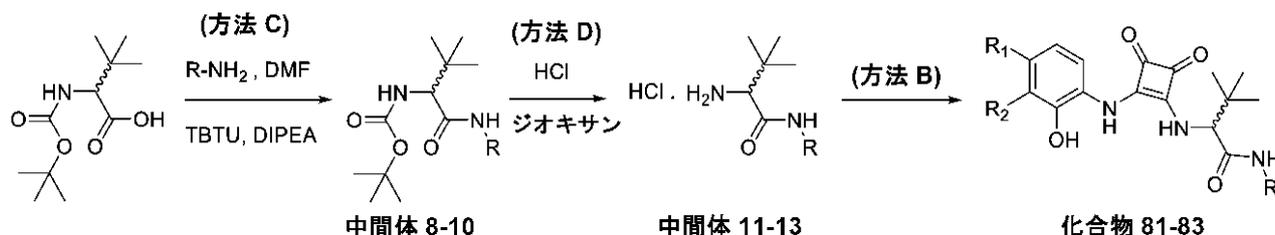
40

【0376】

以下の一般スキームに従い化合物81~83を調製した。

化合物81~83に対する一般スキーム

## 【化 1 2 5】

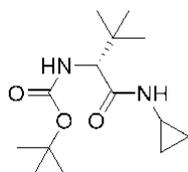


## (実施例 8 9)

中間体 8 の合成：tert-ブチル(R)-(1-(シクロプロピルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート

10

## 【化 1 2 6】



## 【0 3 7 7】

方法 C：(R)-N-Boc-2-アミノ-3,3-ジメチル酪酸(100 mg、0.432 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)中溶液に、シクロプロピルアミン(25 mg、0.44 mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(139 mg、0.432 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL、0.86 mmol)を加えた。周辺温度で12時間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、1.0 Nの塩酸水溶液、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。生成した残渣を、Teledyne-ISCOコンピフラッシュ(登録商標)Rf200(4 gカラム、10% 80%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、tert-ブチル(R)-(1-(シクロプロピルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバメートを白色の固体として得た(91 mg、0.34 mmol、78%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 5.75 (br s, 1H), 5.15-5.31 (br s, 1H), 3.68 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.70-0.87 (m, 2H), 0.49 (m, 2H).

20

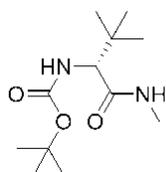
30

## 【0 3 7 8】

## (実施例 9 0)

中間体 9 の合成：tert-ブチル(R)-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート

## 【化 1 2 7】



40

方法 C に従い、(R)-N-Boc-2-アミノ-3,3-ジメチル酪酸(50 mg、0.22 mmol)およびメチルアミン塩酸塩(15 mg、0.22 mmol)を中間体 9 に変換した(52 mg、0.21 mmol、99%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 5.71-5.77 (s, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

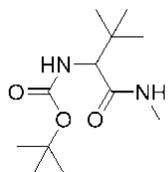
## 【0 3 7 9】

## (実施例 9 1)

50

中間体 10 の合成 : tert - ブチル - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - ( メチルアミノ ) - 1 - オキサプロタン - 2 - イル ) カルバメート

【化 1 2 8】



方法 C に従い、N - Boc - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル酪酸 ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 3 2 m m o l ) およびメチルアミン塩酸塩 ( 3 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) を中間体 1 0 に変換した ( 8 8 m g 、 0 . 3 6 m m o l 、 8 4 % ) 。

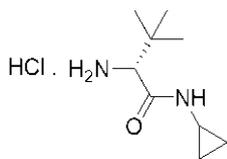
10

【 0 3 8 0】

( 実施例 9 2 )

中間体 1 1 の合成 : ( R ) - 2 - アミノ - N - シクロプロピル - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド塩酸塩

【化 1 2 9】



20

方法 D : tert - ブチル ( R ) - ( 1 - ( シクロプロピルアミノ ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキサプロタン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 8 、 9 1 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 5 m L ) 中溶液に、1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 6 7 m L 、 2 . 7 m m o l ) 中 4 M 塩酸を加えた。周辺温度で 8 時間攪拌後、混合物を濃縮することによって、( R ) - 2 - アミノ - N - シクロプロピル - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド塩酸塩 ( 中間体 1 1 ) を白色の固体として得た ( 6 9 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 1 0 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz , メタノール- $d_4$  ) :  $\delta$  = 3.62-3.68 ( m , 1H ) , 2.69-2.76 ( m , 1H ) , 1.06 ( s , 9H ) , 0.75-0.81 ( m , 2H ) , 0.49-0.60 ( m , 2H ) 。

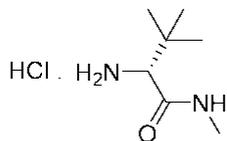
30

【 0 3 8 1】

( 実施例 9 3 )

中間体 1 2 の合成 : ( R ) - 2 - アミノ - N , 3 , 3 - トリメチルブタンアミド塩酸塩

【化 1 3 0】



方法 D に従い、tert - ブチル ( R ) - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - ( メチルアミノ ) - 1 - オキサプロタン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 9 、 7 6 m g 、 0 . 3 1 m m o l ) を中間体 1 2 に変換した ( 5 6 m g 、 0 . 3 1 m m o l 、 1 0 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz , クロロホルム- $d$  ) :  $\delta$  = 8.02-8.13 ( br s , 1H ) , 3.63-3.65 ( m , 1H ) , 2.75 ( s , 3H ) , 0.98-1.10 ( s , 9H ) 。

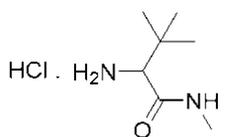
40

【 0 3 8 2】

( 実施例 9 4 )

中間体 1 3 の合成 : 2 - アミノ - N , 3 , 3 - トリメチルブタンアミド塩酸塩

【化 1 3 1】



50

方法Dに従い、tert-ブチル-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(中間体10、85mg、0.35mmol)を中間体13に変換した(63mg、0.35mmol、100%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 8.03-8.12 (br s, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 0.95-1.00 (s, 9H).

【0383】

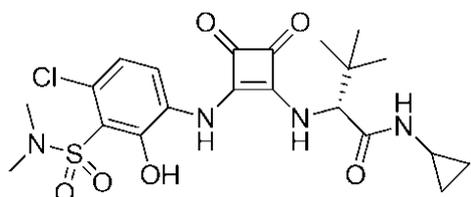
(実施例95)

化合物81の合成: (R)-2-((2-((4-クロロ-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N-シクロプロピル-3,3-ジメチルブタンアミド

10

【0384】

【化132】



方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(33mg、0.088mmol)および(R)-2-アミノ-N-シクロプロピル-3,3-ジメチルブタンアミド塩酸塩(中間体11、18mg、0.088mmol)を表題化合物に変換した(33mg、0.066mmol、75%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.68 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.94-8.07 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.04 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 4.76 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.60-2.72 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.64-0.76 (m, 2H), 0.49-0.64 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 497 [M-H]<sup>-</sup>.

20

【0385】

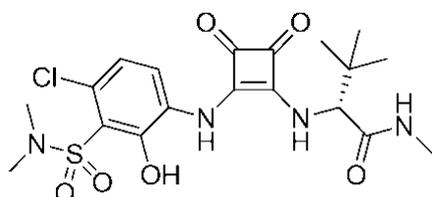
(実施例96)

化合物82の合成: (R)-2-((2-((4-クロロ-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,3,3-トリメチルブタンアミド

30

【0386】

【化133】



方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(33mg、0.088mmol)および(R)-2-アミノ-N,3,3-トリメチルブタンアミド塩酸塩(中間体12、16mg、0.088mmol)を表題化合物に変換した(32mg、0.068mmol、76%)。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.62 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 7.88-8.09 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.96 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.77 (d, J=4.7 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). MS (ESI): m/z = 471 [M-H]<sup>-</sup>.

40

【0387】

(実施例97)

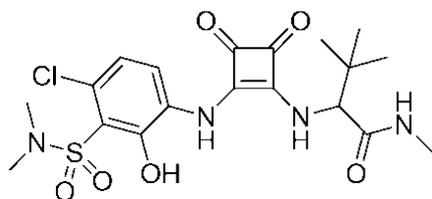
化合物83の合成: 2-((2-((4-クロロ-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1

50

-イル)アミノ)-N,3,3-トリメチルブタンアミド

【0388】

【化134】



方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(33mg、0.088mmol)および2-アミノ-N,3,3-トリメチルブタンアミド塩酸塩(中間体13、16mg、0.088mmol)を表題化合物に変換した(30mg、0.064mmol、72%)。<sup>1</sup>H NMR(クロロホルム-d/メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.05(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61(br d, J=4.1 Hz, 1H), 6.99(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.43(s, 1H), 2.87(s, 6H), 2.69-2.74(m, 3H), 0.97(s, 9H). MS(ESI): m/z = 471 [M-H]<sup>-</sup>.

10

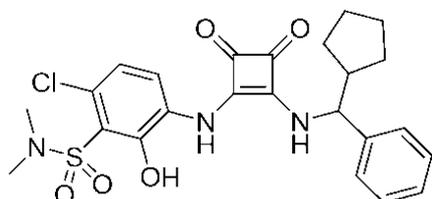
【0389】

(実施例98)

化合物84の合成: 6-クロロ-3-(2-(シクロペンチル(フェニル)メチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

20

【化135】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(40mg、0.11mmol)およびシクロペンチル(フェニル)メタンアミン(18mg、0.10mmol)を表題化合物に変換した(10mg、0.020mmol、19%)。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.13(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 4H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.05(d, J=8.8 Hz, 1H), 5.03(d, J=10.0 Hz, 1H), 2.90(s, 6H), 2.41-2.52(m, 1H), 1.86-1.96(m, 1H), 1.70-1.79(m, 1H), 1.40-1.70(m, 5H), 1.12-1.22(m, 1H). MS(ESI): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>.

30

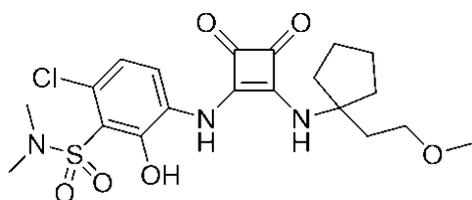
【0390】

(実施例99)

化合物85の合成: 6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-(2-(1-(2-メトキシエチル)シクロペンチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0391】

【化136】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(30mg、0.080mmol)および1-(2-メトキシエチル)シクロペンタン-1-アミン(17mg、0.12mmol)を表題化合物に変換した(18mg、0.038mmol)

40

50

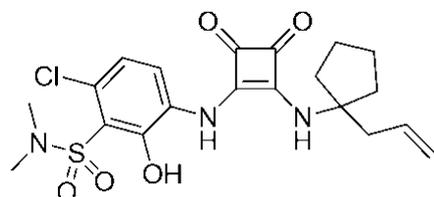
1、48% )。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.70 (br s, 1H), 8.06 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 2.08 (br s, 2H), 1.84 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4H). MS (ESI): m/z = 470 [M-H]<sup>-</sup>.

【0392】

(実施例100)

化合物86の合成: 3-( (2-( (1-アリルシクロペンチル)アミノ) - 3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ) - 6-クロロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化137】



10

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (30 mg、0.080 mmol) および1-アリルシクロペンタン-1-アミン (17 mg、0.13 mmol) を表題化合物に変換した (19 mg、0.042 mmol、52%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.69 (br s, 1H), 7.99 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.78-7.93 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.80 (td, J=17.0, 7.0 Hz, 1H), 5.01-5.17 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.63 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85-2.01 (m, 4H), 1.69-1.83 (m, 4H). MS (ESI): m/z = 452 [M-H]<sup>-</sup>.

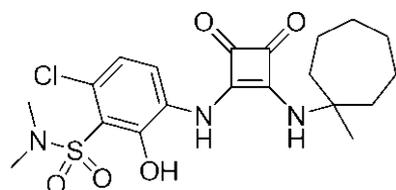
20

【0393】

(実施例101)

化合物87の合成: 6-クロロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-3-( (2-( (1-メチルシクロヘプチル)アミノ) - 3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化138】



30

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (15 mg、0.040 mmol) および1-メチルシクロヘプタン-1-アミン塩酸塩 (10 mg、0.061 mmol) を表題化合物に変換した (5 mg、0.01 mmol、30%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.64 (br s, 1H), 7.95-8.10 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 2.90 (s, 6H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.53-1.59 (m, 4H), 1.44-1.52 (m, 4H). MS (ESI): m/z = 455 [M-H]<sup>-</sup>.

40

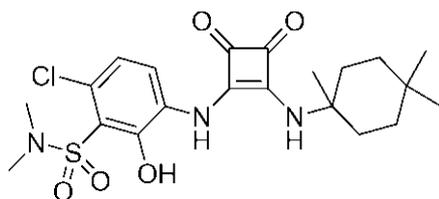
【0394】

(実施例102)

化合物88の合成: 6-クロロ-3-( (3,4-ジオキソ-2-( (1,4,4-トリメチルシクロヘキシル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ) - 2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0395】

## 【化 1 3 9】



## 【 0 3 9 6】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) および 1 , 4 , 4 - トリメチルシクロヘキサン - 1 - アミン ( 2 3 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 8 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l 、 4 8 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.70 ( br s, 1H ), 7.96 ( br d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H ), 7.74 ( br s, 1H ), 7.01 ( d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H ), 6.25 ( br s, 1H ), 2.92 ( s, 6H ), 1.85-2.00 ( m, 2H ), 1.67-1.85 ( m, 2H ), 1.58 ( s, 3H ), 1.48 ( s, 3H ), 1.28-1.41 ( m, 4H ), 0.94 ( d,  $J$  = 14.1 Hz, 3H ). MS ( ESI ) :  $m/z$  = 468 [ M-H ]<sup>-</sup> .

10

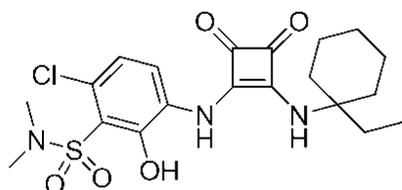
## 【 0 3 9 7】

( 実施例 1 0 3 )

化合物 8 9 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - エチルシクロヘキシル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

20

## 【化 1 4 0】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 8 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l ) および 1 - エチルシクロヘキサン - 1 - アミン ( 1 2 m g 、 0 . 0 7 2 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 9 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 4 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.58 ( br s, 1H ), 8.56 ( br s, 1H ), 7.99 ( br d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H ), 7.25 ( br s, 1H ), 6.97 ( br d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H ), 2.88 ( s, 6H ), 1.97-2.01 ( m, 2H ), 1.81-1.85 ( m, 2H ), 1.43-1.60 ( m, 6H ), 1.28-1.38 ( m, 2H ), 0.84 ( br t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H ). MS ( ESI ) :  $m/z$  = 454 [ M-H ]<sup>-</sup> .

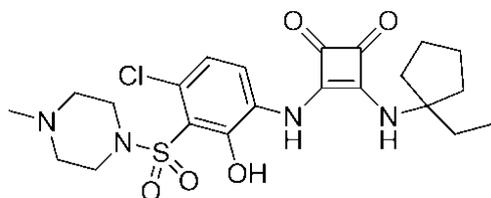
30

## 【 0 3 9 8】

( 実施例 1 0 4 )

化合物 9 0 の合成 : 3 - ( ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) スルホニル ) フェニル ) アミノ ) - 4 - ( ( 1 - エチルシクロペンチル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン

## 【化 1 4 1】



40

## 【 0 3 9 9】

方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 4 ( 3 6 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l ) および 1 - エチルシクロペンタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 2 5 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 1 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l 、 5 0 %

50

)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): = 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 4H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 6H), 0.88-0.95 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 495 [M-H]<sup>-</sup>.

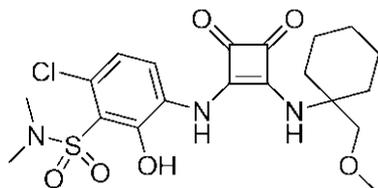
【0400】

(実施例105)

化合物91の合成: 6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-((2-((1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0401】

【化142】



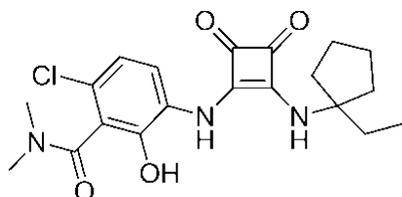
方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(35mg、0.093mmol)および1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1-アミン(27mg、0.19mmol)を表題化合物に変換した(24mg、0.051mmol、55%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): = 10.72 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 3.40-3.50 (m, 5H), 2.94 (s, 6H), 2.04 (s, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 4H), 1.42-1.54 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 470 [M-H]<sup>-</sup>.

【0402】

(実施例106)

化合物92の合成: 6-クロロ-3-((2-((1-エチルシクロペンチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

【化143】



方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体5(26mg、0.077mmol)および1-エチルシクロペンタン-1-アミン塩酸塩(23mg、0.15mmol)を表題化合物に変換した(21mg、0.052mmol、67%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): = 8.44 (br s, 1H), 7.88-8.01 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.97 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 3.03 (br s, 3H), 2.92 (br s, 3H), 2.73-2.86 (m, 2H), 1.92 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.66-1.81 (m, 6H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 404 [M-H]<sup>-</sup>.

(実施例107)

化合物93の合成: 6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-((1-(チオフェン-2-イル)シクロヘキシル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0403】

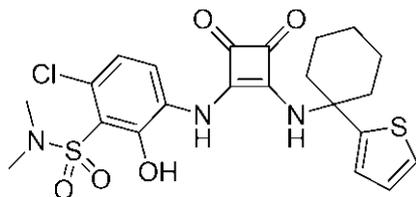
10

20

30

40

## 【化 1 4 4】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) および 1 - ( チオフェン - 2 - イル ) シクロヘキサン - 1 - アミン ( 2 9 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 6 m g 、 0 . 0 5 1 m m o l 、 6 4 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d) :  $\delta$  = 10.41 ( s, 1H ), 7.89 ( d, J = 8.8 Hz, 1H ), 7.27-7.44 ( m, 1H ), 7.07-7.24 ( m, 1H ), 6.88-7.05 ( m, 2H ), 6.77 ( br s, 1H ), 6.19 ( br s, 1H ), 2.90 ( s, 6H ), 2.12-2.21 ( m, 2H ), 2.01-2.12 ( m, 2H ), 1.76-1.80 ( m, 3H ), 1.52-1.66 ( m, 2H ), 1.35-1.39 ( m, 1H ) . MS ( ESI ) : m/z = 508 [ M-H ]<sup>-</sup> .

10

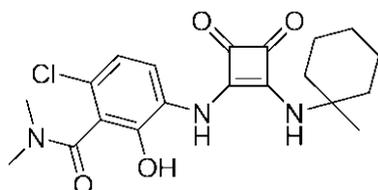
## 【 0 4 0 4 】

( 実施例 1 0 8 )

化合物 9 4 の合成 : 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - メチルシクロヘキシル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) ベンズアミド

20

## 【化 1 4 5】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 5 ( 2 5 m g 、 0 . 0 7 4 m m o l ) および 1 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 7 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 5 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l 、 5 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 8.88 ( br s, 1H ), 7.72 ( br s, 1H ), 7.41 ( br s, 1H ), 6.90 ( br s, 1H ), 3.08 ( br s, 3H ), 2.92 ( br s, 3H ), 1.58-1.64 ( m, 4H ), 1.42-1.57 ( m, 6H ), 1.44 ( br s, 3H ) . MS ( ESI ) : m/z = 404 [ M-H ]<sup>-</sup> .

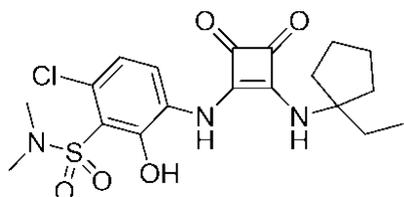
30

## 【 0 4 0 5 】

( 実施例 1 0 9 )

化合物 9 5 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - エチルシクロペンチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 4 6】



40

方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 1 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l ) および 1 - エチルシクロペンタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 9 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 8 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 6 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d) :  $\delta$  = 10.67 ( br s, 1H ), 8.07 ( br s, 2H ), 7.00 ( d, J = 8.2 Hz, 1H ), 6.88 ( br s, 1H ), 2.90 ( s, 6H ), 1.93-2.00 ( m, 2H ), 1.87-1.91 ( m,

50

2H), 1.69-1.84 (m, 6H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 440 [M-H]<sup>-</sup>.

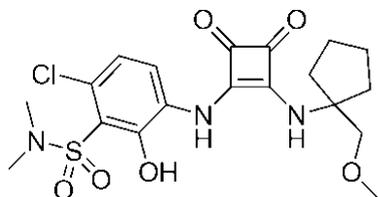
【0406】

(実施例110)

化合物96の合成：6-クロロ-2-ヒドロキシ-3-((2-((1-(メトキシメチル)シクロペンチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0407】

【化147】



10

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(28mg、0.075mmol)および1-(メトキシメチル)シクロペンタン-1-アミン(20mg、0.15mmol)を表題化合物に変換した(18mg、0.039mmol、52%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.71 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.96 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 1.77-1.91 (m, 6H), 1.73 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H). MS (ESI): m/z = 456 [M-H]<sup>-</sup>.

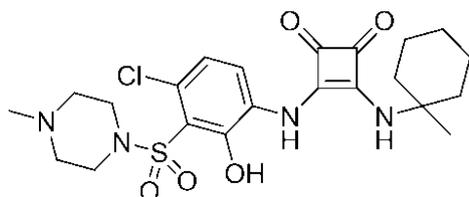
20

【0408】

(実施例111)

化合物97の合成：3-((4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル)アミノ)-4-((1-メチルシクロヘキシル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

【化148】



30

【0409】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体4(20mg、0.047mmol)および1-メチルシクロヘキサン-1-アミン(12mg、0.11mmol)を表題化合物に変換した(10mg、0.020mmol、43%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): δ = 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.31-3.44 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.60-1.77 (m, 2H), 1.58 (br s, 6H), 1.45 (s, 3H). MS (ESI): m/z = 495 [M-H]<sup>-</sup>.

40

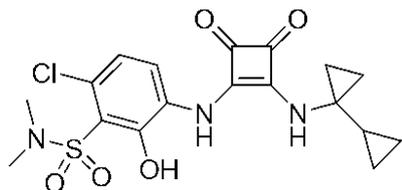
【0410】

(実施例112)

化合物98の合成：3-((2-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-イルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-6-クロロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0411】

## 【化 1 4 9】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 5 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および [ 1 , 1 ' - ビ ( シクロプロパン ) ] - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 6 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l 、 5 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.82 ( br s, 1H ), 8.36 ( br s, 1H ), 8.08-8.27 ( m, 1H ), 7.08 ( d, J=8.8 Hz, 1H ), 6.58-6.77 ( m, 1H ), 2.95 ( s, 6 H ), 1.16-1.31 ( m, 2H ), 1.01 ( br s, 2H ), 0.82-0.96 ( m, 2H ), 0.55-0.61 ( m, 2H ), 0.27-0.36 ( m, 1H ) . MS ( ESI ) : m/z = 424 [ M-H ]<sup>-</sup> .

10

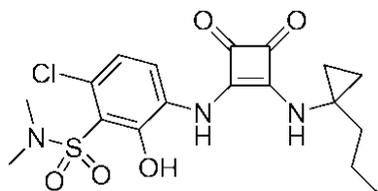
## 【 0 4 1 2 】

( 実施例 1 1 3 )

化合物 9 9 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - プロピルシクロプロピル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 5 0】

20



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 5 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および 1 - プロピルシクロプロパン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 0 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l 、 7 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.83 ( br s, 1H ), 8.38 ( br s, 1H ), 8.14 ( br s, 1H ), 7.08 ( d, J=8.2 Hz, 1H ), 6.57 ( br s, 1H ), 2.95 ( s, 6H ), 1.57-1.65 ( m, 4H ), 1.39-1.57 ( m, 2H ), 1.04 ( br s, 2H ), 0.95 ( t, J=7.3 Hz, 3H ) . MS ( ESI ) : m/z = 426 [ M-H ]<sup>-</sup> .

30

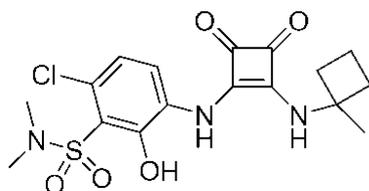
## 【 0 4 1 3 】

( 実施例 1 1 4 )

化合物 1 0 0 の合成 : 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) ベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 5 1】

40



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 5 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l ) および 1 - メチルシクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 3 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 6 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l 、 5 8 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.76 ( br s, 1H ), 8.09-8.23 ( m, 1H ), 7.62 ( br s, 1H ), 7.04 ( br d, J=8.8 Hz, 1H ), 6.45 ( br s, 1H ), 2.93 ( s, 6H ), 2.35-2.

50

41 (m, 2H), 2.14-2.29 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 1H), 1.57 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z = 412 [M-H]^-$ .

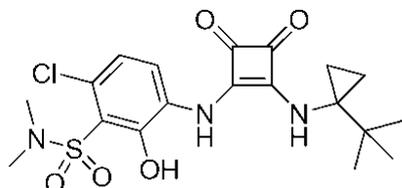
【0414】

(実施例115)

化合物101の合成：3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( tert - ブチル ) シクロプロピル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0415】

【化152】



10

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 ( 10 mg、0.027 mmol ) および 1 - ( tert - ブチル ) シクロプロパン - 1 - アミン塩酸塩 ( 6 mg、0.04 mmol ) を表題化合物に変換した ( 3 mg、0.007 mmol、30% )。 $^1H$  NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta = 10.87$  (br s, 1H), 8.28-8.44 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.07 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 2.96 (s, 6H), (br s, 2H), 1.01 (br s, 9H), 0.91 (br s, 2H). MS (ESI):  $m/z = 440 [M-H]^-$ .

20

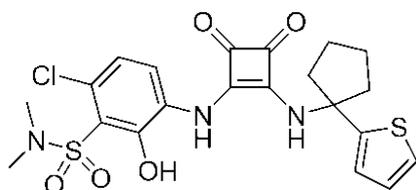
【0416】

(実施例116)

化合物102の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - ( チオフェン - 2 - イル ) シクロペンチル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0417】

【化153】



30

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 ( 15 mg、0.040 mmol ) および 1 - ( チオフェン - 2 - イル ) シクロペンタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 13 mg、0.064 mmol ) を表題化合物に変換した ( 6 mg、0.01 mmol、30% )。 $^1H$  NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta = 10.43$  (br s, 1H), 7.95 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.31 (br d,  $J=4.1$  Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.91-7.04 (m, 3H), 6.45 (br s, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.29 (br s, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.83-2.00 (m, 4H). MS (ESI):  $m/z = 494 [M-H]^-$ .

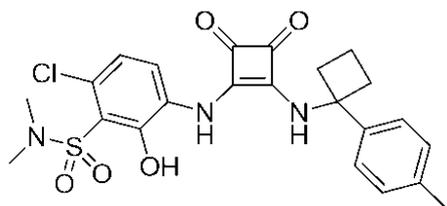
40

(実施例117)

化合物103の合成：6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - ( p - トリル ) シクロブチル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0418】

## 【化 1 5 4】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 6 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l ) および 1 - ( p - トリル ) シクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 2 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 5 m g 、 0 . 0 5 1 m m o l 、 7 4 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.44 ( br s, 1H ), 7.93-8.03 ( m, 1H ), 7.38-7.45 ( m, 2H ), 7.16-7.23 ( m, 2H ), 7.04-7.12 ( m, 1H ), 6.90-6.98 ( m, 2H ), 2.89 ( s, 6H ), 2.64-2.80 ( m, 2H ), 2.48-2.64 ( m, 2H ), 2.32 ( s, 3H ), 2.25-2.20 ( m, 2H ) . MS ( ESI ) : m/z = 488 [ M-H ]<sup>-</sup> .

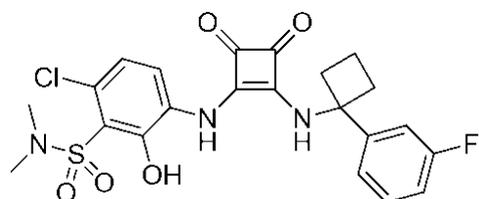
10

## 【 0 4 1 9 】

( 実施例 1 1 8 )

化合物 1 0 4 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) シクロブチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 5 5】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 5 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l ) および 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) シクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 2 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 3 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l 、 6 6 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.53 ( br s, 1H ), 7.97-8.08 ( m, 1H ), 7.34-7.53 ( m, 2H ), 7.48 ( br s, 1H ), 7.29-7.34 ( m, 1H ), 7.19-7.24 ( m, 1H ), 6.99 ( br s, 1H ), 6.79-6.97 ( m, 1H ), 2.88 ( s, 6H ), 2.68-2.79 ( m, 2H ), 2.65 ( br s, 2H ), 2.18-2.35 ( m, 2H ) . MS ( ESI ) : m/z = 492 [ M-H ]<sup>-</sup> .

30

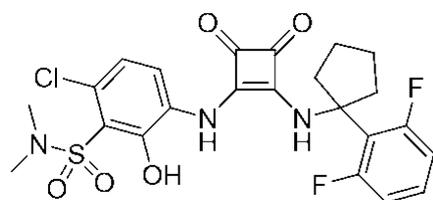
## 【 0 4 2 0 】

( 実施例 1 1 9 )

化合物 1 0 5 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) シクロペンチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【 0 4 2 1 】

## 【化 1 5 6】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 1 5 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l ) および 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) シクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 4 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 5 m g 、 0 . 0 1 m m o l 、 2 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 8.06 ( br d, J=7.6

40

50

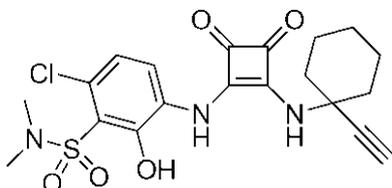
Hz, 1H), 7.14 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.98 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 4H). MS (ESI): m/z = 524 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0422】

(実施例120)

化合物106の合成：6-クロロ-3-((2-((1-エチルシクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化157】



10

## 【0423】

方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(18mg、0.048mmol)および1-エチルシクロヘキサン-1-アミン(9mg、0.07mmol)を表題化合物に変換した(7mg、0.02mmol、30%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.75 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.83 (s, 1H), 2.16 (br s, 2H), 1.64-1.78 (m, 6H), 1.27-1.34 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 450 [M-H]<sup>-</sup>.

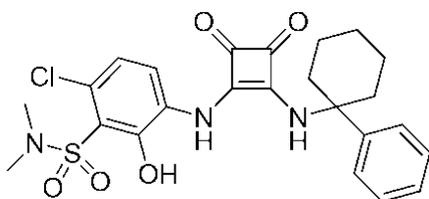
20

## 【0424】

(実施例121)

化合物107の合成：6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-((1-フェニルシクロヘキシル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化158】



30

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(17mg、0.045mmol)および1-フェニルシクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(14mg、0.066mmol)を表題化合物に変換した(7mg、0.01mmol、30%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d): δ = 10.27 (br s, 1H), 7.83 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.27-6.45 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 4H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.30-1.47 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 502 [M-H]<sup>-</sup>.

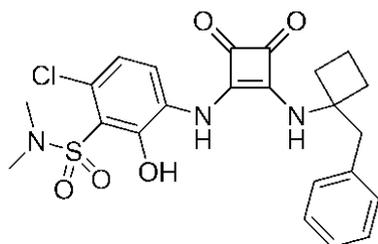
40

## 【0425】

(実施例122)

化合物108の合成：3-((2-((1-ベンジルシクロブチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-6-クロロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化159】



## 【0426】

方法Bおよび化合物2を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1 (14 mg、0.037 mmol) および1-ベンジルシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (11 mg、0.056 mmol) を表題化合物に変換した (10 mg、0.020 mmol、55%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.67 (br s, 1H), 7.80-7.96 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 3H), 6.94 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H) 3.16 (br s, 2H), 2.89 (br s, 6H), 2.41 (br s, 2H), 2.25 (q, J=9.2 Hz, 2H), 1.78-1.96 (m, 1H), 1.65 (br s, 1H). MS (ESI): m/z = 488 [M-H]<sup>-</sup>.

10

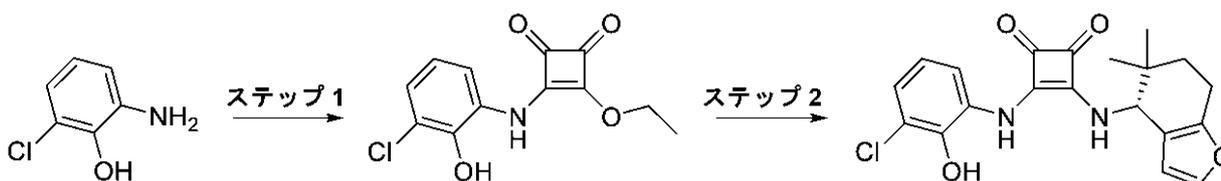
## 【0427】

(実施例123)

化合物109の合成: (R)-3-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-4-(5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

20

## 【化160】



## 【0428】

ステップ1

3-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-4-エトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

30

ステップ1: 2-アミノ-6-クロロフェノール (20.6 mg、0.136 mmol) のエタノール (0.45 mL) 中溶液に、3,4-ジエトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン (33.7 mg、0.188 mmol) を加えた。40 で18時間攪拌後、混合物を濃縮し、Teledyne-Iscoコンビフラッシュ (登録商標) Rf 200 (4 g カラム、10% 60% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、3-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-4-エトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオンを得た (22.9 mg、0.0856 mmol、62.9%)。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d/メタノール-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.43 (br s, 1H), 7.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.2 Hz, 1H), 4.84 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z = 266 [M-H]<sup>-</sup>.

40

## 【0429】

ステップ2

(R)-3-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-4-(5,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

ステップ2: 方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、3-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-4-エトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン (24.8 mg、0.0927 mmol) および (R)-5,5-ジメ

50

チル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - アミン ( 化合物 29 について記載されているように合成、 23 . 8 mg、 0 . 144 mmol ) を表題化合物に変換した ( 10 . 5 mg、 0 . 0271 mmol、 29 . 3 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  (メタノール- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.89 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.54-2.74 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  = 385  $[\text{M-H}]^-$ .

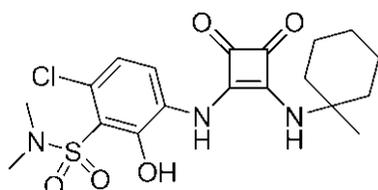
## 【 0430 】

( 実施例 124 )

化合物 110 の合成 : 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ -  $N, N$  - ジメチル - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - メチルシクロヘキシル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) ベンゼンスルホンアミド

10

## 【 化 161 】



## 【 0431 】

方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 22 mg、 0 . 059 mmol ) および 1 - メチルシクロヘキサン - 1 - アミン ( 13 mg、 0 . 11 mmol ) を表題化合物に変換した ( 13 mg、 0 . 029 mmol、 50 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, クロロホルム- $d$ ):  $\delta$  = 10.57 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.94-8.04 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.93-7.07 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  = 440  $[\text{M-H}]^-$ .

20

## 【 0432 】

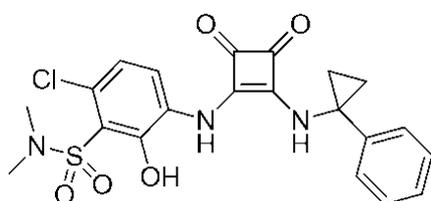
( 実施例 125 )

化合物 111 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - フェニルシクロプロピル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ -  $N, N$  - ジメチルベンゼンスルホンアミド

30

## 【 0433 】

## 【 化 162 】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 26 mg、 0 . 069 mmol ) および 1 - フェニルシクロプロパン - 1 - アミン塩酸塩 ( 18 mg、 0 . 11 mmol ) を表題化合物に変換した ( 24 mg、 0 . 052 mmol、 75 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, クロロホルム- $d$ ):  $\delta$  = 10.51 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  = 460  $[\text{M-H}]^-$ .

40

## 【 0434 】

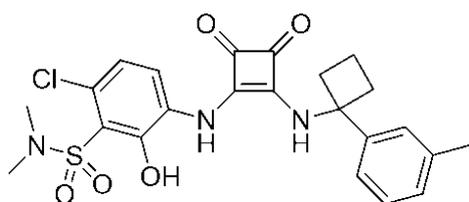
( 実施例 126 )

化合物 112 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - (  $m$  - トリル ) シクロブチル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ -  $N, N$  - ジメチルベンゼンスルホンアミド

50

【 0 4 3 5 】

【 化 1 6 3 】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 9 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l ) および 1 - ( m - トリル ) シクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 2 3 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 3 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l 、 6 1 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.49 (br s, 1H), 7.99 (br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 3H), 7.13 (br s, 2H), 6.95 (br d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  = 488 [M-H] $^-$ .

10

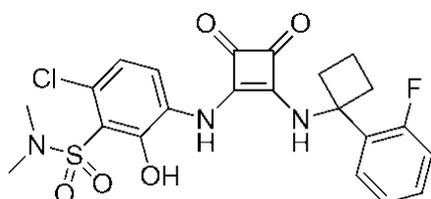
【 0 4 3 6 】

( 実施例 1 2 7 )

化合物 1 1 3 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 2 - ( ( 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) シクロブチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジオキソシクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

20

【 化 1 6 4 】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 1 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l ) および 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) シクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 7 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 4 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l 、 5 1 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 8.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 6.91-7.01 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.74-2.85 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  = 492 [M-H] $^-$ .

30

【 0 4 3 7 】

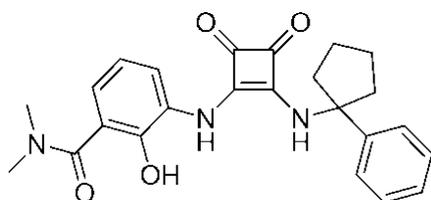
( 実施例 1 2 8 )

化合物 1 1 4 の合成 : 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - フェニルシクロペンチル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンズアミド

40

【 0 4 3 8 】

【 化 1 6 5 】



方法 A および化合物 1 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 2 ( 5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) および 1 - フェニルシクロペンタン - 1 - アミン ( 4 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 4 1 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l 、 6 1 % ) 。  $^1\text{H}$

50

NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.13 (s, 6H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 4H). MS (ESI): m/z = 418 [M-H]<sup>-</sup>.

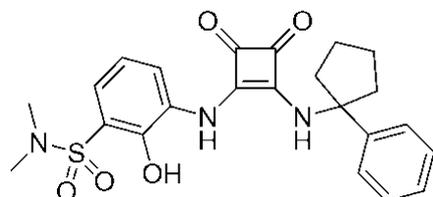
【0439】

(実施例129)

化合物115の合成: 3-(3,4-ジオキソ-2-((1-フェニルシクロペンチル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0440】

【化166】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体7(33mg、0.097mmol)および1-フェニルシクロペンタン-1-アミン(24mg、0.15mmol)を表題化合物に変換した(11mg、0.024mmol、25%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 8.94 (br s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.02-7.16 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.15-2.32 (m, 4H), 1.97-1.93 (m, 4H). MS (ESI): m/z = 454 [M-H]<sup>-</sup>.

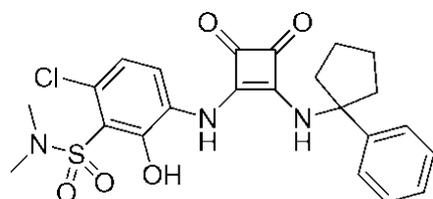
【0441】

(実施例130)

化合物116の合成: 6-クロロ-3-(3,4-ジオキソ-2-((1-フェニルシクロペンチル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0442】

【化167】



方法Aおよび化合物1を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体1(18mg、0.048mmol)および1-フェニルシクロペンタン-1-アミン(12mg、0.074mmol)を表題化合物に変換した(6.1mg、0.012mmol、26%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, クロロホルム-d):  $\delta$  = 10.30 (br s, 1H), 7.94 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 6.95 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.63 (br s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.21 (br s, 2H), 1.97 (br s, 4H). MS (ESI): m/z = 488 [M-H]<sup>-</sup>.

【0443】

(実施例131)

化合物117の合成: 3-(3,4-ジオキソ-2-((1-フェニルシクロブチル)アミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

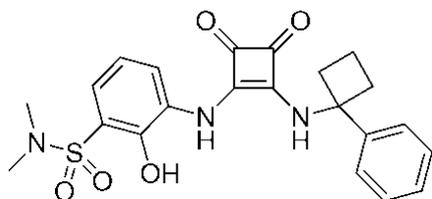
10

20

30

40

## 【化 1 6 8】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 7 ( 3 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) および 1 - フェニルシクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 2 8 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 2 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l 、 4 5 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 9.07 (br s, 1H), 8.05 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.53 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.38 (br s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 2.70 (br s, 6H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 440 [M-H]<sup>-</sup>.

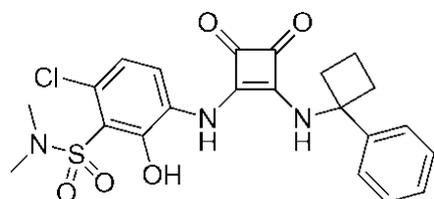
10

## 【 0 4 4 4 】

( 実施例 1 3 2 )

化合物 1 1 8 の合成 : 6 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ( ( 1 - フェニルシクロブチル ) アミノ ) シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

## 【化 1 6 9】



方法 B および化合物 2 を合成するための手順に類似の手順に従い、中間体 1 ( 2 6 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l ) および 1 - フェニルシクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 1 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) を表題化合物に変換した ( 1 1 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l 、 3 3 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, クロロホルム-d ) :  $\delta$  = 10.43 (br s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.49-2.68 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H). MS (ESI): m/z = 474 [M-H]<sup>-</sup>.

30

## 【 0 4 4 5 】

( 実施例 1 3 3 )

生物学的アッセイ

ヒト CCR6 を安定的に発現する HEK - G q i 5 細胞を、DMEM 高グルコース、10% FBS、1% PSA、400  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ジェネテシンおよび 50  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ハイグロマイシン内で培養した。適当なポジティブコントロールケモカイン ( MIP3 ) を、FLIPR<sup>Tetra</sup> でアッセイされる化合物誘発性カルシウム活性のスクリーニング用ポジティブコントロールアゴニストとして使用した。EP3 および MultiPROBE ロボットリキッドハンドリングシステムを使用した 384 ウェルマイクロプレートに薬物プレートを調製した。本明細書で開示されている化合物を CCR6 活性について試験した。

40

## 【 0 4 4 6 】

以下の表 1 に記載の結果は、本明細書で開示されている化合物は CCR6 アンタゴニストであり、よって CCR6 受容体に関連する病理学的状態の処置に対して有用であり得ることを実証している。

## 【 0 4 4 7 】

【表 1】

表1

| 組成物番号 | CCR6<br>IC <sub>50</sub> (nM) | CCR6<br>アンタゴニズム<br>パーセント |
|-------|-------------------------------|--------------------------|
| 1     | 162                           | 73                       |
| 2     | 183                           | 93                       |
| 3     | 286                           | 96                       |
| 4     | 136                           | 87                       |
| 5     | 40                            | 86                       |
| 6     | 26                            | 72                       |
| 7     | 252                           | 101                      |
| 8     | 6                             | 90                       |
| 9     | 247                           | 84                       |
| 10    | 140                           | 63                       |
| 11    | 38                            | 100                      |
| 12    | 163                           | 85                       |
| 13    | 62                            | 100                      |
| 14    | 293                           | 88                       |
| 15    | 83                            | 96                       |
| 16    | 485                           | 97                       |
| 17    | 14                            | 100                      |
| 18    | 180                           | 97                       |
| 19    | 119                           | 95                       |
| 20    | 58                            | 86                       |

10

20

30

40

|    |     |     |
|----|-----|-----|
| 21 | 248 | 93  |
| 22 | 106 | 98  |
| 23 | 58  | 82  |
| 24 | 30  | 85  |
| 25 | 24  | 82  |
| 26 | 30  | 100 |
| 27 | 144 | 98  |
| 28 | 17  | 94  |
| 29 | 8   | 94  |
| 30 | 264 | 95  |
| 31 | 28  | 98  |
| 32 | 12  | 101 |
| 33 | 227 | 94  |
| 34 | 120 | 91  |
| 35 | 197 | 102 |
| 36 | 26  | 96  |
| 37 | 19  | 85  |
| 38 | 474 | 94  |
| 39 | 53  | 102 |
| 40 | 272 | 101 |
| 41 | 476 | 96  |
| 42 | 248 | 102 |

10

20

30

40

|    |     |     |
|----|-----|-----|
| 43 | 9   | 87  |
| 44 | 37  | 95  |
| 45 | 37  | 104 |
| 46 | 37  | 95  |
| 47 | 85  | 98  |
| 48 | 25  | 95  |
| 49 | 31  | 98  |
| 50 | 51  | 100 |
| 51 | 17  | 99  |
| 52 | 18  | 95  |
| 53 | 106 | 94  |
| 54 | 113 | 95  |
| 55 | 140 | 99  |
| 56 | 455 | 101 |
| 57 | 90  | 89  |
| 58 | 75  | 93  |
| 59 | 272 | 94  |
| 60 | 74  | 98  |
| 61 | 169 | 106 |
| 62 | 290 | 85  |
| 63 | 40  | 84  |
| 64 | 25  | 100 |

10

20

30

40

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 65  | 225 | 99  |
| 66  | 270 | 87  |
| 67  | 85  | 94  |
| 68  | 194 | 94  |
| 68a | 48  | 99  |
| 69  | 233 | 97  |
| 70  | 147 | 97  |
| 71  | 134 | 100 |
| 72  | 46  | 95  |
| 73  | 98  | 88  |
| 74  | 162 | 94  |
| 75  | 394 | 101 |
| 76  | 100 | 96  |
| 77  | 336 | 98  |
| 78  | 178 | 98  |
| 79  | 106 | 86  |
| 80  | 150 | 87  |
| 81  | 173 | 96  |
| 82  | 173 | 95  |
| 83  | 180 | 89  |
| 84  | 27  | 61  |
| 85  | 28  | 98  |

10

20

30

40

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 86  | 49  | 102 |
| 87  | 160 | 101 |
| 88  | 248 | 95  |
| 89  | 60  | 101 |
| 90  | 19  | 98  |
| 91  | 373 | 100 |
| 92  | 46  | 95  |
| 93  | 88  | 96  |
| 94  | 131 | 96  |
| 95  | 30  | 101 |
| 96  | 138 | 98  |
| 97  | 35  | 99  |
| 98  | 407 | 99  |
| 99  | 194 | 96  |
| 100 | 293 | 95  |
| 101 | 74  | 98  |
| 102 | 162 | 97  |
| 103 | 90  | 93  |
| 104 | 408 | 94  |
| 105 | 121 | 95  |
| 106 | 274 | 100 |

10

20

30

40

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 107 | 118 | 92  |
| 108 | 175 | 95  |
| 109 | 6   | 99  |
| 110 | 35  | 101 |
| 111 | 154 | 98  |
| 112 | 106 | 95  |
| 113 | 67  | 91  |
| 114 | 338 | 102 |
| 115 | 201 | 101 |
| 116 | 43  | 97  |
| 117 | 190 | 100 |
| 118 | 162 | 91  |

10

20

## 【 0 4 4 8 】

本明細書全体にわたり、米国および外国の特許出願、学術誌論文、本の章およびその他の刊行物について言及されている。すべてのこのような刊行物は、他に指摘されていない限り、あらゆる目的のため、対応する参考文献と共に公開された補助的 / 支援情報セクションを含むこれら全体において、明示的に参照により組み込まれている。

30

## 【 0 4 4 9 】

いくつかの例示的態様および実施形態が上記に論じられているが、当業者であれば、それらのある特定の变化形、順列、追加および下位の組合せを認識するはずである。したがって、以下の添付の特許請求の範囲およびこれより以下に導入されている特許請求の範囲は、すべてのこのような变化形、順列、追加および下位の組合せを、これらの真の趣旨および範囲内にあるように含むと解釈されるものとする。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| International application No<br>PCT/US2018/046532 |
|---------------------------------------------------|

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INV. C07C211/52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C07D215/42                                                                                                                                                  | C07D333/54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| A61P17/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A61P29/00                                                                                                                                                   | A61K31/341                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ADD.<br>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)<br>C07C C07D A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 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)<br>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 2013/061005 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 2 May 2013 (2013-05-02)<br>claims 1-10; examples 1-55<br>-----                                                  | 1-44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2010/029670 A1 (BAETTIG URS [GB] ET AL) 4 February 2010 (2010-02-04)<br>-----                                                                            | 1-14, 16, 21, 23-26, 34, 36-44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | paragraph [0079]; claims 1-13; examples 2.1-2.97<br>-----                                                                                                   | 28-33, 35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2012/080457 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GIOVANNINI RICCARDO [IT]; HAMPRECHT DIE) 21 June 2012 (2012-06-21)<br>claims 1-13; examples 1-20<br>----- | 1-27, 32, 34, 36-41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -----<br>-/--                                                                                                                                               | 28-31, 33, 35, 43, 44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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<br>*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*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<br>*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<br>*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<br>*&* document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>19 October 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                             | Date of mailing of the international search report<br><br>31/10/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                             | Authorized officer<br><br>Sáez Díaz, R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/046532

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                        |                            |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                     | Relevant to claim No.      |
| X                                                    | US 2004/097547 A1 (TAVERAS ARTHUR G [US] ET AL) 20 May 2004 (2004-05-20)<br>claims 1-111; examples 255, 282<br>-----                                                                                   | 1-44                       |
| X                                                    | SHRAVAN KUMAR GUNDA ET AL: "=",<br>ACTA PHARMACEUTICA,<br>vol. 62, no. 3,<br>1 September 2012 (2012-09-01), pages<br>287-304, XP055512960,<br>HR<br>ISSN: 1330-0075, DOI:<br>10.2478/v10007-012-0029-7 | 1-34,<br>36-43             |
| A                                                    | page 288; compounds 31, 35, 36a, 37-38,<br>40a, 46a, 47-72<br>-----                                                                                                                                    | 35,44                      |
| X                                                    | WO 2010/063802 A1 (NOVARTIS AG [CH];<br>BAETTIG URS [GB]; BRUCE IAN [GB]; PRESS<br>NEIL JOHN [G] 10 June 2010 (2010-06-10)                                                                             | 1-11,<br>13-43             |
| A                                                    | claims 1-13; examples 1-3, 6, 8, 11, 12,<br>18, 21-37<br>-----                                                                                                                                         | 12,44                      |
| X                                                    | WO 02/076926 A1 (SCHERING CORP [US];<br>PHARMACOPEIA INC [US])<br>3 October 2002 (2002-10-03)                                                                                                          | 1,2,<br>17-22,<br>24,26-44 |
| A                                                    | claims 1-38; examples 29, 34, 41, 49, 73,<br>43<br>-----                                                                                                                                               | 3-16,23,<br>25             |
| X                                                    | WO 02/083624 A1 (MERCCK SHARP & DOHME CORP)<br>24 October 2002 (2002-10-24)<br>claims 1-43; compounds 254-256, 282, 377,<br>378.74, 378.80<br>-----                                                    | 1-44                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/046532

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date   |            |            |                  |            |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|--------------------|------------|------------|------------------|------------|
| WO 2013061005                          | A1               | 02-05-2013              | AU 2012328199 A1   | 12-06-2014 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | BR 112014009950 A2 | 02-05-2017 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | CA 2849977 A1      | 02-05-2013 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | CN 103958505 A     | 30-07-2014 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | EP 2771334 A1      | 03-09-2014 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | ES 2550983 T3      | 13-11-2015 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | FR 2981934 A1      | 03-05-2013 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | JP 6068487 B2      | 25-01-2017 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | JP 2014530895 A    | 20-11-2014 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | KR 20140090166 A   | 16-07-2014 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | RU 2014121394 A    | 10-12-2015 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | US 2014309208 A1   | 16-10-2014 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | US 2015374708 A1   | 31-12-2015 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | WO 2013061005 A1   | 02-05-2013 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | ZA 201402907 B     | 29-04-2015 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | US 2010029670      | A1         | 04-02-2010 | AR 075071 A1     | 09-03-2011 |
|                                        |                  |                         |                    |            |            | AU 2009279123 A1 | 11-02-2010 |
| BR P10916995 A2                        | 24-11-2015       |                         |                    |            |            |                  |            |
| CA 2732932 A1                          | 11-02-2010       |                         |                    |            |            |                  |            |
| CN 102171183 A                         | 31-08-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| CO 6341623 A2                          | 21-11-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| CU 20110030 A7                         | 28-12-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| CU 20110142 A6                         | 31-01-2012       |                         |                    |            |            |                  |            |
| DK 2310359 T3                          | 07-04-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| EA 201100299 A1                        | 31-10-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| EC SP11010804 A                        | 31-03-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| EP 2310359 A1                          | 20-04-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| ES 2458596 T3                          | 06-05-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| HK 1155151 A1                          | 06-06-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| HN 2011000341 A                        | 29-07-2013       |                         |                    |            |            |                  |            |
| HR P20140350 T1                        | 23-05-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| IL 210836 A                            | 30-11-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| JO 2910 B1                             | 15-09-2015       |                         |                    |            |            |                  |            |
| JP 5303645 B2                          | 02-10-2013       |                         |                    |            |            |                  |            |
| JP 2011529940 A                        | 15-12-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| KR 20110038168 A                       | 13-04-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| MA 32536 B1                            | 01-08-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| MY 155626 A                            | 13-11-2015       |                         |                    |            |            |                  |            |
| NZ 590708 A                            | 27-07-2012       |                         |                    |            |            |                  |            |
| PE 02052011 A1                         | 07-04-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| PT 2310359 E                           | 23-04-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| RS 53264 B                             | 29-08-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| SI 2310359 T1                          | 30-05-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| SV 2011003831 A                        | 05-07-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| TW 201010690 A                         | 16-03-2010       |                         |                    |            |            |                  |            |
| UA 103198 C2                           | 25-09-2013       |                         |                    |            |            |                  |            |
| US 2010029670 A1                       | 04-02-2010       |                         |                    |            |            |                  |            |
| US 2011251205 A1                       | 13-10-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| US 2011251206 A1                       | 13-10-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| US 2013005735 A1                       | 03-01-2013       |                         |                    |            |            |                  |            |
| US 2014213594 A1                       | 31-07-2014       |                         |                    |            |            |                  |            |
| UY 32025 A                             | 26-03-2010       |                         |                    |            |            |                  |            |
| WO 2010015613 A1                       | 11-02-2010       |                         |                    |            |            |                  |            |
| ZA 201100512 B                         | 26-10-2011       |                         |                    |            |            |                  |            |
| WO 2012080457                          | A1               | 21-06-2012              | EP 2651932 A1      | 23-10-2013 |            |                  |            |
|                                        |                  |                         | JP 2013545790 A    | 26-12-2013 |            |                  |            |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/046532

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)     | Publication date            |
|----------------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                        |                  | US 2012316159 A1            | 13-12-2012                  |
|                                        |                  | WO 2012080457 A1            | 21-06-2012                  |
| -----                                  |                  |                             |                             |
| US 2004097547                          | A1               | 20-05-2004                  | NONE                        |
| -----                                  |                  |                             |                             |
| WO 2010063802                          | A1               | 10-06-2010                  | NONE                        |
| -----                                  |                  |                             |                             |
| WO 02076926                            | A1               | 03-10-2002                  | AU 2002303084 B2 25-05-2006 |
|                                        |                  | BR 0206968 A 09-03-2004     |                             |
|                                        |                  | CA 2436351 A1 03-10-2002    |                             |
|                                        |                  | CN 1575273 A 02-02-2005     |                             |
|                                        |                  | CZ 20032098 A3 14-01-2004   |                             |
|                                        |                  | EC SP034712 A 24-09-2003    |                             |
|                                        |                  | EP 1355875 A1 29-10-2003    |                             |
|                                        |                  | HU 0304047 A2 28-04-2004    |                             |
|                                        |                  | JP 2004529911 A 30-09-2004  |                             |
|                                        |                  | KR 20030090629 A 28-11-2003 |                             |
|                                        |                  | MX PA03006950 A 18-11-2003  |                             |
|                                        |                  | NO 20033424 A 30-09-2003    |                             |
|                                        |                  | NZ 527947 A 28-10-2005      |                             |
|                                        |                  | PL 367534 A1 21-02-2005     |                             |
|                                        |                  | SK 9782003 A3 08-01-2004    |                             |
|                                        |                  | US 2003097004 A1 22-05-2003 |                             |
|                                        |                  | WO 02076926 A1 03-10-2002   |                             |
|                                        |                  | ZA 200305881 B 26-01-2005   |                             |
| -----                                  |                  |                             |                             |
| WO 02083624                            | A1               | 24-10-2002                  | AR 035825 A1 14-07-2004     |
|                                        |                  |                             | AT 365154 T 15-07-2007      |
|                                        |                  |                             | AT 458715 T 15-03-2010      |
|                                        |                  |                             | AU 2002311841 B2 14-09-2006 |
|                                        |                  |                             | AU 2006203679 A1 14-09-2006 |
|                                        |                  |                             | AU 2010212484 A1 09-09-2010 |
|                                        |                  |                             | BR 0208957 A 22-06-2004     |
|                                        |                  |                             | CA 2444031 A1 24-10-2002    |
|                                        |                  |                             | CN 1516687 A 28-07-2004     |
|                                        |                  |                             | CN 1990457 A 04-07-2007     |
|                                        |                  |                             | CY 1109908 T1 10-09-2014    |
|                                        |                  |                             | CY 1109989 T1 10-09-2014    |
|                                        |                  |                             | CZ 20032831 A3 17-03-2004   |
|                                        |                  |                             | DE 60220778 T2 06-03-2008   |
|                                        |                  |                             | DK 1381590 T3 22-10-2007    |
|                                        |                  |                             | DK 1818325 T3 31-05-2010    |
|                                        |                  |                             | EC SP034809 A 26-02-2004    |
|                                        |                  |                             | EP 1381590 A1 21-01-2004    |
|                                        |                  |                             | EP 1818325 A2 15-08-2007    |
|                                        |                  |                             | ES 2287284 T3 16-12-2007    |
|                                        |                  |                             | ES 2340207 T3 31-05-2010    |
|                                        |                  |                             | HK 1057538 A1 10-08-2007    |
|                                        |                  |                             | HK 1107818 A1 23-04-2010    |
|                                        |                  |                             | HU 0401783 A2 28-01-2005    |
|                                        |                  |                             | IL 158262 A 31-05-2012      |
|                                        |                  |                             | JP 4499993 B2 14-07-2010    |
|                                        |                  |                             | JP 5294418 B2 18-09-2013    |
|                                        |                  |                             | JP 2004532846 A 28-10-2004  |
|                                        |                  |                             | JP 2009179641 A 13-08-2009  |
|                                        |                  |                             | JP 2010053151 A 11-03-2010  |
|                                        |                  |                             | KR 20030092074 A 03-12-2003 |
|                                        |                  |                             | KR 20100008794 A 26-01-2010 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/046532

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
|                                        |                  | MX PA03009441 A         | 12-02-2004       |
|                                        |                  | MY 138202 A             | 29-05-2009       |
|                                        |                  | MY 149050 A             | 15-07-2013       |
|                                        |                  | NO 20034612 A           | 08-12-2003       |
|                                        |                  | NZ 529551 A             | 24-02-2006       |
|                                        |                  | NZ 543869 A             | 28-09-2007       |
|                                        |                  | NZ 560453 A             | 31-03-2009       |
|                                        |                  | PE 10842002 A1          | 20-12-2002       |
|                                        |                  | PL 208928 B1            | 30-06-2011       |
|                                        |                  | PL 367129 A1            | 21-02-2005       |
|                                        |                  | PT 1381590 E            | 06-08-2007       |
|                                        |                  | PT 1818325 E            | 12-05-2010       |
|                                        |                  | RU 2344123 C2           | 20-01-2009       |
|                                        |                  | SI 1381590 T1           | 31-10-2007       |
|                                        |                  | SI 1818325 T1           | 30-06-2010       |
|                                        |                  | SK 12882003 A3          | 08-06-2004       |
|                                        |                  | TW I316930 B            | 11-11-2009       |
|                                        |                  | TW 200736196 A          | 01-10-2007       |
|                                        |                  | WO 02083624 A1          | 24-10-2002       |
|                                        |                  | ZA 200307905 B          | 30-03-2005       |

-----

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.     |           | F I     |         | テーマコード(参考) |
|-----------------|-----------|---------|---------|------------|
| C 0 7 D 307/52  | (2006.01) | C 0 7 D | 307/52  | 4 C 2 0 6  |
| C 0 7 D 307/93  | (2006.01) | C 0 7 D | 307/93  | 4 H 0 0 6  |
| C 0 7 D 213/42  | (2006.01) | C 0 7 D | 213/42  |            |
| C 0 7 D 333/20  | (2006.01) | C 0 7 D | 333/20  |            |
| C 0 7 D 295/26  | (2006.01) | C 0 7 D | 295/26  |            |
| 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 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02   |            |
| A 6 1 P 37/08   | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   | 1 0 1      |
| A 6 1 P 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08   |            |
| A 6 1 P 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06   |            |
| A 6 1 P 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06   |            |
| A 6 1 P 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02   |            |
| A 6 1 P 17/14   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00   |            |
| A 6 1 P 27/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/14   |            |
| A 6 1 P 27/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 27/04   |            |
| A 6 1 P 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02   |            |
| A 6 1 P 1/02    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    |            |
| A 6 1 K 31/18   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/02    |            |
| A 6 1 K 31/166  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/18   |            |
| A 6 1 K 31/353  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/166  |            |
| A 6 1 K 31/343  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/353  |            |
| A 6 1 K 31/4706 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/343  |            |
| A 6 1 K 31/381  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4706 |            |
| A 6 1 K 31/341  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/381  |            |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/341  |            |
| A 6 1 K 31/496  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 |            |
| A 6 1 K 31/4402 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496  |            |
| A 6 1 K 31/495  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4402 |            |
| C 0 7 C 237/44  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/495  |            |
| C 0 7 C 311/40  | (2006.01) | C 0 7 C | 237/44  |            |
| C 0 7 C 303/40  | (2006.01) | C 0 7 C | 311/40  |            |
|                 |           | C 0 7 C | 303/40  |            |

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, DK, 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), OA(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, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ハイン クリストファー ディー

- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 6 コスタ メサ ベイカー ストリート 6 5 5  
#ケイ 1 1 2
- (72)発明者 ドゥオン ティエン ティー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 8 8 ランチョ サンタ マルガリータ ミスルトー  
ストリート 1 0
- (72)発明者 シンハ サントシュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 9 4 ラデラ ランチ スクラー ストリート 1 9  
9
- (72)発明者 リー リン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 0 アーヴィン マーブルヘッド 5 2
- (72)発明者 グエン ジェレミア エイチ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 7 4 4 ラ プエンテ パンブー ストリート 1 6 1  
4 6
- (72)発明者 オールド デイヴィッド ダブリュー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 0 アーヴィン タイピー ウェイ 1 3 7 7 1
- (72)発明者 パーク ロバート  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 5 1 ラグナ ビーチ セリトス ドライブ 1 3 3  
7
- (72)発明者 ヴィスワナス ヴィーナ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 0 アーヴィン クロックタワー 2 9
- (72)発明者 ラオ サンディア  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 0 アーヴィン スタチュアリー 7 2
- (72)発明者 ドネッコ ジョン イー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 9 デイナ ポイント ペキート ドライブ 3 4  
0 4 1

## F ターム(参考) 4C031 LA03

4C037 HA23 PA01 UA08

4C055 AA01 BA02 BA06 BA27 BB16 CA01 DA01

4C062 FF07

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA05 BA06 BA08 BB02 BB03 BC17

BC28 BC50 BC73 GA02 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05

NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA67 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB08

ZB11 ZB13 ZB15 ZC42

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA22 JA14 KA01 KA03 KA04 KA08

KA17 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA67

ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC42

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BN30 BR70 BU32 BU46 BV72