

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-501989

(P2023-501989A)

(43)公表日 令和5年1月20日(2023.1.20)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 233/27 (2006.01)	C 0 7 C 233/27	C S P 4 C 0 5 5
C 0 7 C 231/02 (2006.01)	C 0 7 C 231/02	4 C 0 6 3
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	C 0 7 D 407/12	4 C 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全329頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-526325(P2022-526325)	(71)出願人	509012625 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(86)(22)出願日	令和2年11月12日(2020.11.12)	(74)代理人	110002077 園田・小林弁理士法人
(85)翻訳文提出日	令和4年7月7日(2022.7.7)	(72)発明者	ズビーグ, ジェイソン ロバート アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, デ イーエヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2020/060264	(72)発明者	クロフォード, ジェームズ ジョン アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, デ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2021/097110		
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)		
(31)優先権主張番号	62/935,015		
(32)優先日	令和1年11月13日(2019.11.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/056,502		
(32)優先日	令和2年7月24日(2020.7.24)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 治療用化合物および使用方法

(57)【要約】

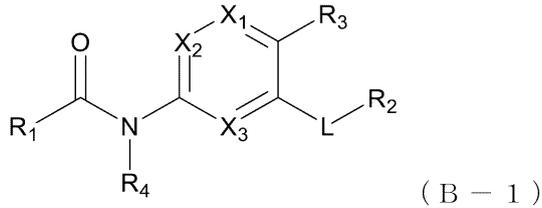
本発明は、がん等の T E A D によって媒介される疾患および状態を治療するための化合物および前記化合物を使用する方法、ならびにそのような化合物を含む医薬組成物に関する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (B - 1)



10

[ 式中、

$X_1$  は、N または C -  $R_5$  であり、ここで、各  $R_5$  は、独立して、H、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_6 \sim 20$  アリールおよび  $C_1 \sim 6$  アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$  の  $C_1 \sim 6$  アルキルは、ヒドロキシルまたは  $N(R^e)(R^f)$  で置換されていてもよいが、または、

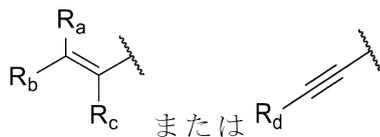
$X_1$  の  $R_5$  は、 $R_3$  およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数の  $C_1 \sim 6$  アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$  は CH であり、

20

$X_2$  は、N または C -  $R_5$  であり、ここで、各  $R_5$  は、独立して、H、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_6 \sim 20$  アリールおよび  $C_1 \sim 6$  アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$  の  $C_1 \sim 6$  アルキルは、ヒドロキシルまたは  $N(R^e)(R^f)$  で置換されていてもよく、

$X_3$  は、N または C - H であり、

ただし、 $X_3$  が N であり、 $R_1$  が、



30

である場合、 $X_1$  および  $X_2$  の少なくとも一方は N であり、

$R_1$  は、

(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の  $C_1 \sim 6$  アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキルは、1つまたは複数の  $-C(O)NH_2$  で置換されていてもよく、

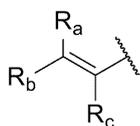
L は、存在しないか、または  $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $N(R^e)(CN)$  であり、

40

L は、存在しないか、または  $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iii)



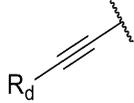
であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒド

50

ロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 20$ アリアル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されている場合、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ のうちの少なくとも2つはHであり、

Lは、存在しないか、または $* - CH_2 - O - **$ 、 $* - O - CH_2 - **$ 、 $- CH = CH -$ および $- C - C -$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iv)



10

であり、ここで、 $R_d$ は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 20$ アリアル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されている場合、

Lは、 $- O -$ 、 $* - CH_2 - O - **$ 、 $* - O - CH_2 - **$ 、 $- CH = CH -$ および $- C - C -$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示し、

$R_2$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリアル、 $C_5 \sim 13$ スピロシクリル、または $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルであり、ここで、

20

$R_2$ の $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリアル、 $C_5 \sim 13$ スピロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $O(R^e)$ および $SF_5$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されている場合、

ただし、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルが、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されている場合、Lは $- CH = CH -$ または $- C - C -$ であり、

30

$R_3$ は、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルは $N(R^e)(R^f)$ で置換されている場合、または

$R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒に、 $5$ 員ヘテロシクリルまたは $5$ 員ヘテロアリアルを形成し、ここで、 $5$ 員ヘテロシクリルまたは $5$ 員ヘテロアリアルは1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されている場合、ただし、 $X_3$ はCHであるか、または

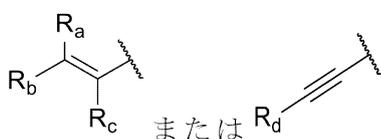
$R_3$ は、Lの $* - CH_2 - O - **$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、 $C_6$ アリアルまたは $6$ 員ヘテロアリアルを形成し、

ただし、

40

(i)  $R_3$ が、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されている場合、

$R_1$ が、



であり、

$R_2$ が、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルであり、ここ

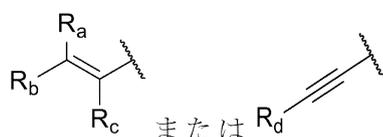
50

で、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールが、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、- CH = CH - または - C C - であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

(i i) R<sub>3</sub>が、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ただし、X<sub>3</sub>がCHであり、

R<sub>1</sub>が、



10

であり、

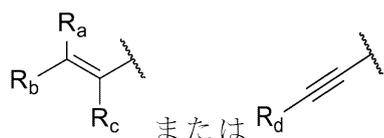
R<sub>2</sub>が、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールが、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

20

Lは、存在しないか、または\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、- CH = CH - または - C C - であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

(i i i) R<sub>3</sub>が、Lの\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、C<sub>6</sub>アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

R<sub>1</sub>が、



30

である場合、

R<sub>2</sub>は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよく、

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルキル - C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～20アリール、および3～20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>のC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルキル - C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～20アリール、および3～20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

40

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

50

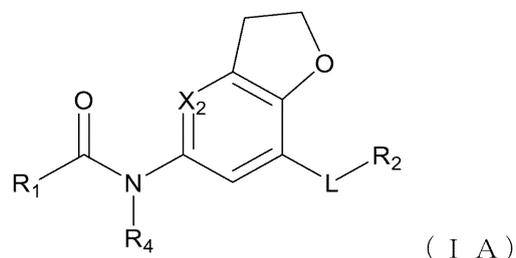
## 【請求項 2】

$X_1$  が C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または  $NH(R^e)$  であり、

$R_3$  が、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルは1つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$  が  $CH$  である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 3】

式 (B - 1) の化合物が、式 (I A) :



10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

20

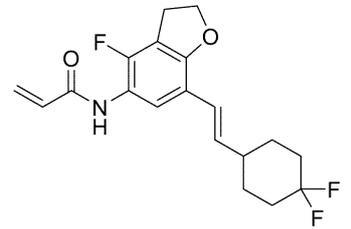
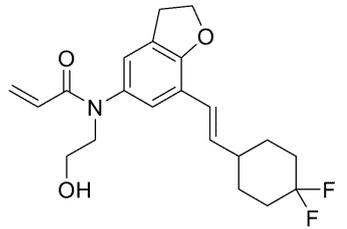
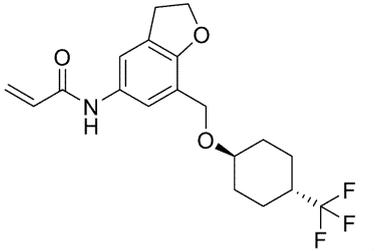
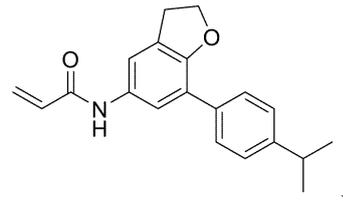
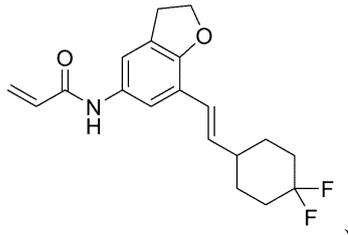
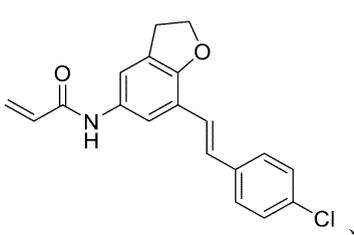
## 【請求項 4】

式 (I A) の化合物が、

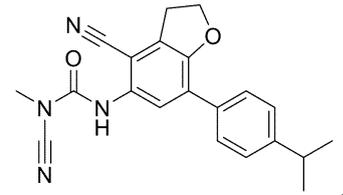
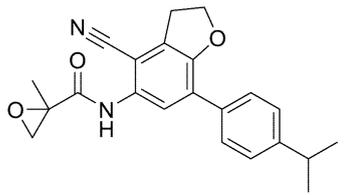
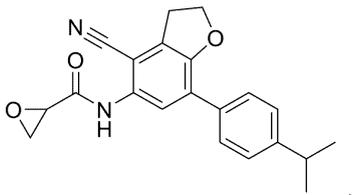
30

40

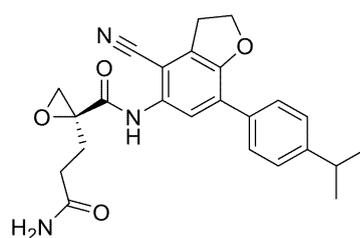
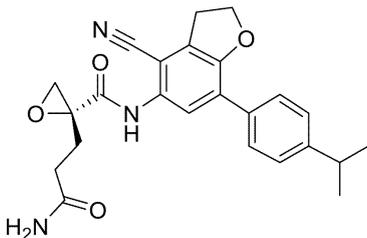
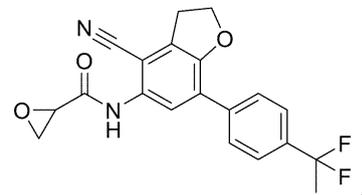
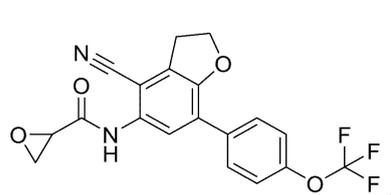
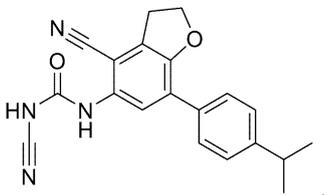
50



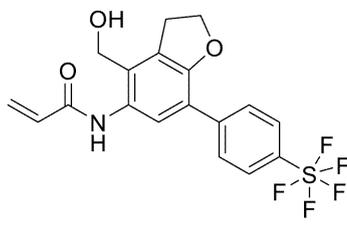
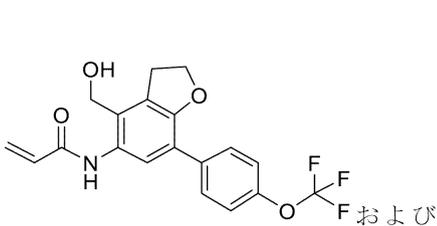
10



20



30



40

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

L が存在せず、R<sub>2</sub> が C<sub>6</sub> ~ 20 アリールであり、ここで、C<sub>6</sub> ~ 20 アリールは、1 つまたは複数の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルで置換されていてもよい、請求項 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

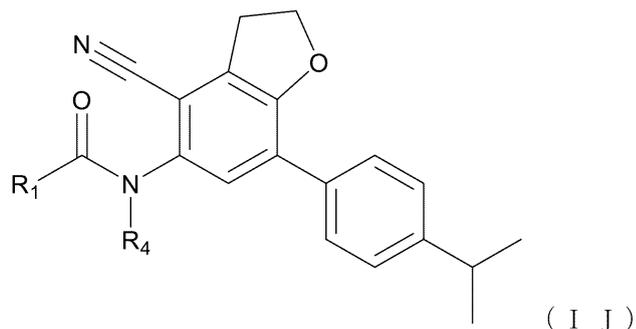
X<sub>2</sub> が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> はシアノである、請求項 5 に記載の化合物、また

50

はその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7】

式 ( I A ) の化合物が、式 ( I J ) :

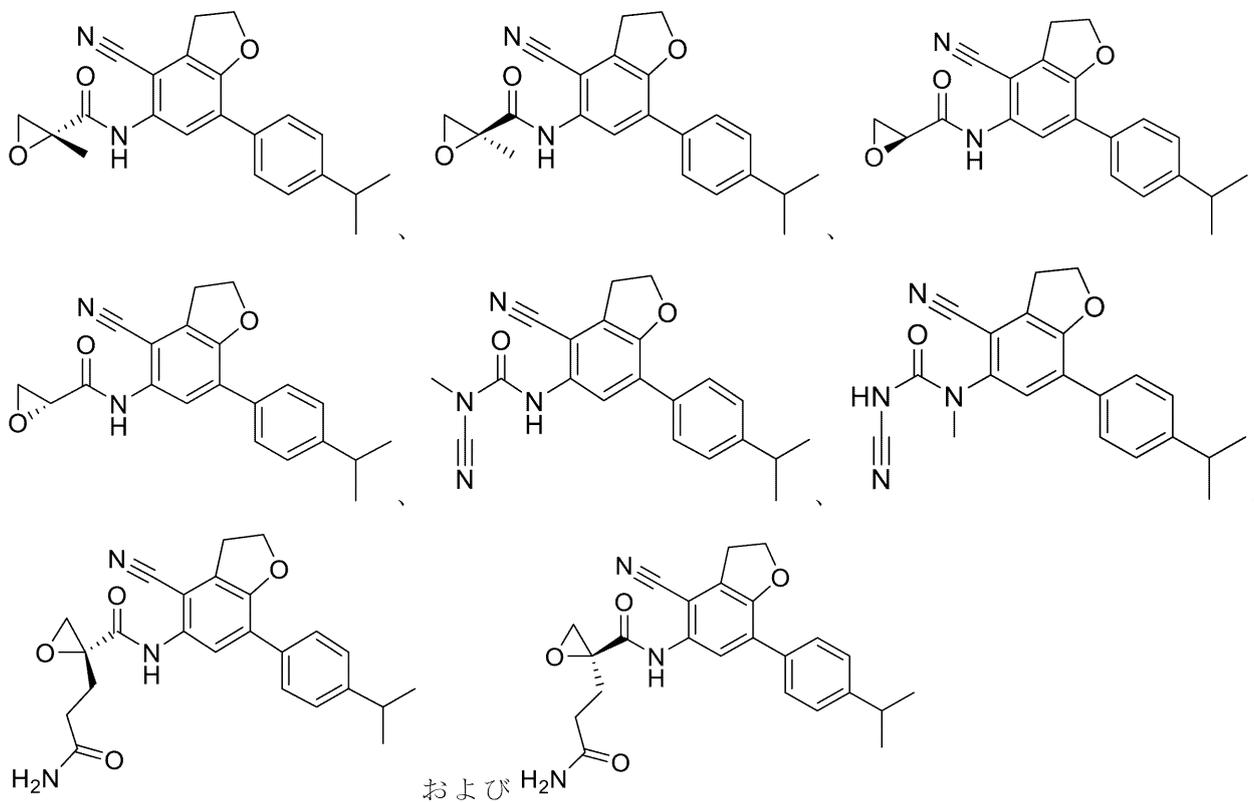


10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 6 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

式 ( I J ) の化合物が、



20

30

40

、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

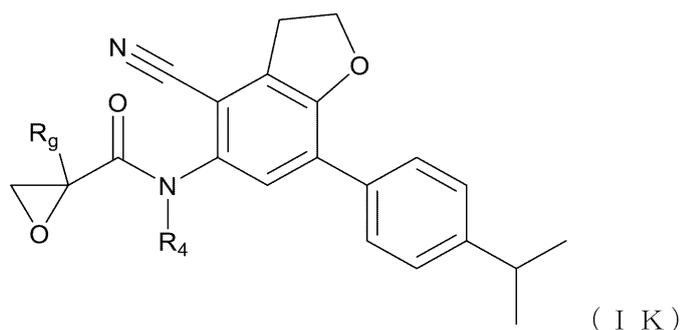
【請求項 9】

$R_1$  がオキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$  アルキルは、1つまたは複数の  $-C(O)NH_2$  で置換されていてもよい、請求項 7 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

50

## 【請求項 10】

式 ( I J ) の化合物が、式 ( I K ) :



10

[ 式中、 $R_g$  は、H または  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$  アルキルは、1 つまたは複数の  $-C(O)NH_2$  で置換されていてもよい ] の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 9 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

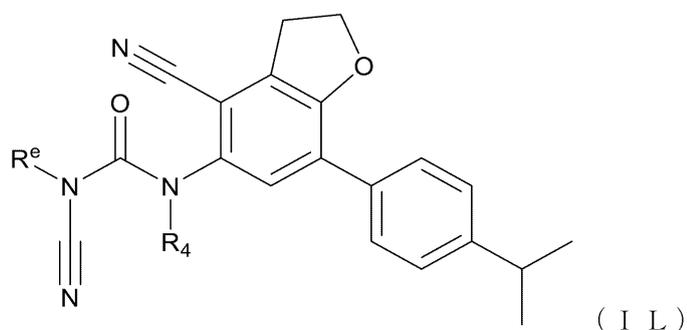
## 【請求項 11】

$R_1$  が  $N(R^e)(CN)$  である、請求項 7 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

20

## 【請求項 12】

式 ( I J ) の化合物が、式 ( I L ) :



30

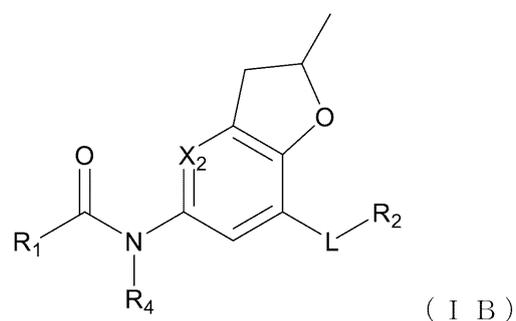
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 11 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 13】

$R^e$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 12 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 14】

式 ( B - 1 ) の化合物が、式 ( I B ) :



50

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 15】

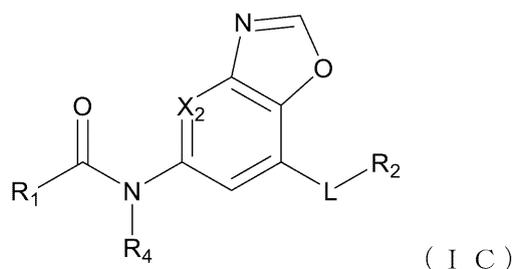
$X_1$  が C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または  $NH(R^e)$  であり、

$R_3$  が、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロアリアルを形成し、ここで、前記 5 員ヘテロアリアルが 1 つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$  が CH である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項 16】

式 (B - 1) の化合物が、式 (IC) :

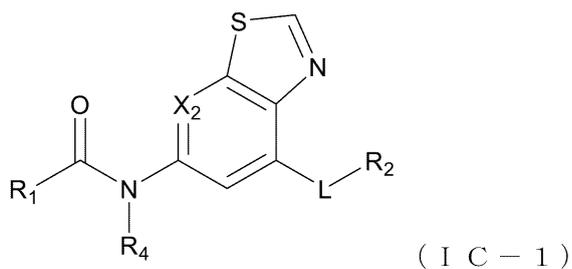


20

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 15 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

式 (B - 1) の化合物が、式 (IC - 1) :



30

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 15 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 18】

L が \* -  $CH_2$  - O - \* \* であり、

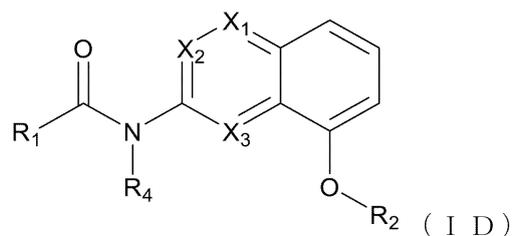
40

$R_3$  が、L の \* -  $CH_2$  - O - \* \* の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$  アリアルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

式 (B - 1) の化合物が、式 (ID) :

50



の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 18 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

10

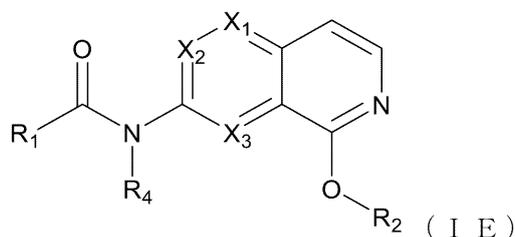
## 【請求項 20】

L が \* - C H<sub>2</sub> - O - \* \* であり、

R<sub>3</sub> が、L の \* - C H<sub>2</sub> - O - \* \* の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、6 員ヘテロアリアルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 21】

式 ( B - 1 ) の化合物が、式 ( I E ) :



20

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 20 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 22】

X<sub>3</sub> が C H であり、

L が - C H = C H - であり、

R<sub>2</sub> が C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであり、ここで、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) および O ( R<sup>e</sup> ) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub> が C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシであり、

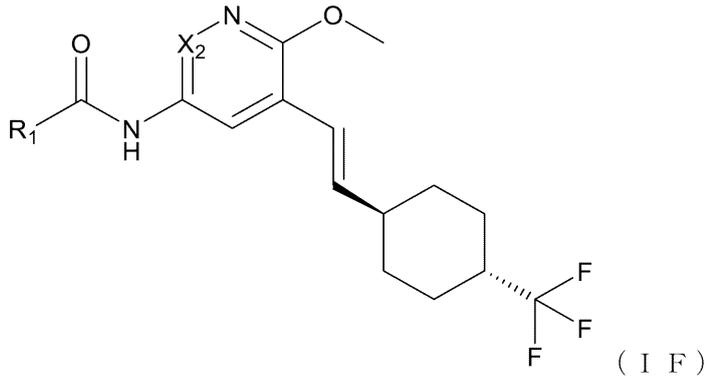
R<sub>4</sub> が H である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

30

## 【請求項 23】

式 ( B - 1 ) の化合物が、式 ( I F ) :

40

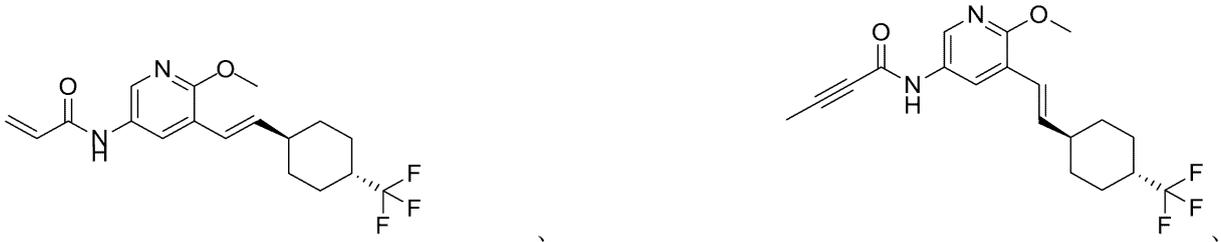


10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項 2 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 4】

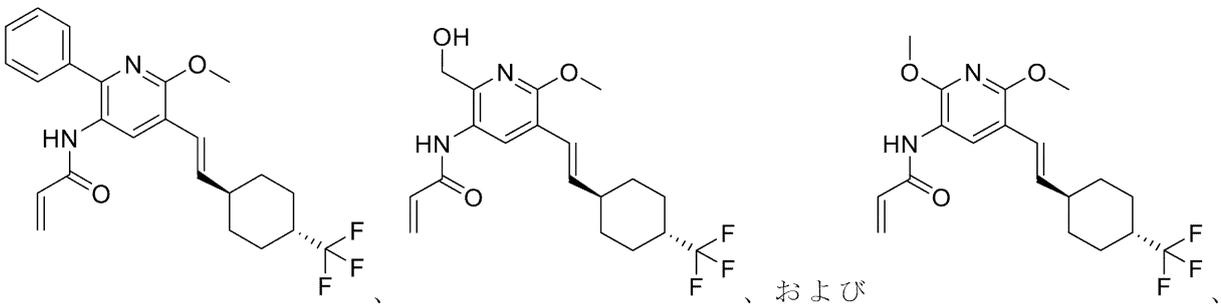
式 ( I F ) の化合物が、



20



30



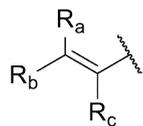
40

、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 5】

R<sub>1</sub> が

50

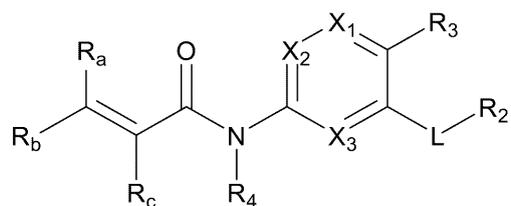


であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルがさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ の少なくとも2つがHであり、Lが存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示す、請求項1~3、5~7および14~23のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項26】

式(B-1)の化合物が、式(IG)：



(IG)

20

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項25に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

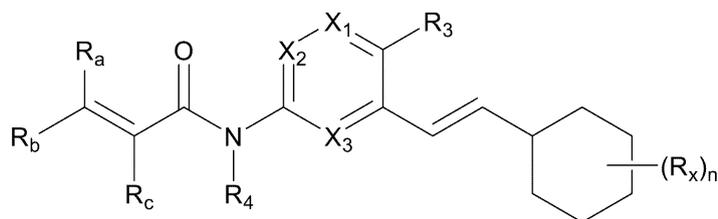
【請求項27】

Lが $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{3-10}$ シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい、請求項26に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項28】

式(B-1)の化合物が、式(IH)：



(IH)

40

[式中、

$n$ は、0、1、または2であり、

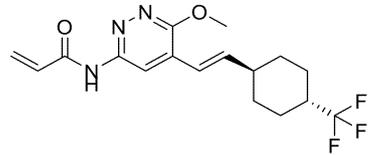
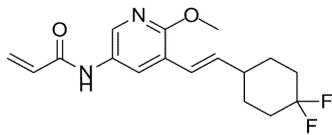
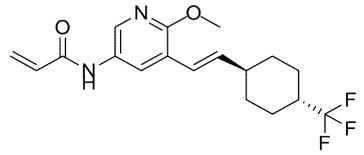
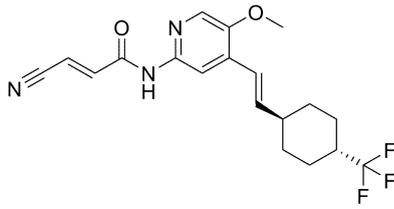
各 $R_x$ は、存在する場合、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、請求項27に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

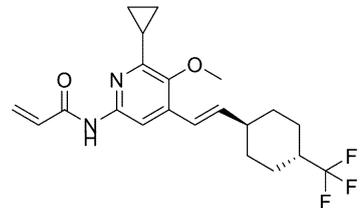
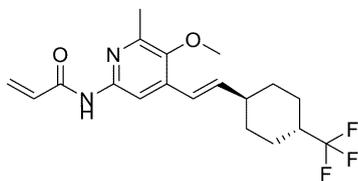
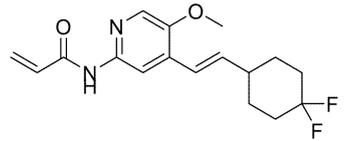
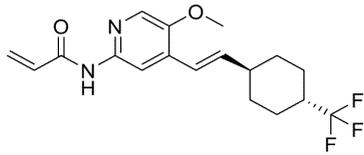
50

## 【請求項 29】

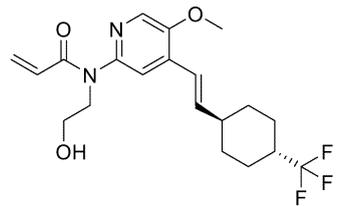
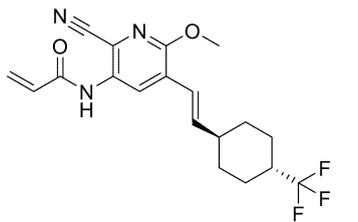
式 (IH) の化合物が、



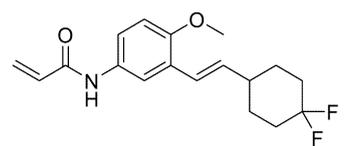
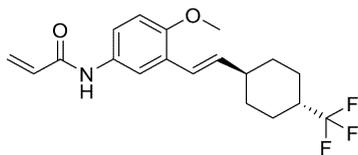
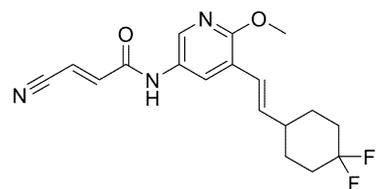
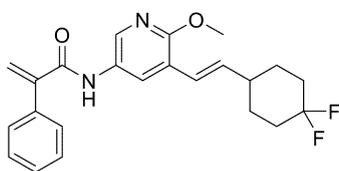
10



20

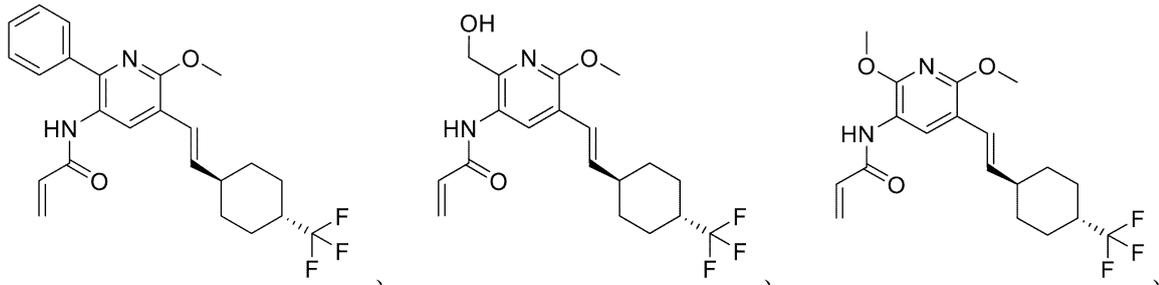


30

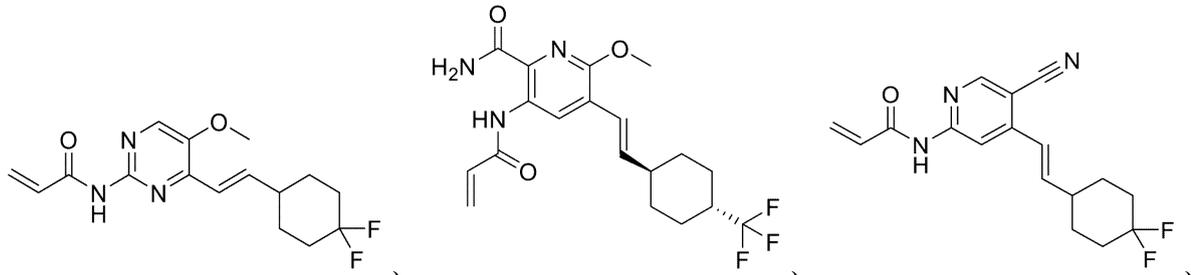


40

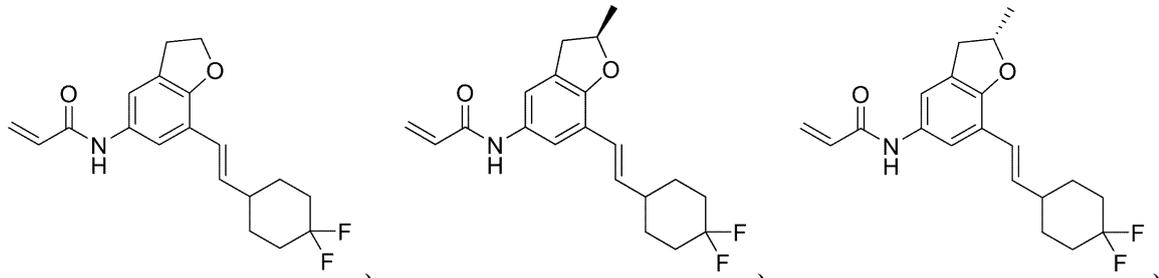
50



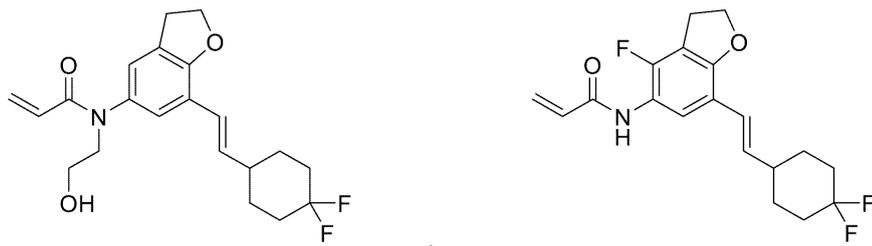
10



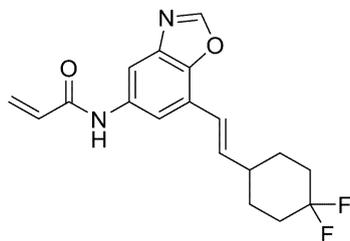
20



30



および



40

、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項 28 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 30】

R<sub>2</sub> が C<sub>1</sub>~12 アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~12 アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>) (R<sup>f</sup>) および O(R<sup>e</sup>) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、L が -CH=CH- または -C-C- である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

50

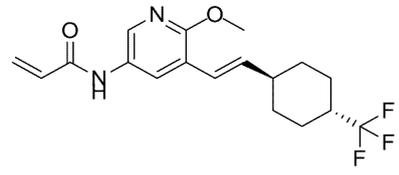
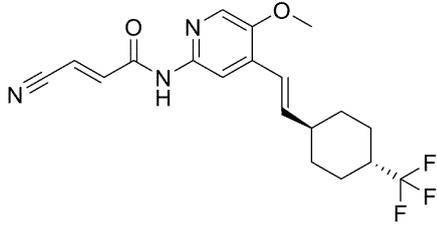
## 【請求項 3 1】

L が - CH = CH - である、請求項 3 0 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

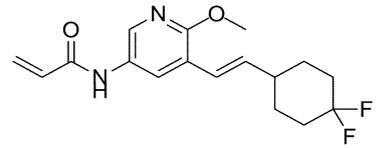
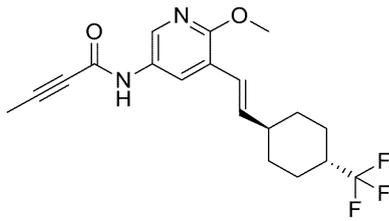
## 【請求項 3 2】

L が - C C - である、請求項 3 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

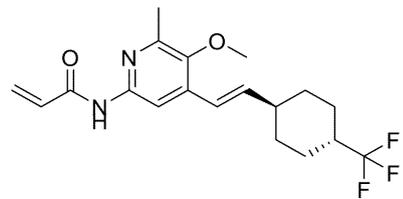
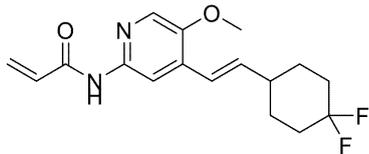
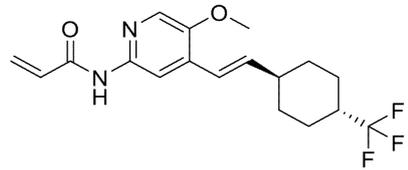
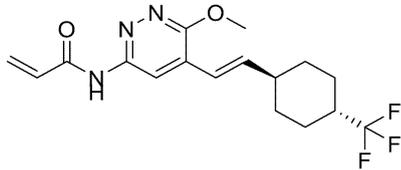
## 【請求項 3 3】



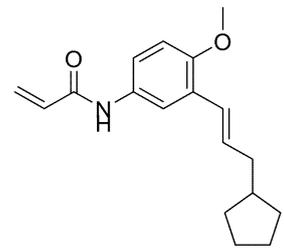
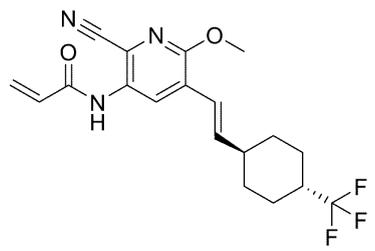
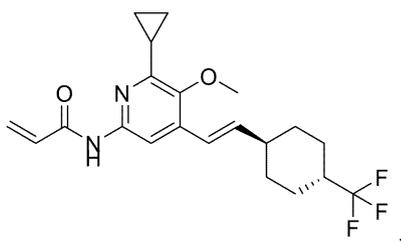
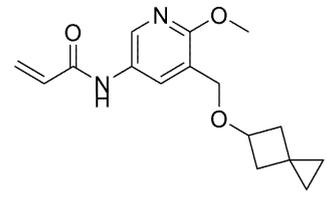
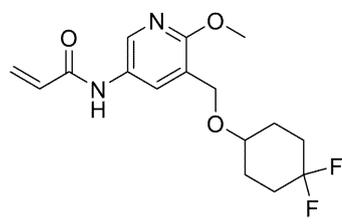
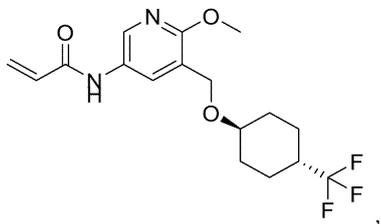
10



20

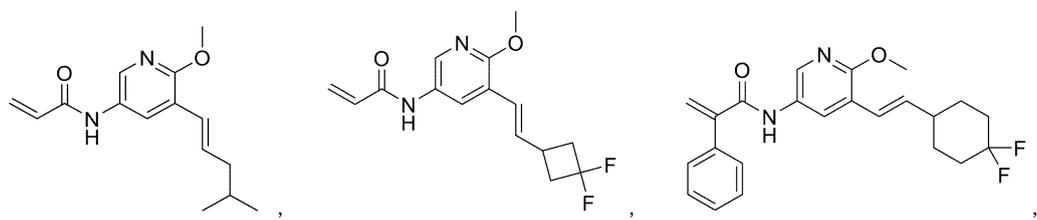
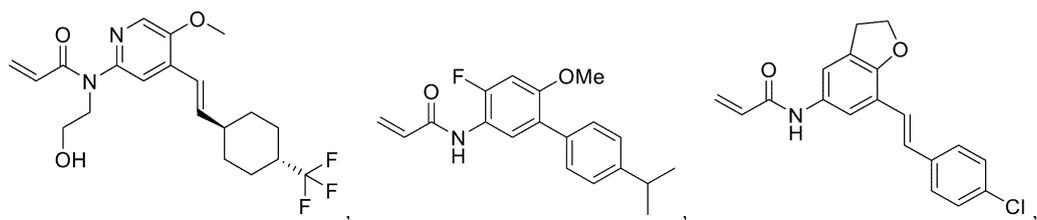


30



40

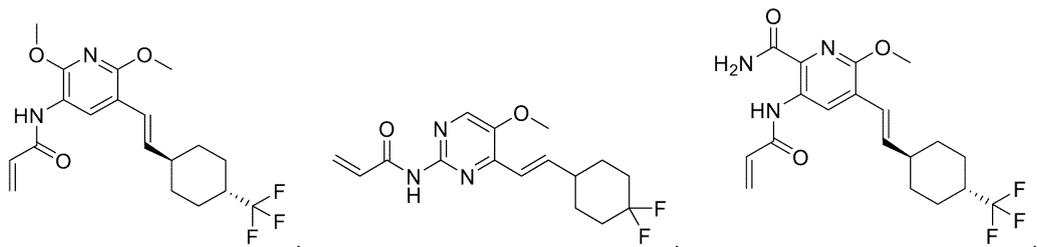
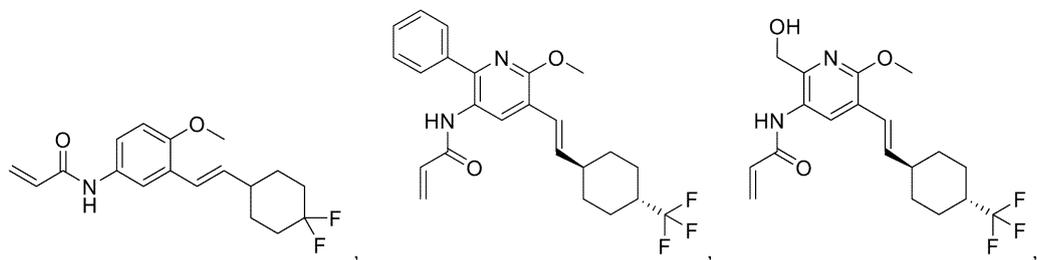
50



10



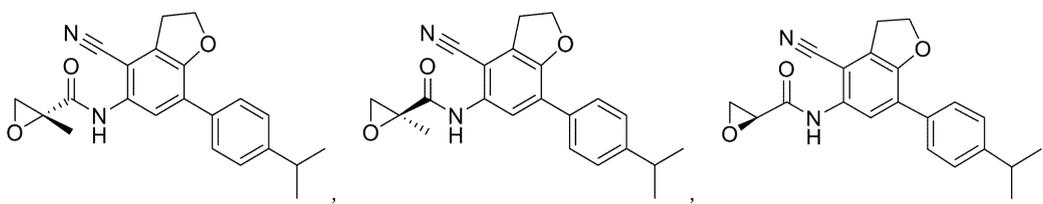
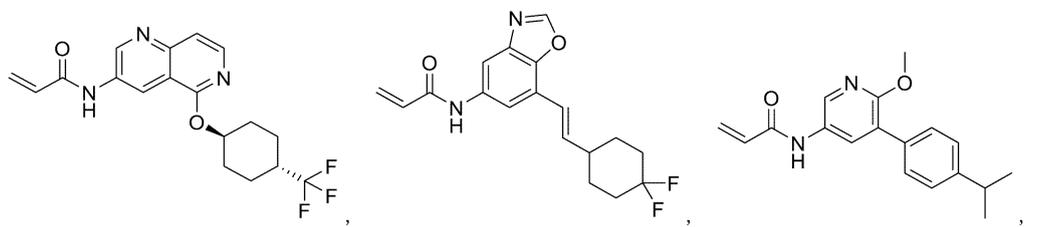
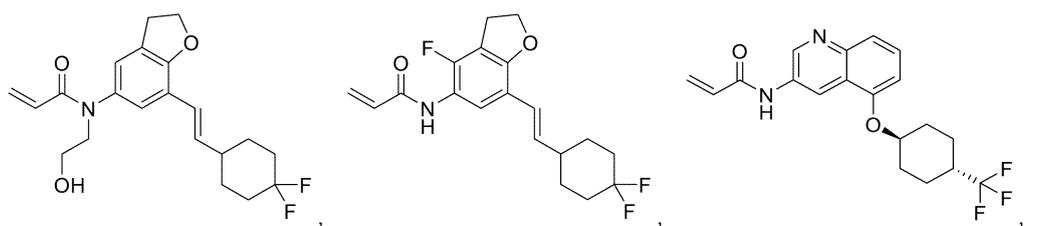
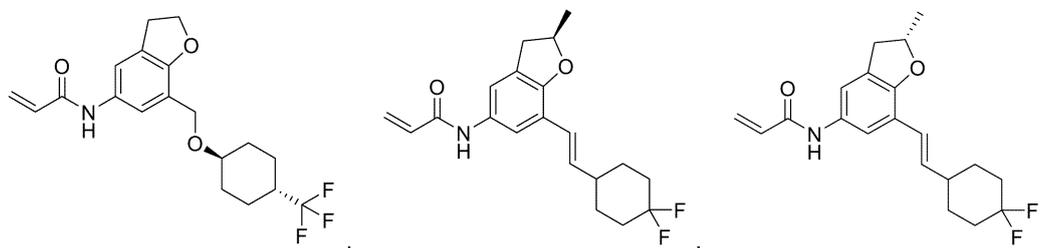
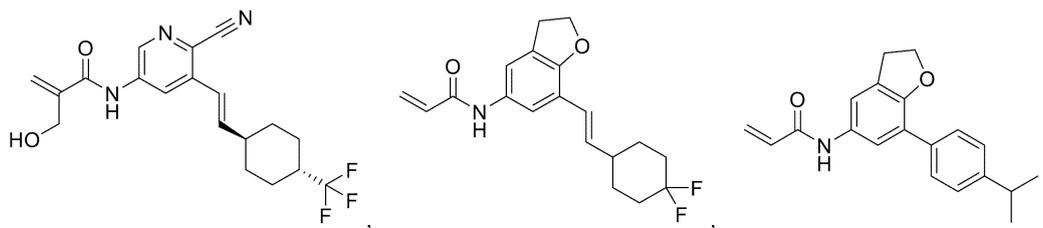
20



30



40



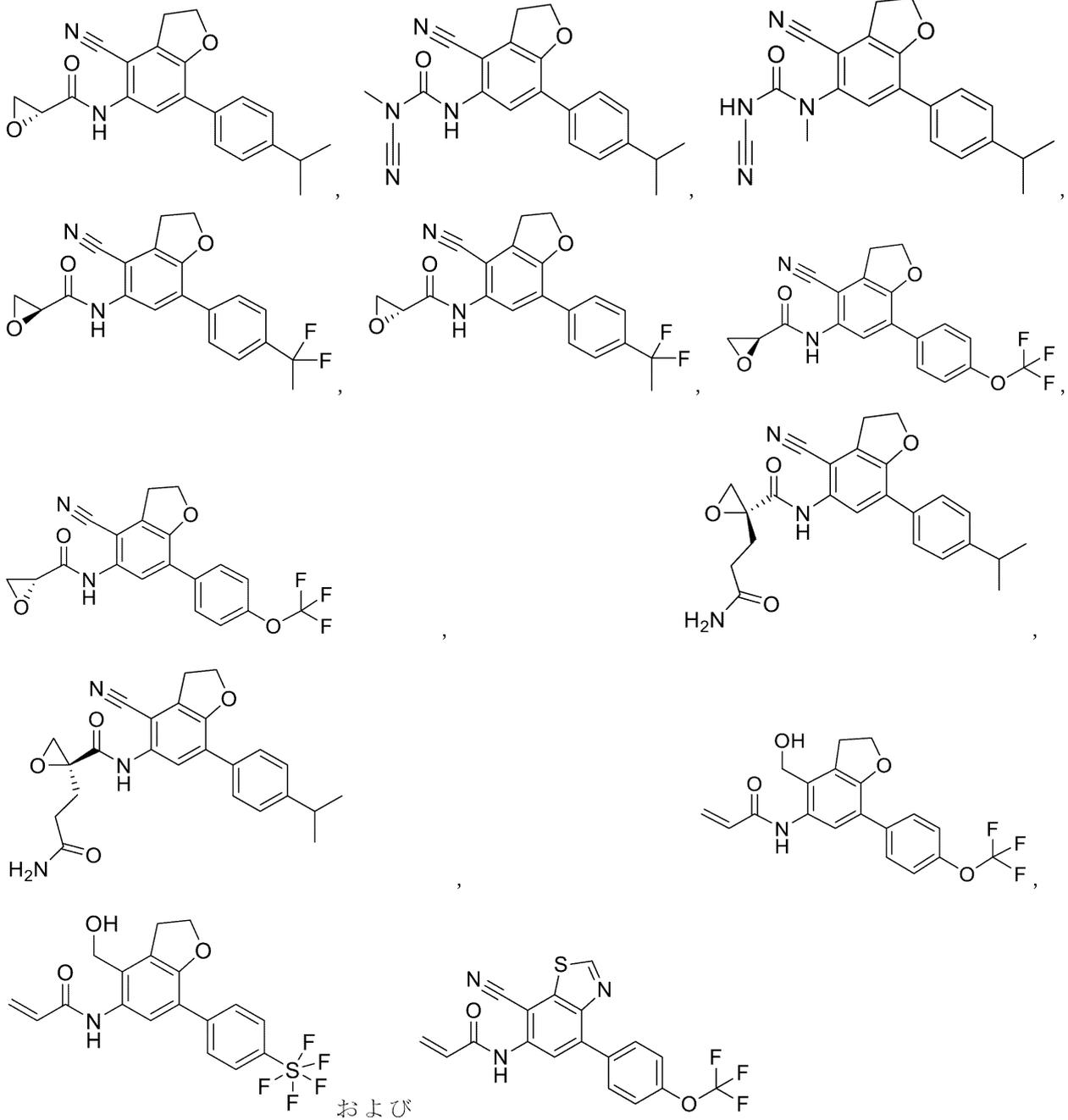
10

20

30

40

50

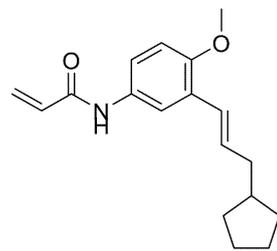
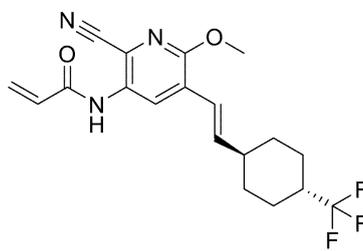
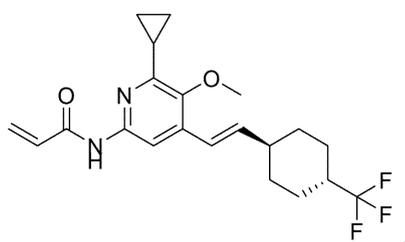
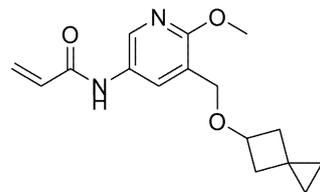
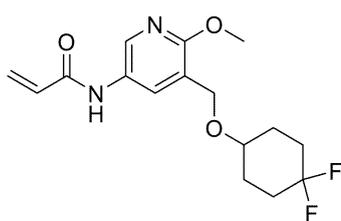
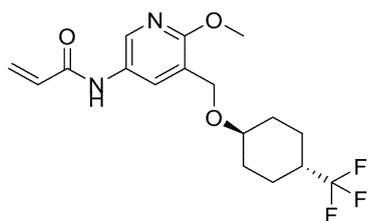
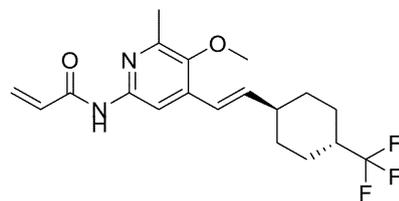
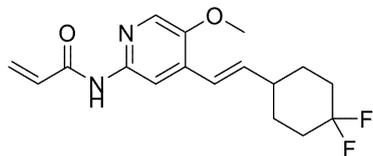
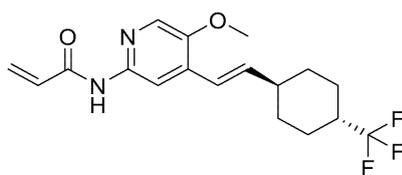
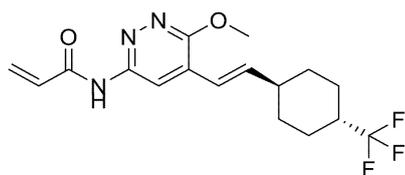
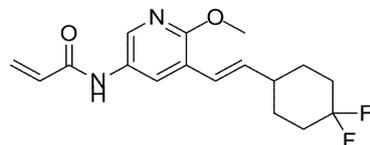
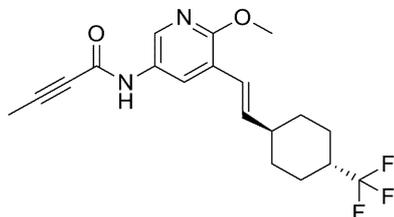
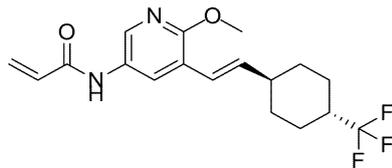
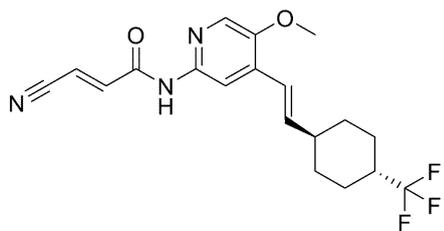


、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 4】

40

50



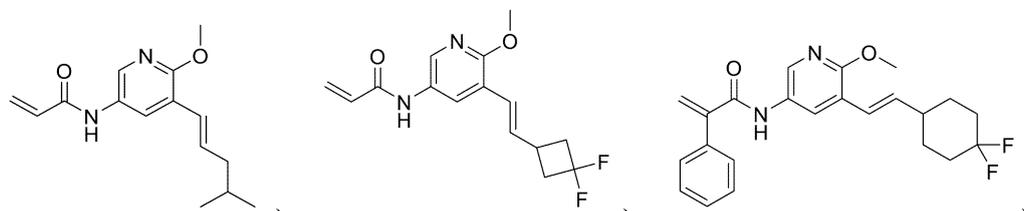
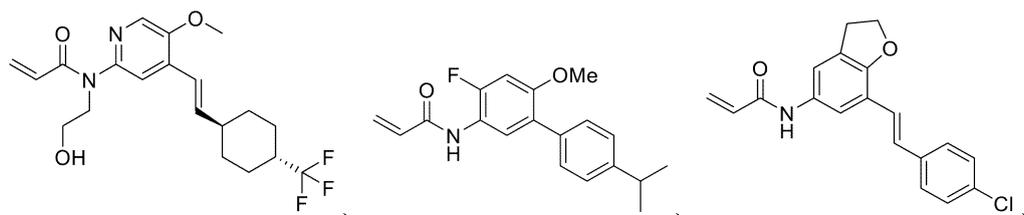
10

20

30

40

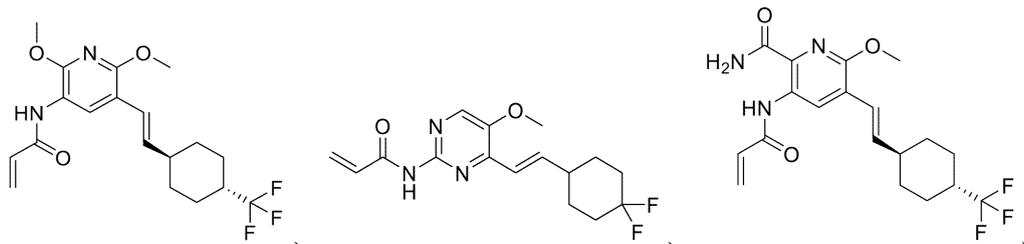
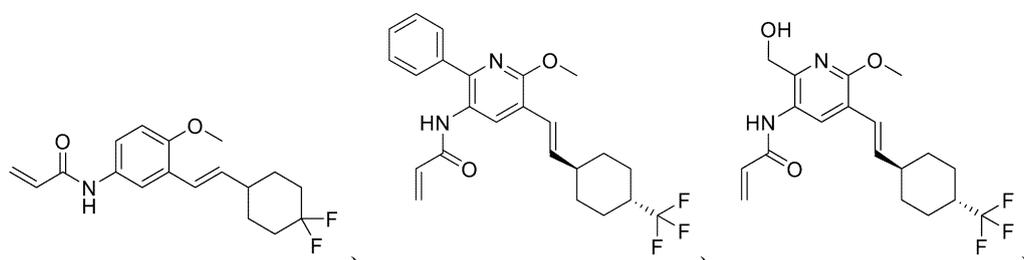
50



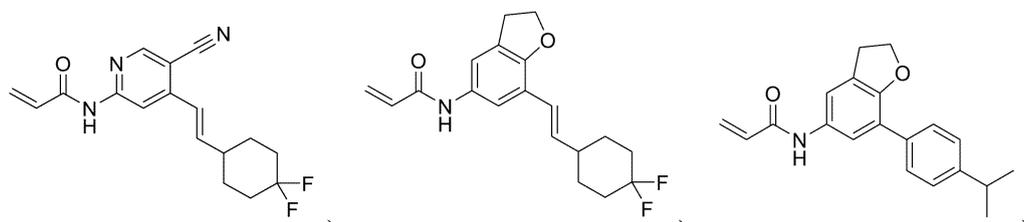
10



20

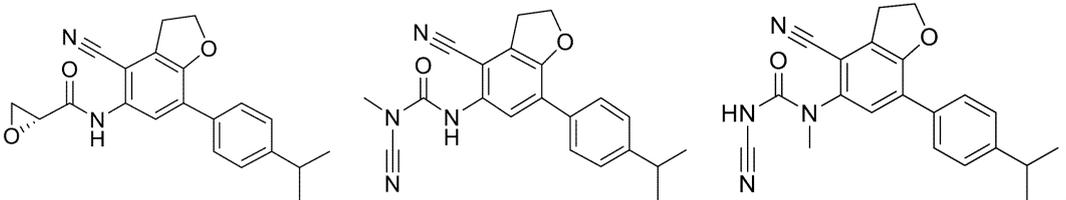
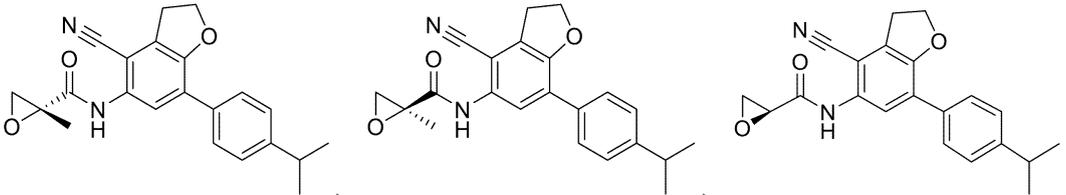
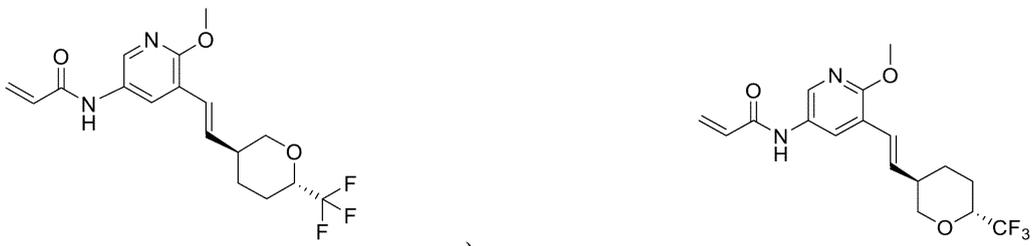
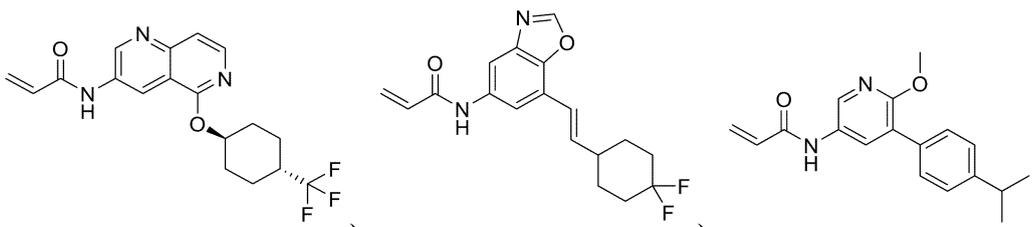
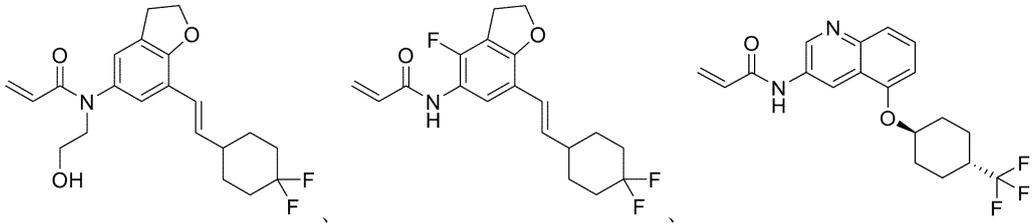
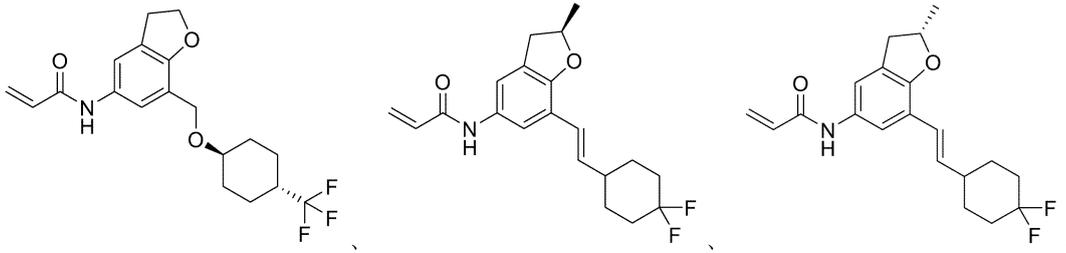


30



40

50



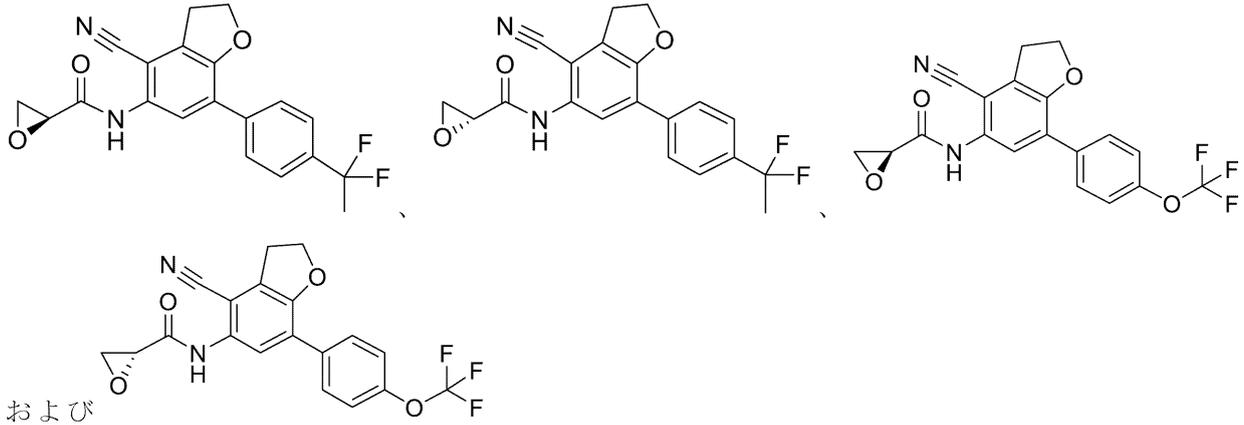
10

20

30

40

50



10

、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

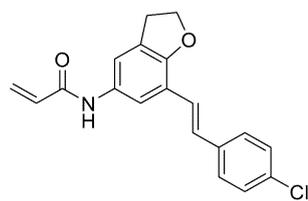
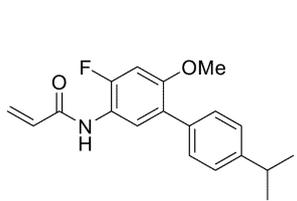
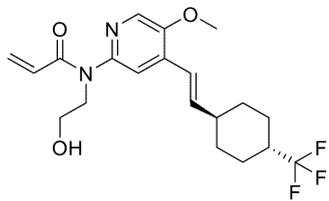
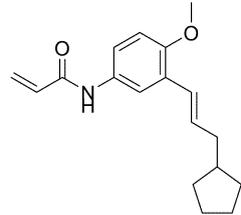
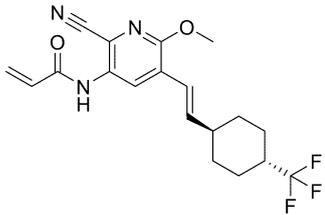
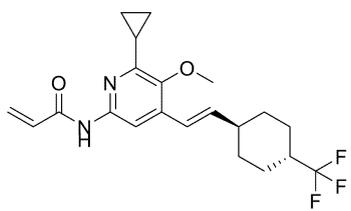
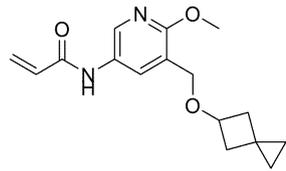
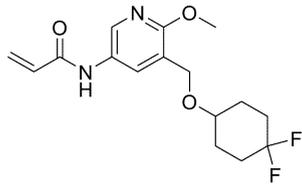
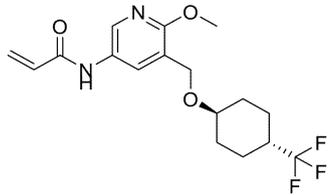
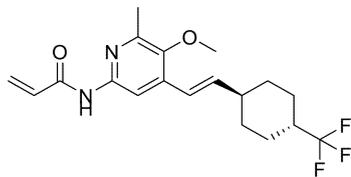
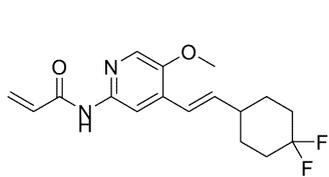
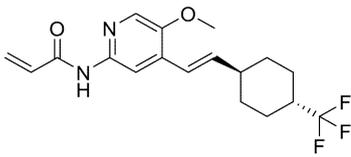
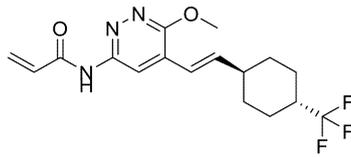
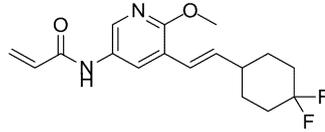
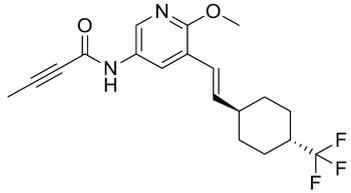
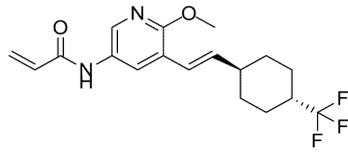
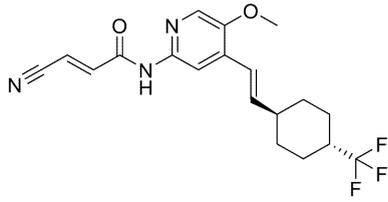
【請求項 3 5】

20

30

40

50



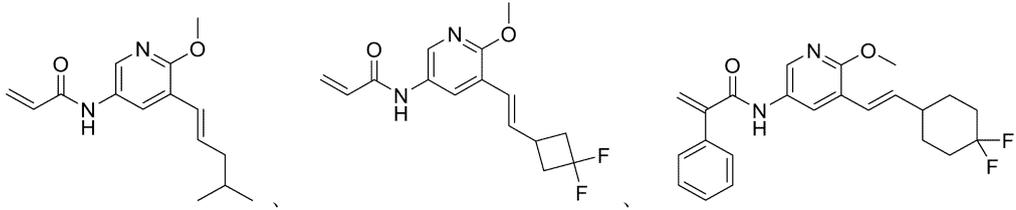
10

20

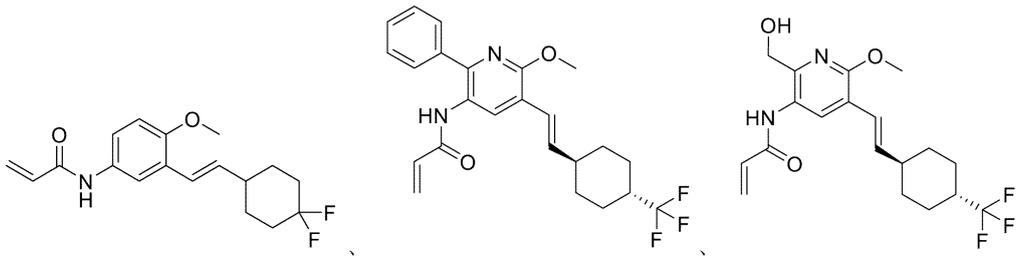
30

40

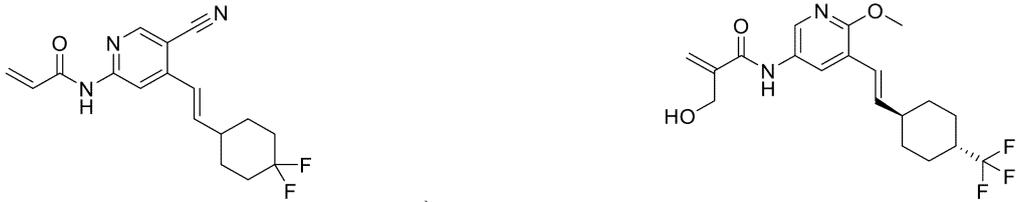
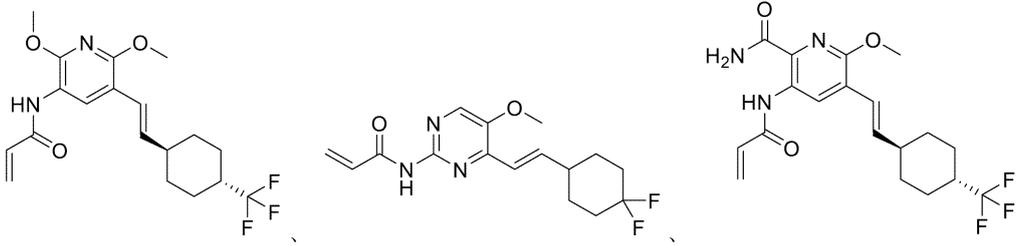
50



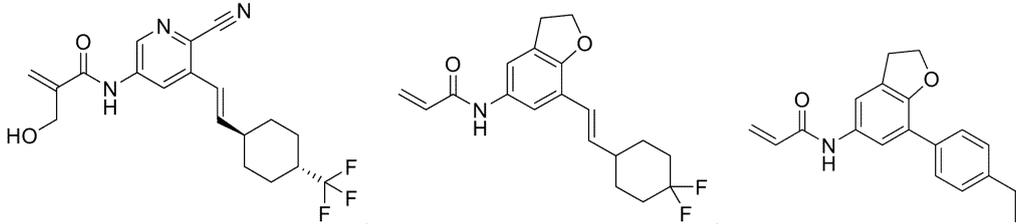
10



20

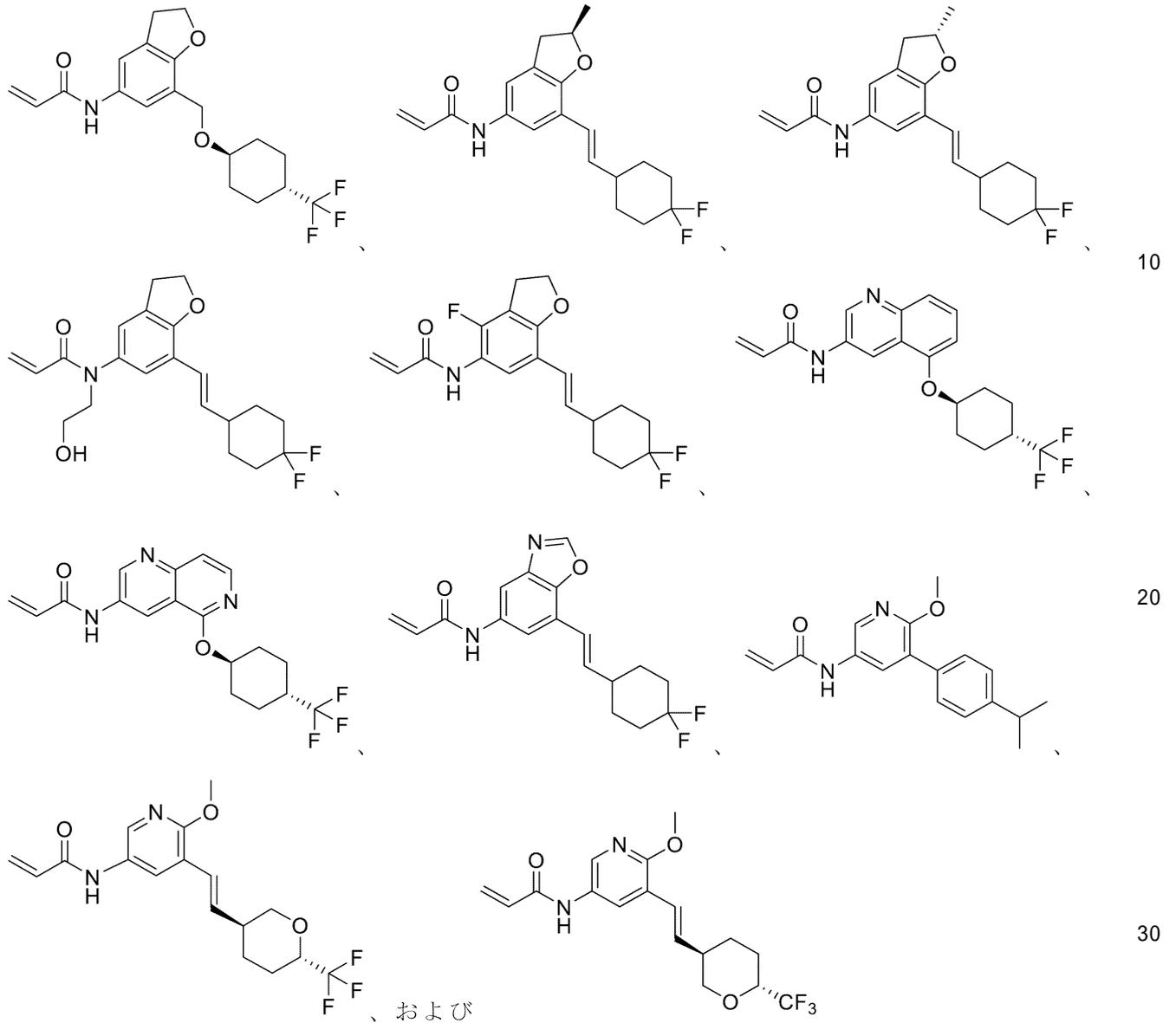


30



40

50



、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 6】

( i ) 請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩、および ( i i ) 薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物。

40

【請求項 3 7】

医学療法に使用するための、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 8】

音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びま

50

ん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血球、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血球、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血球、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺癌腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍の治療および/または予防に使用するための、請求項1～35のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項39】

哺乳動物のがんを治療するための方法であって、請求項1～35のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

20

【請求項40】

TEAD活性の調節に使用するための、請求項1～35のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項41】

TEAD活性によって媒介される疾患または状態の治療および/または予防における使用のための、請求項1～35のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項42】

疾患または状態が、音響神経腫、急性白血球、急性リンパ性白血球、急性骨髄性白血球（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血球、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血球、慢性リンパ性白血球、慢性骨髄性（顆粒球性）白血球、慢性骨髄性白血球、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血球、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血球、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血球、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、請求項41に記載の使用のための化合物。

30

40

【請求項43】

TEAD活性によって媒介される疾患または状態を予防する処置のための医薬を調製す

50

るための、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体 ( a u t o m e r ) もしくは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 4 4】

疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病 ( 単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性 )、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性 ( 顆粒球性 ) 白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常変化 ( 異形成および化生 )、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 ( ホジキンおよび非ホジキン )、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T 細胞または B 細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、N U T 正中線癌腫 ( N M C )、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍 ( 癌腫および肉腫 )、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、請求項 4 3 に記載の使用。

10

20

【請求項 4 5】

T E A D 活性を調節するための方法であって、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を T E A D と接触させることを含む、方法。

【請求項 4 6】

哺乳動物における T E A D 活性によって媒介される疾患または状態を治療するための方法であって、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

30

【請求項 4 7】

疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病 ( 単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性 )、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性 ( 顆粒球性 ) 白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常変化 ( 異形成および化生 )、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 ( ホジキンおよび非ホジキン )、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T 細胞または B 細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、N U T 正中線癌腫 ( N M C )、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍 ( 癌腫および肉腫 )、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、

40

50

滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

TEAD 活性を調節するための、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 4 9】

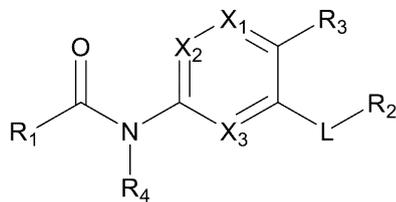
TEAD 活性によって媒介される疾患または状態の治療および/または予防のための、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 5 0】

疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T 細胞または B 細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT 正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 1】

式 (C - 1) :



(C - 1)

[ 式中、

X<sub>1</sub> は、N または C - R<sub>5</sub> であり、ここで、各 R<sub>5</sub> は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>~<sub>20</sub>アリールおよび C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>の C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、ヒドロキシルまたは N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>) で置換されていてもよいが、または

X<sub>1</sub>の R<sub>5</sub> は、R<sub>3</sub> およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクルまたは 5 員ヘテロアリールを形成し、ここで、5 員ヘテロシクルまたは 5 員ヘテロアリールは、1 つまたは複数の C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよく、

X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、N または C - R<sub>5</sub> であり、ここで、各 R<sub>5</sub> は、

10

20

30

40

50

独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>6</sub>~20アリールおよびC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよく、

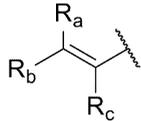
X<sub>3</sub>は、NまたはC-Hであり、

R<sub>1</sub>は、

(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、1つまたは複数の-C(O)NH<sub>2</sub>で置換されていてもよいか、または

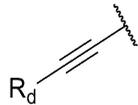
(ii) N(R<sup>e</sup>)(CN)であるか、または

(iii)



であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよいか、または

(iv)



であり、ここで、R<sub>d</sub>は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

Lは、存在しないか、または-O-、\*-CH<sub>2</sub>-O-\*\*-、\*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*、-CH=CH-および-C-C-からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールであり、ここで、

R<sub>2</sub>のC<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、O(R<sup>e</sup>)およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>は、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシまたはC<sub>2</sub>~4アルケニルであり、ここで、C<sub>2</sub>~4アルケニルはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよいか、または

R<sub>3</sub>は、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>がCHであるか、または

R<sub>3</sub>は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、C<sub>6</sub>アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよく、

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒド

10

20

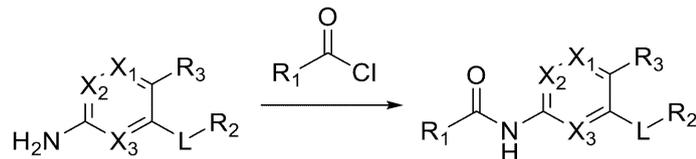
30

40

50

ロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $R^e$ および $R^f$ の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および3~20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、アミノ( $NH_2$ )基をアミド( $NHC(O)R_1$ )基に塩化アシル化合物を用いて変換すること



を含む、方法。

【請求項52】

請求項51に記載の方法によって調製される化合物。

【請求項53】

上述の発明。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2019年11月13日出願の米国仮出願第62/935,015号および2020年7月24日出願の米国仮出願第63/056,502号の優先権および利益を主張するものであり、これらは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

[0001.1]

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出された配列表を含み、その全内容は出典明示により本明細書に援用される。2020年11月11日に作成された上記ASCIIコピーは、P35805-WO\_\_SL.txtという名称であり、サイズは34,037バイトである。

【技術分野】

【0002】

開示の分野

本開示は、哺乳動物における治療および/または予防に有用な、特にがんを治療するのに有用なTEADの阻害剤として有用な化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

簡単な説明

Hippo経路は、細胞増殖および細胞死を調節するシグナル伝達経路であり、器官の大きさを決定する。経路は、哺乳動物における腫瘍抑制因子としての役割を担っていると考えられており、経路の障害はしばしば、ヒトのがんにおいて検出される。経路は、幹細胞および前駆細胞の自己複製および分化に関与しており、ならびに/または自己複製および分化を調節する可能性がある。加えて、Hippo経路は、創傷治癒および組織再生に関与する可能性がある。さらに、Hippo経路は、Wnt、Notch、Hedgehog、およびMAPK/ERK等の他のシグナル伝達経路に相互干渉し、このことは、広

10

20

30

40

50

範な種々の生物学的事象に影響を及ぼす可能性があり、Hippo経路の機能不全ががんに加えて多くのヒト疾患に関与することができたと考えられている。概説については、例えば、Halder et al., 2011, *Development* 138:9-22、Zhao et al., 2011, *Nature Cell Biology* 13:877-883; Bao et al., 2011, *J. Biochem.* 149:361-379; Zhao et al., 2010, *J. Cell Sci.* 123:4001-4006を参照されたい。

【0004】

Hippoシグナル伝達経路は、ショウジョウバエから哺乳動物まで保存されている (Vassilev et al., *Genes and Development*, 2001, 15, 1229-1241; ZengおよびHong, *Cancer Cell*, 2008, 13, 188-192)。経路のコアは、2つの転写コアクチベーター、YAP (Yes-Associated Protein) およびTAZ (PDZ結合モチーフまたはタファジンをもつ転写コアクチベーター; Zhao et al., *Cancer Res.*, 2009, 69, 1089-1098; Lei et al., *Mol. Cell Biol.*, 2008, 28, 2426-2436) のリン酸化をもたらすキナーゼのカスケード (Hippo-MST1-2はLat1-2およびNDR1-2の上流にある) からなる。

【0005】

Hippoシグナル伝達経路は、動物発生、器官サイズ制御および幹細胞制御の調節因子であるため、がん発生に関与している (Harvey et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2013, 13, 246-257; Zhao et al., *Genes Dev.*, 2010, 24, 862-874の概説)。インビトロでは、哺乳動物上皮細胞におけるYAPまたはTAZの過剰発現は、両タンパク質と転写因子のTEADファミリーとの相互作用を経て、細胞の形質転換を誘導する。YAP/TAZ転写活性の上昇は、上皮間葉転換等の発がん特性を誘導するので、乳がん細胞に幹細胞特性を与えることも示された。インビボでは、マウス肝臓において、YAPの過剰発現またはその上流調節因子MST1-2の遺伝子ノックアウトは、肝細胞癌腫の発生を惹起する。さらに、腫瘍抑制因子NF2がマウス肝臓において不活性であるとき、肝細胞癌腫の発生は、YAPの共不活性化によって完全に遮断することができる。

【0006】

Hippo腫瘍抑制因子経路の調節解除は、肺がん (NSCLC; Zhou et al., *Oncogene*, 2011, 30, 2181-2186; Wang et al., *Cancer Sci.*, 2010, 101, 1279-1285)、乳がん (Chan et al., *Cancer Res.*, 2008, 68, 2592-2598; Lamar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109, E2441-E2250; Wang et al., *Eur. J. Cancer*, 2012, 48, 1227-1234)、頭頸部がん (Gasparotto et al., *Oncotarget.*, 2011, 2, 1165-1175; Steinmann et al., *Oncol. Rep.*, 2009, 22, 1519-1526)、結腸がん (Angela et al., *Hum. Pathol.*, 2008, 39, 1582-1589; Yuen et al., *PLoS One*, 2013, 8, e54211; Avruch et al., *Cell Cycle*, 2012, 11, 1090-1096)、卵巣がん (Angela et al., *Hum. Pathol.*, 2008, 39, 1582-1589; Chad et al., *Cancer Res.*, 2010, 70, 8517-8525; Hall et al., *Cancer Res.*, 2010, 70, 8517-8525)、肝臓がん (Jie et al., *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2013, 2013, 187070; Ahn et al., *Mol. Cancer Res.*, 2013, 11, 748-758; Liu et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2

012, 16, 243 - 247)、脳がん(Orr et al., J Neuropathol. Exp. Neurol. 2011, 70, 568 - 577; Baia et al., Mol. Cancer Res., 2012, 10, 904 - 913; Striedinger et al., Neoplasia, 2008, 10, 1204 - 1212)および前立腺がん(Zhao et al., Genes Dev., 2012, 26, 54 - 68; Zhao et al., Genes Dev., 2007, 21, 2747 - 2761)、中皮腫(Fujii et al., J. Exp. Med., 2012, 209, 479 - 494; Mizuno et al., Oncogene, 2012, 31, 5117 - 5122; Sekido Y., Pathol. Int., 2011, 61, 331 - 344)、肉腫(Seidel et al., Mol. Carcinog., 2007, 46, 865 - 871)および白血病(Jimenez-Velasco et al., Leukemia, 2005, 19, 2347 - 2350)を含むがこれらに限定されない広範囲の悪性腫瘍の発症における主要な事象であると考えられている。

#### 【0007】

哺乳動物のHippo経路のコア成分のうち2つは、ショウジョウバエのWarts (Wts)に相同な核Dbf2関連(NDR)ファミリータンパク質キナーゼであるLats1およびLats2である。Lats1/2タンパク質は、ショウジョウバエのMatsに相同な足場タンパク質Mob1A/B (Mps one binder kinase activator-like 1Aおよび1B)との会合によって活性化される。Lats1/2タンパク質はまた、ショウジョウバエのHippoに相同なSTE20ファミリータンパク質キナーゼMst1およびMst2によるリン酸化によって活性化される。Lats1/2キナーゼは、ショウジョウバエのYorkieに相同な下流エフェクタYAP (Yes関連タンパク質)およびTAZ (PDZ結合モチーフを有する転写コアクチベーターWWTR1)をリン酸化する。Lats1/2によるYAPおよびTAZのリン酸化は、Hippoシグナル伝達経路内の重要な事象である。Lats1/2は複数の部位でYAPをリン酸化するが、Ser127のリン酸化はYAP阻害にとって重要である。YAPのリン酸化は、14-3-3タンパク質ファミリーのタンパク質結合モチーフを生成し、これは、14-3-3タンパク質の結合時に細胞の細胞質におけるYAPの保持および/または捕捉をもたらす。同様に、Lats1/2は複数の部位でTAZをリン酸化するが、Ser89のリン酸化はTAZ阻害にとって重要である。TAZのリン酸化は、細胞の細胞質におけるTAZの保持および/または捕捉をもたらす。さらに、YAPおよびTAZのリン酸化は、YAPまたはTAZユビキチン化によって触媒されるリン酸化依存性分解を活性化することによってこれらのタンパク質を不安定化すると考えられている。したがって、Hippo経路が「オン」である場合、YAPおよび/またはTAZはリン酸化され、不活性であり、一般的に細胞質に捕捉され、対照的に、Hippo経路が「オフ」である場合、YAPおよび/またはTAZは非リン酸化状態であり、活性であり、一般的に核内に見出される。

#### 【0008】

非リン酸化活性YAPは、細胞の核内へと移行し、ここでその主要標的転写因子は、TEADドメイン含有ファミリー(TEAD1~TEAD4、総じて「TEAD」)の4つのタンパク質である。YAPは、TEAD(またはSmad1、RUNX、ErbB4およびp73等の他の転写因子)とともに、結合組織成長因子(CTGF)、Gli2、Birc5、Birc2、線維芽細胞成長因子1(FGF1)、およびアンフィレギュリン(AREG)を含む種々の遺伝子の発現を誘導することが示されてきた。YAPと同様、非リン酸化型TAZは、細胞核内へと移動し、細胞核内において、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)、甲状腺転写因子1(TTF-1)、Pax3、TBX5、RUNX、TEAD1およびSmad2/3/4等の複数のDNA結合転写因子と相互作用する。YAP/TAZ転写因子複合体によって活性化される遺伝子のうちの多くは、細胞の生存および増殖を媒介する。それゆえ、いくつかの条件下で、YAPおよび/

または T A Z はがん遺伝子として作用し、H i p p o 経路は腫瘍抑制因子として作用する。

【 0 0 0 9 】

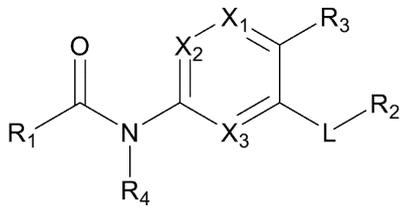
このため、T E A D の阻害を経た H i p p o カスケードの薬理的ターゲティングは、この経路の機能的変化を有するがんの治療のための大切なアプローチであろう。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

開示の概要

いくつかの態様において、以下の式 ( B - 1 )



( B - 1 )

10

またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であって、

[ 式中、

X<sub>1</sub> は、N または C - R<sub>5</sub> であり、ここで、各 R<sub>5</sub> は、独立して、H、シアノ、ハロ、C ( O ) N H<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> )、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、C<sub>6</sub> ~ 20 アリールおよび C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub> の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ヒドロキシルまたは N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) で置換されていてもよいか、または

20

X<sub>1</sub> の R<sub>5</sub> は、R<sub>3</sub> およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールを形成し、ここで、5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールは、1 つまたは複数の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルで置換されていてもよく、

X<sub>2</sub> は、N または C - R<sub>5</sub> であり、ここで、各 R<sub>5</sub> は、独立して、H、シアノ、ハロ、C ( O ) N H<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> )、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、C<sub>6</sub> ~ 20 アリールおよび C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub> の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、ヒドロキシルまたは N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) で置換されていてもよく、

30

X<sub>3</sub> は、N または C - H であり、

ただし、X<sub>3</sub> が N であり、R<sub>1</sub> が、



である場合、X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> の少なくとも一方は N であり、

R<sub>1</sub> は、

( i ) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1 つまたは複数の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルで置換されていてもよく、ここで、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルは、1 つまたは複数の - C ( O ) N H<sub>2</sub> で置換されていてもよく、

40

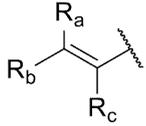
L は、存在しないか、または - O -、\* - C H<sub>2</sub> - O - \* \*、\* - O - C H<sub>2</sub> - \* \*、- C H = C H - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\* \* は R<sub>2</sub> 部分への結合点を示し、\* は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

( i i ) N ( R<sup>e</sup> ) ( C N ) であり、

L は、存在しないか、または - O -、\* - C H<sub>2</sub> - O - \* \*、\* - O - C H<sub>2</sub> - \* \*、- C H = C H - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\* \* は R<sub>2</sub> 部分への結合点を示し、\* は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

50

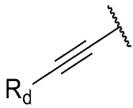
( i i i )



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 20$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ のうちの少なくとも2つはHであり、

Lは、存在しないか、または $* - CH_2 - O - **$ 、 $* - O - CH_2 - **$ 、 $- CH = CH -$ および $- C - C -$ からなる群から選択され、ここで、\*\*は $R_2$ 部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

( i v )



であり、ここで、 $R_d$ は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 20$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

Lは、 $- O -$ 、 $* - CH_2 - O - **$ 、 $* - O - CH_2 - **$ 、 $- CH = CH -$ および $- C - C -$ からなる群から選択され、ここで、\*\*は $R_2$ 部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

$R_2$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 13$ スピロシクリル、または $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールであり、ここで、

$R_2$ の $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、 $C_5 \sim 13$ スピロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $O(R^e)$ および $SF_5$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

ただし、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、Lは $- CH = CH -$ または $- C - C -$ であり、

$R_3$ は、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよいが、または、

$R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ がCHであるか、または

$R_3$ は、Lの $* - CH_2 - O - **$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

ただし、

( i )  $R_3$ が、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、

$R_1$ が、

10

20

30

40

50



であり、

$R_2$  が、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールであり、ここで、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

10

$L$  は、 $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示し、

(ii)  $R_3$  が $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、 $X_3$ が $CH$ であり、

$R_1$  が、



20

であり、

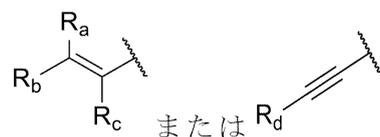
$R_2$  が、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールであり、ここで、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

$L$  は、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示し、

30

(iii)  $R_3$  は、 $L$ の $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

$R_1$  が、



である場合、

40

$R_2$  は、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールであり、ここで、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

$R_4$  は、 $H$ または $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

$R^e$  および  $R^f$  は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、 $H$ 、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3 ~ 10員ヘテロシクリル

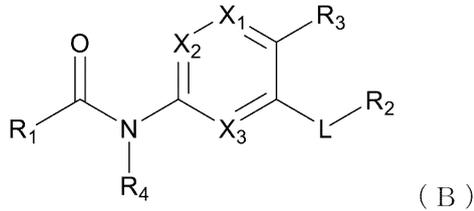
50

、 $C_6 \sim 20$ アリール、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $R^e$ および $R^f$ の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0011】

いくつかの態様において、以下の式(B)



またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であって、

[式中、

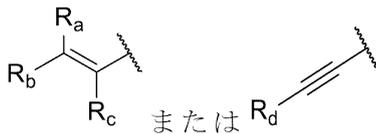
$X_1$ は、NまたはC- $R_5$ であり、ここで、各 $R_5$ は、独立して、H、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_6 \sim 20$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$ の $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよいが、または

$X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ はCHであり、

$X_2$ は、NまたはC- $R_5$ であり、ここで、各 $R_5$ は、独立して、H、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_6 \sim 20$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$ の $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、

$X_3$ は、NまたはC-Hであり、

ただし、 $X_3$ がNであり、 $R_1$ が、



である場合、 $X_1$ および $X_2$ の少なくとも一方はNであり、

$R_1$ は、

(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、

Lは、存在しないか、または $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $N(R^e)(CN)$ であり、

Lは、存在しないか、または $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への

10

20

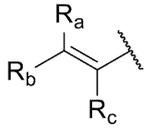
30

40

50

結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

( i i i )

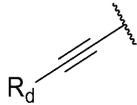


であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、 $3-10$ 員ヘテロシクリルおよび $5-20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ のうちの少なくとも2つはHであり、

10

Lは、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C=C-$ からなる群から選択され、ここで、\*\*は $R_2$ 部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

( i v )



20

であり、ここで、 $R_d$ は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、 $3-10$ 員ヘテロシクリルおよび $5-20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

Lは、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C=C-$ からなる群から選択され、ここで、\*\*は $R_2$ 部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

$R_2$ は、 $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、 $C_{5-13}$ スピロシクリル、または $5-20$ 員ヘテロアリールであり、ここで、

30

$R_2$ の $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、 $C_{5-13}$ スピロシクリルまたは $5-20$ 員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

ただし、 $R_2$ が $C_{1-12}$ アルキルであり、 $C_{1-12}$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、Lは $-CH=CH-$ または $-C=C-$ であり、

$R_3$ は、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシまたは $C_{2-4}$ アルケニルであり、 $C_{2-4}$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよいが、または、

40

$R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒に、 $5$ 員ヘテロシクリルまたは $5$ 員ヘテロアリールを形成し、ここで、 $5$ 員ヘテロシクリルまたは $5$ 員ヘテロアリールは1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ がCHであるか、または

$R_3$ は、Lの $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、 $C_6$ アリールまたは $6$ 員ヘテロアリールを形成し、

ただし、

( i )  $R_3$ が、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシまたは $C_{2-4}$ アルケニルであり、 $C_{2-4}$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、

50

R<sub>1</sub>が、



であり、

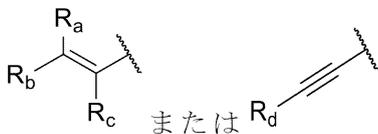
R<sub>2</sub>が、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

10

Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、- CH = CH - または - C C - であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii) R<sub>3</sub>が、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルが1つまたは複数のC<sub>1</sub>～6アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>がCHであり、および

R<sub>1</sub>が、



20

であり、

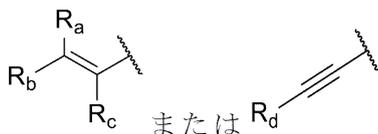
R<sub>2</sub>が、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

30

Lは、存在しないか、または\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、- CH = CH - または - C C - であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iii) R<sub>3</sub>が、Lの\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、C<sub>6</sub>アリアルまたは6員ヘテロアリアルを形成し、

R<sub>1</sub>が、



40

である場合、

R<sub>2</sub>は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒド

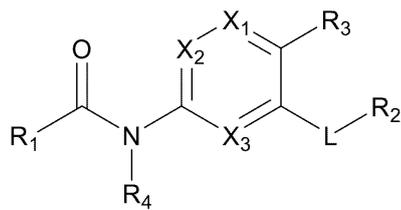
50

ロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>のC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0012】

本開示のいくつかの態様において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は、以下の式(I)：



(I)

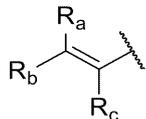
20

[式中、

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>5</sub>は、水素、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、NH(R<sup>e</sup>)、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシおよびC<sub>6</sub>~20アリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよく、

X<sub>3</sub>はNまたはCHでありただし、X<sub>3</sub>がNである場合、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>のうち少なくとも1つはNであり、

R<sub>1</sub>は

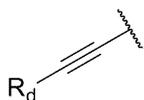


30

であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>の少なくとも2つはHであり、Lは、存在しないか、または\*-CH<sub>2</sub>-O-\*、\*-O-CH<sub>2</sub>-\*、-CH=CH-および-C=C-からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分との結合点を示し、\*は分子の残りとの結合点を示すか、または

40

R<sub>1</sub>は



であり、ここで、R<sub>d</sub>は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリル、および5~20員ヘテロアリールからなる群

50

から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、 $L$ は、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ 、および $-C-C-$ からなる群から選択され、式中、 $**$ は、 $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は、分子の残りの部分との結合点を示し、

$R_2$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールまたは $C_5 \sim 13$ スピロシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールまたは $C_5 \sim 13$ スピロシクリルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよく、

10

ここで、 $R^e$ および $R^f$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

ただし、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されていてもよい場合、 $L$ は $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、

20

$R_3$ は、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、ここで、 $C_2 \sim 4$ アルケニルは、 $NH(R^e)$ により置換されていてもよいか、または、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $5$ 員ヘテロシクリルまたは $5$ 員ヘテロアリールを形成し、ただし、 $X_3$ は $CH$ であるか、または $R_3$ は、 $L$ の $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$ アリールまたは $6$ 員ヘテロアリールを形成し、

30

ただし、

(i)  $R_3$ が、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、 $R_2$ が $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールであり、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールが独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、 $L$ は、 $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は分子の残りとの結合点を示すか、または

(ii)  $R_3$ が $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $5$ 員ヘテロシクリルまたは $5$ 員ヘテロアリールを形成し、ただし、 $X_3$ が $CH$ であり、 $R_2$ が $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールであり、ここで、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリルまたは $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、 $L$ は、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ もしくは $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ との結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分との結合点を示すか、または

40

(iii)  $R_3$ が $L$ の $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$ アリールまたは $6$ 員ヘテロアリールを形成し、 $R_2$ が $3 \sim 10$ 員

50

飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、- CH = CH - または - C - C - であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>との部分結合点を示し、\*は分子の残りとの結合点を示し、および

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよい]

のものである。

【0013】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物が提供される。

10

【0014】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が、医学的療法における使用のために提供される。

【0015】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が、がん、中皮腫、肉腫または白血病の治療または予防のために提供される。

20

【0016】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が、がん、中皮腫、肉腫または白血病の治療または予防のための医薬の製造のために提供される。

【0017】

いくつかの態様において、哺乳動物におけるがん、中皮腫、肉腫または白血病を治療するための方法であって、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0018】

いくつかの態様において、哺乳動物におけるがん、中皮腫、肉腫または白血病を治療するための方法であって、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を、第2の治療剤と組み合わせて哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

【0019】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩がTEAD活性を調節するために提供される。

40

【0020】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が、TEAD活性によって媒介される疾患または状態を治療または予防するために提供される。

【0021】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が、TEAD活性によって媒介される疾患または状態を治療または予防するための医薬を製造するための使用のために提供される。

50

## 【 0 0 2 2 】

いくつかの態様において、TEAD活性を調節するための方法であって、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩をTEADと接触させることを含む、方法が提供される。

## 【 0 0 2 3 】

いくつかの態様において、哺乳動物におけるTEAD活性によって媒介される疾患または状態を治療するための方法であって、本明細書に記載の化合物、例えば式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法が提供される。

10

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 2 4 】

詳細な説明

別段に示されない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される以下の具体的な語句は、次のように定義される。

## 【 0 0 2 5 】

「部分」という用語は、1つまたは複数の化学結合によって別の原子または分子へ結合し、それにより分子の一部を形成する原子または化学的に結合した原子の基を指す。

## 【 0 0 2 6 】

「置換された」という用語は、前記部分の水素原子のうちの少なくとも1つが他の置換基または部分によって置換されていることを指す。

20

## 【 0 0 2 7 】

「アルキル」という用語は、1~20個の炭素原子、例えば1~12個の炭素原子または1~6個の炭素原子を有する脂肪族直鎖または分枝鎖飽和炭化水素部分を指す。アルキル基は置換されていてもよい。

## 【 0 0 2 8 】

用語「シクロアルキル」は、単環式、または二環式(架橋二環式を含む)の環および環内に3~10個の炭素原子を有する飽和または部分的に不飽和の炭素環部分を意味する。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3~8つの炭素原子を含んでいてもよい(すなわち、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)。他の特定の実施態様において、シクロアルキルは、3~6つの炭素原子を含んでいてもよい(すなわち、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル)。シクロアルキル部分の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびそれらの部分不飽和(シクロアルケニル)誘導體(例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニル)が挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル部分は、スピロシクロプロピル等のスピロ環様式

30



40

で結合することができる。

## 【 0 0 2 9 】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子の1つまたは複数、同じまたは異なるハロゲン原子、例えばフルオロ原子によって置換されたアルキル基を指す。ハロアルキルの例には、モノフルオロ-、ジフルオロ-、またはトリフルオロ-メチル、-エチル、または-プロピル、例えば、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、またはトリフルオロメチルが挙げられる。ハロアルキル基は置換されていてもよい。

## 【 0 0 3 0 】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、本明細書の他

50

の箇所で定義される直鎖または分枝鎖アルキルまたは置換アルキル基を指す。アルケニル基は置換されていてもよい。

【0031】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、本明細書の他の箇所で定義される直鎖または分枝鎖アルキルまたは置換アルキル基を指す。アルキニル基は置換されていてもよい。

【0032】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、飽和しているか、または部分的に飽和しており、環中に酸素、窒素、および硫黄から選択される1つまたは複数（例えば、1、2、3または4つ）のヘテロ環員を有し、かつ残りの環原子が炭素である、4、5、6および7員の単環式複素環、または7、8、9および10員の二環式（架橋二環式を含む）複素環部分を指す。複素環の環原子に関して使用される場合、窒素または硫黄も酸化形態であってもよく、窒素は置換されていてもよい。複素環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、環原子は置換されていてもよい。このような飽和または部分的に不飽和の複素環の例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。そのような飽和または部分不飽和複素環の他の例としては、オキシラニルおよびオキセタニルが挙げられるが、これらに限定されない。複素環という用語はまた、複素環が1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル環に縮合している基、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロインドリルまたはテトラヒドロキノリニルを含む。ヘテロシクリル基は置換されていてもよい。

10

20

【0033】

用語「アリール」は、5~20個の炭素環原子の、単環式、二環式または三環式芳香環を有する環状芳香族炭化水素部分を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチルおよびベンジル等が挙げられるが、これらに限定されない。用語「アリール」にはまた、環状芳香族炭化水素部分の部分的に水素化した誘導体も含まれるが、ただし、環状芳香族炭化水素部分の少なくとも1つの環が芳香族であり、各々が置換されていてもよい。いくつかの態様において、単環式アリール環は、5または6つの炭素環原子を有し得る。アリール基は置換されていてもよい。

30

【0034】

用語「ヘテロアリール」は、N、OおよびSから選択される1、2、3または4つのヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、1~20個の環原子の芳香族複素環単環式または二環式環系を指す。ヘテロアリールの例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、またはキノキサリニルが挙げられる。ヘテロアリール基は置換されていてもよい。

40

【0035】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、フルオロまたはクロロである。

【0036】

用語「オキソ」は、=O部分を指す。

50

## 【0037】

用語「シアノ」は、-C≡N部分を指す。

## 【0038】

用語「スピロ環」および「スピロシクリル」は、両方の環が単一の原子を介して結合している、5～15個の炭素原子を含む炭素原子性二環式環系を指す。環は、サイズおよび性質が異なってもよく、またはサイズおよび性質が同一であってもよい。例としては、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、またはスピロデカンが挙げられる。スピロ環中の炭素原子の1つまたは複数は、ヘテロ原子（例えば、O、N、S、またはP）で置換されていてもよく、このような態様では、スピロ環は3から14個の炭素原子を含んでいてもよい。スピロ環基は置換されていてもよい。

10

## 【0039】

用語「環状」は、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、アリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環、またはスピロシクリル環を含むがこれらに限定されない環のメンバーである部分を指す。例えば、ヘテロアリール環が「2つ以上の環状ヘテロ原子を含む」と記載される場合、ヘテロアリール環の2つ以上の環員はヘテロ原子である。

## 【0040】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、生物学的にまたはそれ以外の点で望ましくないものではない、遊離塩基または遊離酸の生物学的な有効性および特性を保持する塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸等の無機酸、好ましくは塩酸、ならびに酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびN-アセチルシステイン等の有機酸と共に形成されることができる。加えて、塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することによって調製されることができる。無機塩基から得られる塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩ならびにこれらに類するものが含まれるが、それらに限定されない。有機塩基から得られる塩には、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびにイソプロピルアミン樹脂、トリメチルアミン樹脂、ジエチルアミン樹脂、トリエチルアミン樹脂、トリプロピルアミン樹脂、エタノールアミン樹脂、リジン樹脂、アルギニン樹脂、N-エチルピペリジン樹脂、ピペリジン樹脂、およびポリアミン樹脂等の塩基性イオン交換樹脂が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

## 【0041】

用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で化学的变化を容易に受けて、本開示の化合物を提供する化合物を指す。加えて、プロドラッグは、エクスピボ環境において化学的方法または生化学的方法によって本開示の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバー内にあるとき、本開示の化合物に緩徐に変換することができる。

## 【0042】

いくつかのプロドラッグの態様において、プロドラッグは、アミノ酸残基、または2つ以上（例えば、2、3または4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、本開示の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基にアミドまたはエステル結合を介して共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、限定されないが、通常3文字の記号で表される20の天然に存在するアミノ酸を含み、また、ホスホセリン、ホスホスレオニン、ホスホチロシン、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、ガンマ-カルボキシグルタメート、馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチル-アラニン、パラ-ベンゾイル

40

50

フェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニン、スルホンおよび *tert*-ブチルグリシンも含む。

【0043】

いくつかの他のプロドラッグの態様において、本開示の化合物の遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化することができる。さらに他のプロドラッグの態様において、遊離ヒドロキシ基を含むプロドラッグは、Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19: 115 に概略されているように、ヒドロキシ基を、リン酸エステル、ヘミスクシナート、ジメチルアミノアセタート、またはホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基等であるが、これらに限定されない基に変換することによって、プロドラッグとして誘導体化されることができる。ヒドロキシ基およびアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれ、ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルも含まれる。(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化であって、アシル基がエーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基で置換されていてもよいアルキルエステルであり得るか、またはアシル基が上記のアミノ酸エステルである場合も、包含される。この種のプロドラッグについては、J. Med. Chem., (1996), 39: 10 に記載されている。より具体的な例としては、アルコール基の水素原子の、(C<sub>1-6</sub>)アルカノイルオキシメチル、1-(C<sub>1-6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(C<sub>1-6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル、(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、(C<sub>1-6</sub>)アルカノイル、アルファ-アミノ(C<sub>1-4</sub>)アルカノイル、アリールアシル、およびアルファ-アミノアシルまたはアルファ-アミノアシル-アルファ-アミノアシル等の基による置換が挙げられ、ここで、アルファ-アミノアシル基は、独立に、天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1-6</sub>)アルキル)<sub>2</sub> またはグリコシル(炭水化物のヘミアセタール型からのヒドロキシ基の除去から生じる基)から選択される。

【0044】

プロドラッグ誘導体の追加の例については、例えば、それぞれが参照により本明細書に明示的に援用される、a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396 K. Widder, et al 編 (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard 編, Chapter 5 「Design and Application of Prodrugs」、H. Bundgaard p. 113-191 (1991)、c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992)、d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 (1988) および e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984) を参照のこと。

【0045】

加えて、本開示は、本開示の化合物の代謝産物を提供する。本明細書で使用される「代謝産物」とは、特定の化合物またはその塩の体内で代謝を介して生成される産物を指す。かかる産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、および酵素的切断等から生じ得る。

【0046】

代謝産物は、典型的には、本開示の化合物の放射性標識(例えば<sup>14</sup>Cまたは<sup>3</sup>H)同

位体を調製すること、それを検出可能な用量（例えば約0.5 mg/kg超）でラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト等の動物に非経口的に投与すること、代謝が起こるのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）を取ること、およびその変換産物を尿、血液または他の生物学的試料から単離することによって同定される。このような産物は、標識されているため容易に単離される（他のものは、代謝産物中に残存しているエピトープに結合することができる抗体の使用により単離される）。代謝産物の構造は、従来の方法、例えばMS、LC/MSまたはNMR分析により決定される。一般的に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物は、それがインビボでは別途認められない限り、本開示の化合物の治療投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

10

**【0047】**

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態、および水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含されることが意図される。本開示のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在することができる。概して、全ての物理的形態は、本開示によって企図される用途について等価であり、本開示の範囲内にあることが意図される。

**【0048】**

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは配列、または空間内におけるその原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称される。空間内の原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。ジアステレオマーとは、鏡像異性体ではない、1つまたは複数のキラル中心において逆の立体配置を有する立体異性体である。互いの重ね合わせることのできない鏡像である1つまたは複数の不斉中心を持つ立体異性体を「エナンチオマー」という。化合物が不斉中心を持つ場合、例えば、炭素原子が4つの異なる基に結合している場合、一对のエナンチオマーが可能である。鏡像異性体は、その非対称中心（複数可）の絶対配置によって特徴付けることができ、そして、Cahn、Ingold、およびPrelogのR-およびS-配列ルールによって、または分子が偏光面を回転させる方式によって説明され、そして、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体）と表される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとしても、その混合物としても存在し得る。等比率のエナンチオマーを含む混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。特定の態様において、化合物は、単一のジアステレオマーまたはエナンチオマーで少なくとも約90重量%濃縮されている。他の態様において、化合物は、単一のジアステレオマーまたはエナンチオマーで少なくとも約95重量%、98重量%または99重量%濃縮されている。

20

30

**【0049】**

本開示の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、および個々の異性体（例えば分離された光学異性体）は全て、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

**【0050】**

本開示の化合物はまた、異なる互変異性形態で存在してもよく、そのような形態は全て本開示の範囲内に含まれる。用語「互変異性体」または「互変異性形態」とは、低エネルギーバリアにより相互転換可能な、異なるエネルギーを持つ構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化等、プロトンの転位による相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

40

**【0051】**

別段に示されない限り、用語「式の化合物（a compound of the formula）」または「式の化合物（a compound of formula）」または「式の化合物（compounds of the formula）」または「式の化合物（compounds of formula）」という用語は、式によって定義されるような化合物の属から選択される任意の化合物を指す。いくつかの実施形態

50

または態様において、この用語は、任意のこのような化合物の薬学的に許容され得る塩またはエステル、このような化合物の立体異性体または互変異性体も含む。

【0052】

「治療有効量」の化合物という用語は、疾患の症状を予防し、緩和もしくは寛解するために、治療中の対象の生存を長期化するために有効である化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当技術分野における技術の範囲内である。本開示による化合物の治療有効量または治療有効薬用量は、広範な限界値内で変動することができ、当技術分野で公知の様式で決定することができる。このような用量は、投与中の具体的な化合物、投与経路、治療中の容態、および治療中の患者を含む各特定の症例において、個々の必要条件に対して調整される。概して、体重およそ70kgの成人への経口投与または非経口投与の場合において、約0.1mg～約5,000mg、1mg～約1,000mg、または1mg～100mgの1日用量が適切であるかもしれないが、下限値および上限値は、示されるときに超過していてもよい。1日用量は、単回用量として、または分割用量で、または非経口投与のために投与することができ、持続注入として投与してもよい。

10

【0053】

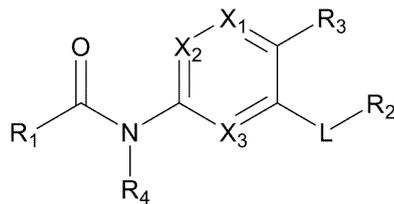
用語「薬学的に許容され得る担体」は、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌薬および抗真菌薬、等張剤および吸収遅延剤、ならびに医薬の投与と適合性のある他の材料および化合物を含む、医薬の投与と適合性のある任意の全ての物質を含むことが意図される。いずれかの従来の媒体または剤が本開示の化合物と不適合である限りは例外として、本開示の組成物におけるその使用は考慮されている。補助的な活性のある化合物はまた、該組成物中に組み込むことができる。

20

化合物

【0054】

本開示のいくつかの態様において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は、以下の式(B-1)：



(B-1)

30

またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であって、

[式中、

X<sub>1</sub>は、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>~<sub>20</sub>アリーールおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよいが、または

X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリーールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリーールは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>はCHであり、

40

X<sub>2</sub>は、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>~<sub>20</sub>アリーールおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよく、

X<sub>3</sub>は、NまたはC-Hであり、

ただし、X<sub>3</sub>がNであり、R<sub>1</sub>が、

50



である場合、 $X_1$ および $X_2$ の少なくとも一方はNであり、

$R_1$ は、

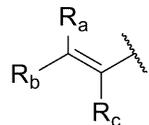
(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよく、

Lは、存在しないか、または $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $N(R^e)(CN)$ であり、および

Lは、存在しないか、または $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

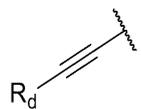
(iii)



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、 $3-10$ 員ヘテロシクリルおよび $5-20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ のうちの少なくとも2つはHであり、

Lは、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iv)



であり、ここで、 $R_d$ は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、 $3-10$ 員ヘテロシクリルおよび $5-20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

および  
Lは、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示し、

$R_2$ は、 $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、 $C_{5-13}$ スピロシクリル、または $5-20$ 員ヘテロアリールであり、ここで、

$R_2$ の $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、 $C_{5-13}$ スピロシクリルまたは $5-20$ 員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロア

ルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ 、 $\text{O}(\text{R}^e)$  および  $\text{SF}_5$  からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

ただし、 $\text{R}_2$  が  $\text{C}_{1-12}$  アルキルであり、 $\text{C}_{1-12}$  アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$  および  $\text{O}(\text{R}^e)$  からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、 $\text{L}$  は  $-\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{C}-\text{C}-$  であり、

$\text{R}_3$  は、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシまたは  $\text{C}_{2-4}$  アルケニルであり、 $\text{C}_{2-4}$  アルケニルが  $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$  で置換されていてもよいが、または、

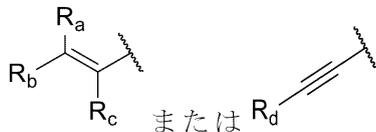
$\text{R}_3$  は、 $\text{X}_1$  の  $\text{R}_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数の  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $\text{X}_3$  が  $\text{CH}$  であるか、または

$\text{R}_3$  は、 $\text{L}$  の  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $\text{C}_6$  アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

ただし、

(i)  $\text{R}_3$  が、シアノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシまたは  $\text{C}_{2-4}$  アルケニルであり、 $\text{C}_{2-4}$  アルケニルが  $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$  で置換されていてもよく、

$\text{R}_1$  が、



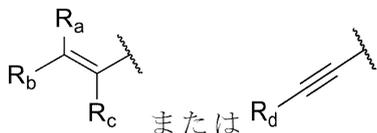
であり、

$\text{R}_2$  が、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールであり、ここで、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$  および  $\text{O}(\text{R}^e)$  からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

$\text{L}$  は、 $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{C}-\text{C}-$  であり、ここで、\*\* は  $\text{R}_2$  部分への結合点を示し、\* は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $\text{R}_3$  が  $\text{X}_1$  の  $\text{R}_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ただし、 $\text{X}_3$  が  $\text{CH}$  であり、

$\text{R}_1$  が、



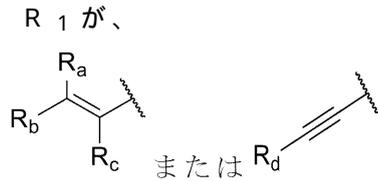
であり、

$\text{R}_2$  が、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールであり、ここで、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$  および  $\text{O}(\text{R}^e)$  からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

$\text{L}$  は、存在しないか、または  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{C}-\text{C}-$  であり、ここで、\*\* は  $\text{R}_2$  部分への結合点を示し、\* は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iii)  $\text{R}_3$  が、 $\text{L}$  の  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $\text{C}_6$  アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

40



である場合、

R<sub>2</sub>は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

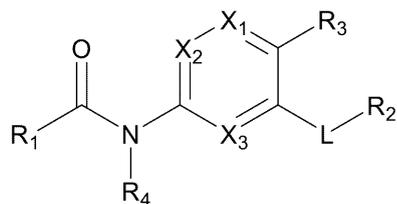
R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルキル-C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～20アリアル、および3～20員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>のC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルキル-C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～20アリアル、および3～20員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0055】

本開示のいくつかの態様において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は、以下の式(B)：



またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であって、

[式中、

X<sub>1</sub>は、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>6</sub>～20アリアルおよびC<sub>1</sub>～6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよいか、または

X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>～6アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>はCHであり、

X<sub>2</sub>は、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>6</sub>～20アリアルおよびC<sub>1</sub>～6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

$X_3$  は、N または C - H であり、  
ただし、 $X_3$  が N であり、 $R_1$  が、



である場合、 $X_1$  および  $X_2$  の少なくとも一方は N であり、

$R_1$  は、

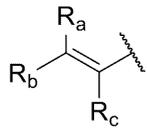
(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、

L は、存在しないか、または  $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $N(R^e)(CN)$  であり、および

L は、存在しないか、または  $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

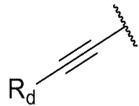
(iii)



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-20}$  アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリルおよび 5 ~ 20 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$  アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  のうちの少なくとも2つは H であり、

L は、存在しないか、または  $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iv)



であり、ここで、 $R_d$  は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-20}$  アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリルおよび 5 ~ 20 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$  アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

および  
L は、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示し、

$R_2$  は、 $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、 $C_{5-13}$  スピロシクリル、または 5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、ここで、

$R_2$  の  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、 $C_{5-13}$  スピロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリールは、

独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基でされていてもよく、

ただし、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、 $L$ は $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、

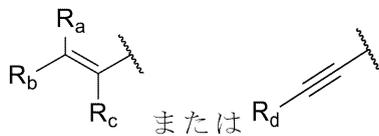
$R_3$ は、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよいが、または、

$R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ が $CH$ であるか、または

$R_3$ は、 $L$ の $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

ただし、

(i)  $R_3$ が、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、および  $R_1$ が、



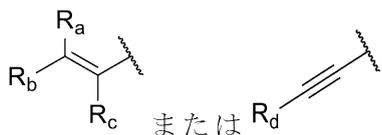
であり、

$R_2$ が、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

$L$ は、 $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ が $CH$ であり、および

$R_1$ が、



であり、および

$R_2$ が、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい場合、

$L$ は、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を

示すか、または

( i i i )  $R_3$  が、Lの\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、および  
R<sub>1</sub>が、



である場合、

R<sub>2</sub>は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルキル - C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～20アリール、および3～20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>のC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルキル - C<sub>3</sub>～10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～20アリール、および3～20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]。

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0056】

実施形態において、X<sub>1</sub>はNまたはC - R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>5</sub>は、H、C<sub>3</sub>～10シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>～6アルキルからなる群から選択されるか、またはX<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>～6アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>はCHである。

【0057】

実施形態において、X<sub>2</sub>は、NまたはC - R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>6</sub>～20アリールおよびC<sub>1</sub>～6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>～6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0058】

実施形態において、X<sub>3</sub>はNまたはC - Hであるが、ただし、X<sub>3</sub>がNであり、R<sub>1</sub>が



である場合、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>の少なくとも1つはNである。

【0059】

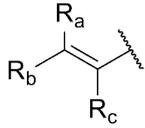
実施形態において、R<sub>1</sub>は、

( i ) 1つまたは複数のC<sub>1</sub>～6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり

、および L は、存在しないか、または

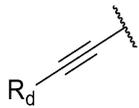
( i i ) N ( R<sup>e</sup> ) ( C N ) であり、L は、存在しないか、または

( i i i )



であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> および R<sub>c</sub> はそれぞれ独立して、H、シアノ、C<sub>6</sub>~20 アリール、およびヒドロキシルで置換されていてもよい C<sub>1</sub>~6 アルキルからなる群から選択され、および、L は、存在しないか、または - CH = CH - および \* - CH<sub>2</sub> - O - \* からなる群から選択され、ここで、\* \* は R<sub>2</sub> 部分との結合点を示し、\* は分子の残りとの結合点を示すか、または

( i v )



であり、ここで、R<sub>d</sub> は H であり、L は - CH = CH - である。

【 0 0 6 0 】

実施形態において、R<sub>2</sub> は、C<sub>1</sub>~12 アルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、C<sub>6</sub>~20 アリールおよび C<sub>5</sub>~13 スピロシクリルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~12 アルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、C<sub>6</sub>~20 アリールおよび C<sub>5</sub>~13 スピロシクリルは、独立して、ハロ、C<sub>1</sub>~6 アルキルおよび C<sub>1</sub>~6 ハロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、ただし、R<sub>2</sub> が C<sub>1</sub>~12 アルキルである場合、L は、- CH = CH - または - C - C - である。

【 0 0 6 1 】

実施形態において、R<sub>3</sub> は、シアノ、または C<sub>1</sub>~4 アルコキシであるか、または、R<sub>3</sub> は、X<sub>1</sub> の R<sub>5</sub> およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールを形成し、ここで、5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリールは 1 つまたは複数の C<sub>1</sub>~6 アルキルによって置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub> は CH であるか、または R<sub>3</sub> は、L の \* - CH<sub>2</sub> - O - \* の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub> アリールまたは 6 員ヘテロアリールを形成する。

【 0 0 6 2 】

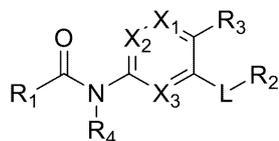
実施形態において、R<sub>4</sub> は、H である。

【 0 0 6 3 】

実施形態では、R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> は、互いに独立して、かつそれぞれの出現に独立に、H および C<sub>1</sub>~6 アルキルからなる群から選択される。

【 0 0 6 4 】

本開示のいくつかの態様において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は、以下の式 ( I ) :



( I )

[ 式中、

X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は、それぞれ独立して、N または C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> は、水

10

20

30

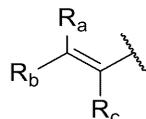
40

50

素、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $NH(R^e)$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよび $C_6 \sim 20$ アリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよく、

$X_3$ はNまたはCHでありただし、 $X_3$ がNである場合、 $X_1$ および $X_2$ のうち少なくとも1つはNであり、

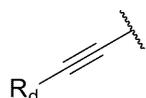
$R_1$ は



10

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 20$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルはヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ の少なくとも2つはHであり、Lは、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は分子の残りとの結合点を示すか、または

$R_1$ は



20

であり、ここで、 $R_d$ は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 20$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、および $5 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、Lは、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ 、および $-C-C-$ からなる群から選択され、式中、 $**$ は、 $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は、分子の残りの部分との結合点を示し、

30

$R_2$ は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールまたは $C_5 \sim 13$ スピロシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールまたは $C_5 \sim 13$ スピロシクリルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、 $R^e$ および $R^f$ は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

40

ただし、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されていてもよい場合、Lは $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、

50

R<sub>3</sub>は、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシまたはC<sub>2</sub>~4アルケニルであり、ここで、C<sub>2</sub>~4アルケニルは、NH(R<sup>e</sup>)により置換されているか、または、R<sub>3</sub>は、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、ただし、X<sub>3</sub>はCHであるか、またはR<sub>3</sub>は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>アリアルまたは6員ヘテロアリアルを形成し、

ただし、

(i) R<sub>3</sub>が、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシまたはC<sub>2</sub>~4アルケニルであり、C<sub>2</sub>~4アルケニルがN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されているか、R<sub>2</sub>が3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリアルであり、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリアルは独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されているか、Lは、\*-CH<sub>2</sub>-O-\*、-CH=CH-または-C-C-であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分との結合点を示し、\*は分子の残りとの結合点を示すか、または

(ii) R<sub>3</sub>がX<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、ただし、X<sub>3</sub>がCHであり、R<sub>2</sub>が3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリアルであり、ここで、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されているか、Lは、存在しないか、または\*-CH<sub>2</sub>-O-\*、-CH=CH-もしくは-C-C-であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>との結合点を示し、\*は分子の残りの部分との結合点を示すか、または

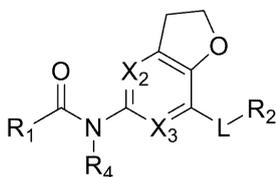
(iii) R<sub>3</sub>がLの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>アリアルまたは6員ヘテロアリアルを形成し、R<sub>2</sub>が3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリアルであり、ここで、3~10員飽和ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されているか、Lは、\*-CH<sub>2</sub>-O-\*、-CH=CH-または-C-C-であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>との部分結合点を示し、\*は分子の残りとの結合点を示し、および

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されているか、

のものである。

【0065】

特定の実施形態において、R<sub>3</sub>が、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成する、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中に提供される。R<sub>3</sub>とX<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>とを結合することによって形成されるヘテロシクリルまたはヘテロアリアル「5員」サイズ表記は、R<sub>3</sub>とX<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>とを結合することによって形成される単環式部分のサイズを指すことは理解されるべきである。さらに、R<sub>3</sub>とX<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>とが結合することによって形成される5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、結果として生じる5員単環式環部分の化学名によって称され得る。例えば、式(B-1)、(B)または(I)の化合物の構造が



10

20

30

40

50

であるように、 $R_3$ が $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成する場合、環形成は以下のように記載され得る：「 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、テトラヒドロフランルを形成する」。

【0066】

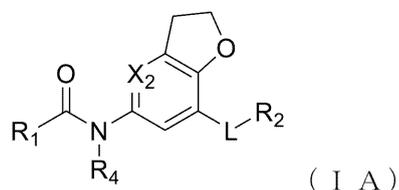
特定の実施形態において、 $R_3$ が、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$ がCHである、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中に提供される。いくつかの実施態様において、5員シクロシクリルは、非置換である。特定の実施形態において、5員ヘテロシクリルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。いくつかの実施形態において、5員ヘテロシクリルは、1つまたは複数のメチルで置換されている。いくつかの実施形態において、5員ヘテロシクリルは、1、2、3または4つの環状ヘテロ原子を含み、ここで、ヘテロ原子は、それぞれ独立して、硫黄、酸素および窒素からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、5員ヘテロシクリルは、1つまたは2つの環状ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態において、5員ヘテロシクリルは、1つの環状原子を含む。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ が $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、それにより、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物が式(IA)：

20



の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中で提供される。

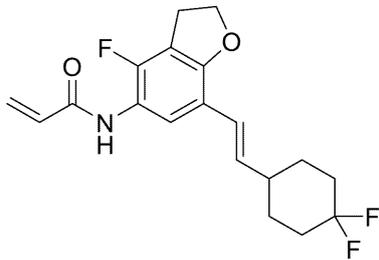
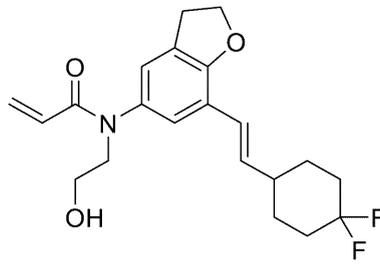
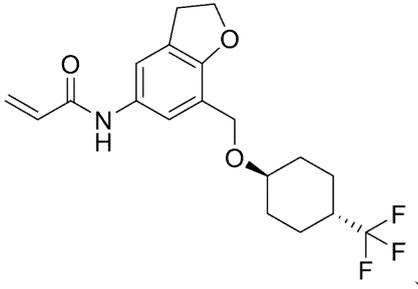
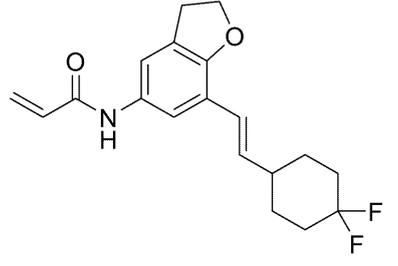
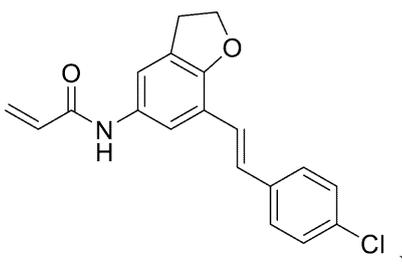
30

【0068】

いくつかの実施形態において、式(IA)の化合物は、

40

50



10

20

および

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

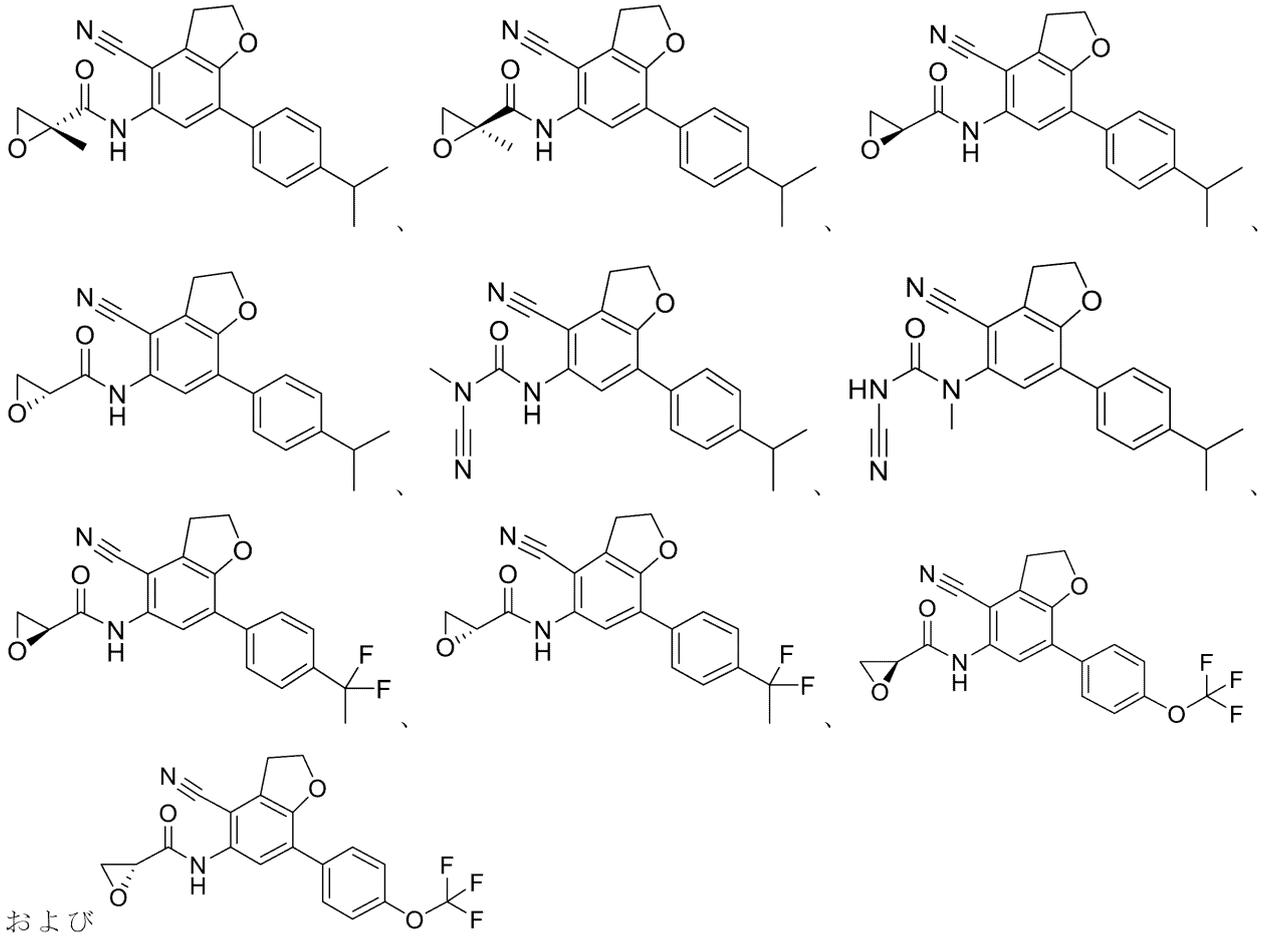
【0069】

他の実施形態では、式(I A)の化合物は、

30

40

50



10

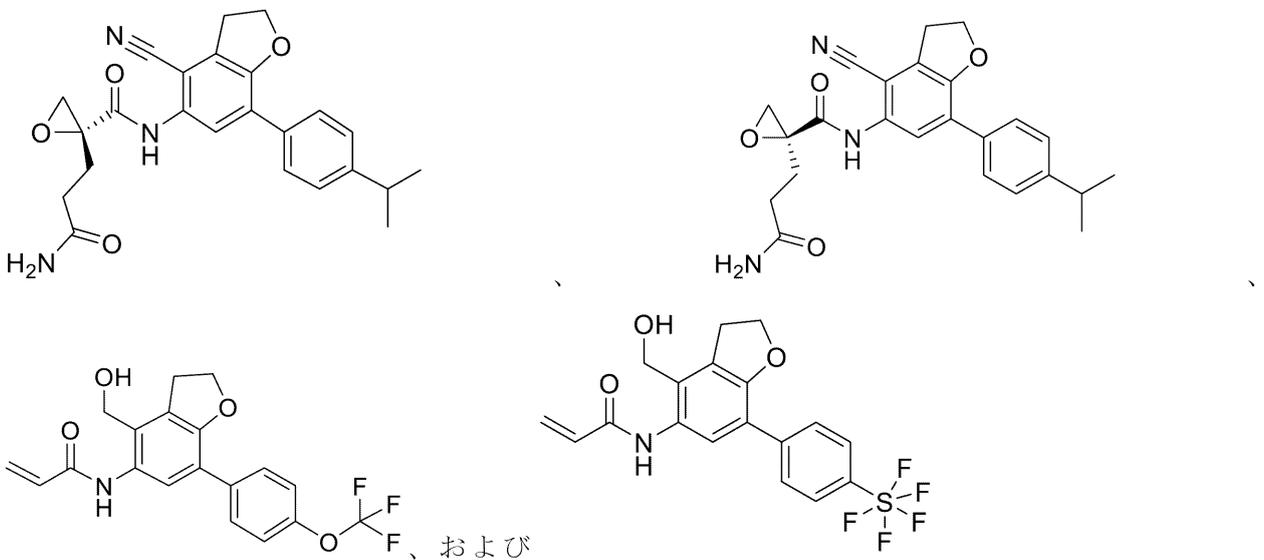
20

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0070】

30

いくつかの実施形態において、式(I A)の化合物は、



40

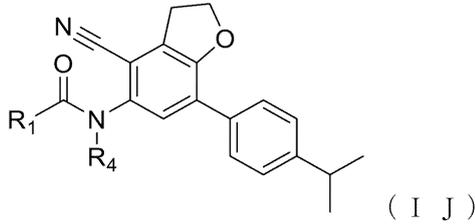
からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

50

## 【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $X_2$ がC-R<sub>5</sub>である式(I A)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中で提供される。特定の実施形態において、 $X_2$ のR<sub>5</sub>は、シアノである。いくつかの実施形態において、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_2$ のR<sub>5</sub>はシアノであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>はC<sub>6</sub>~20アリールであり、ここで、C<sub>6</sub>~20アリールは、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、R<sub>2</sub>のC<sub>6</sub>~20アリールは、1つまたは2つのC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい。のいくつかの実施形態において、C<sub>1</sub>~6アルキルはイソプロピルである。特定の実施形態において、式(I A)の化合物は、式(I J)：

10

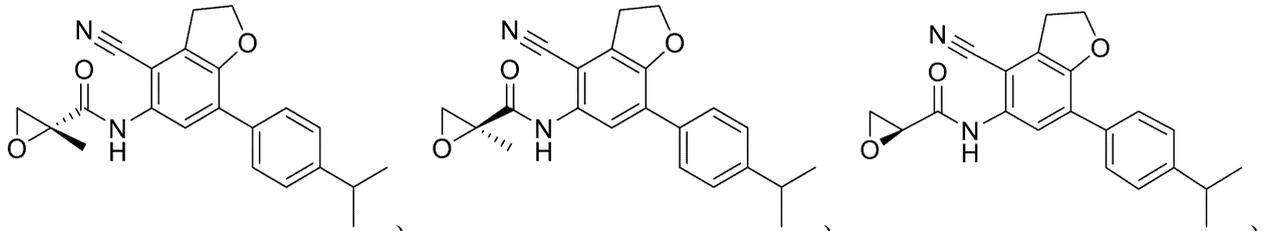


の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

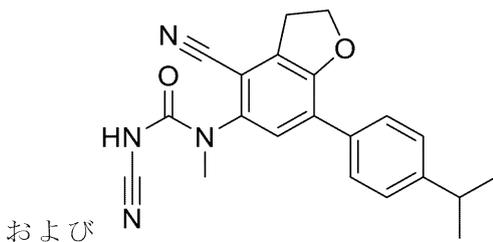
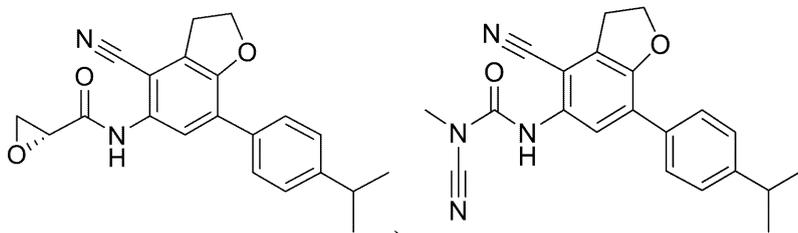
20

## 【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態において、式(I J)の化合物は、



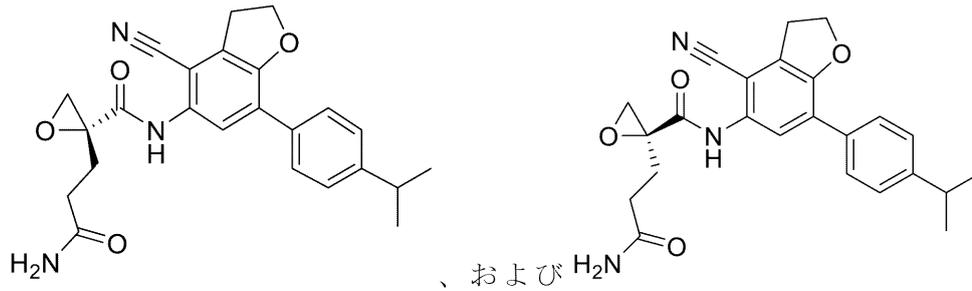
30



40

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。いくつかの実施形態において、式(I J)の化合物は、

50



10

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

## 【0073】

いくつかの実施形態において、 $R_1$ がオキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルが1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい式(IJ)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中で提供される。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は、オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキセタニルであり、ここで、オキセタニルは1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は、オキセタニルであり、ここで、オキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキシラニルであり、オキシラニルは非置換である。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキシラニルであり、ここで、オキシラニルは1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキシラニルであり、ここで、オキシラニルは1つまたは複数のメチルで置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は、オキセタニルであり、ここで、オキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキセタニルであり、ここで、オキセタニルは $-CH_2-CH_2-C(O)NH_2$ で置換されていてもよい。

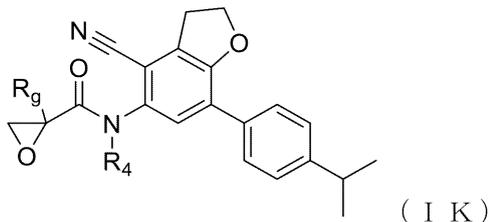
20

30

## 【0074】

いくつかの実施形態において、 $R_1$ がオキシラニルであり、オキシラニルが1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、 $C_{1-6}$ アルキルが、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ により置換されていてもよい、式(IJ)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中で提供される。特定の実施形態において、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルはイソプロピルである。特定の実施形態において、式(B)、(IA)または(IJ)の化合物は、式(IK)：

40



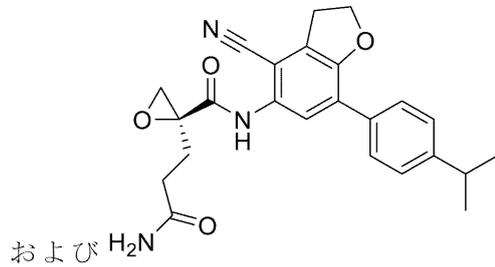
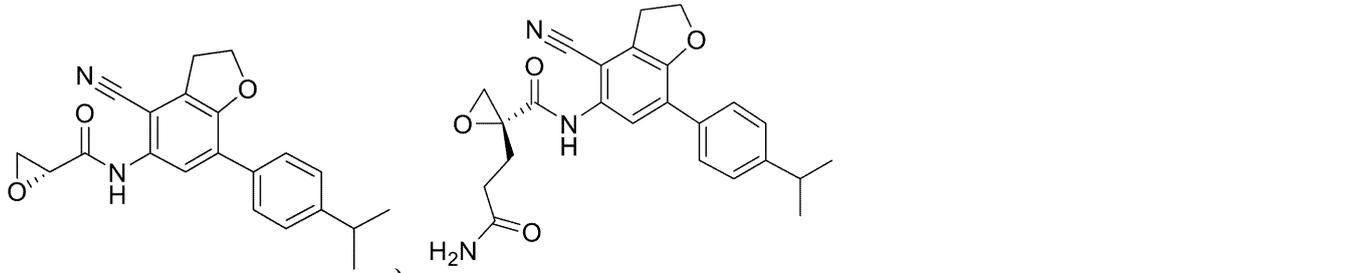
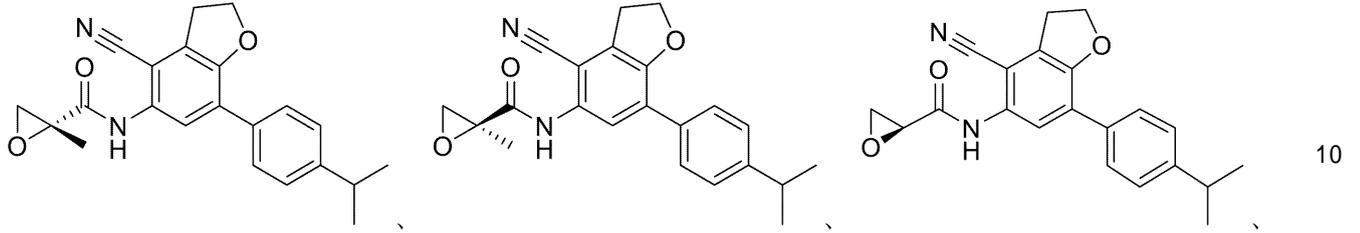
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であり、ここで、 $R_g$ はHまたは $C_{1-6}$ アルキルであり、 $C_{1-6}$ アルキルは1つまたは複数の

50

- C(O)NH<sub>2</sub>で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、R<sub>g</sub>は、Hである。他の実施形態では、R<sub>g</sub>はメチルである。他の実施形態において、R<sub>g</sub>は、-CH<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>である。

【0075】

いくつかの実施形態において、式(IK)の化合物は、



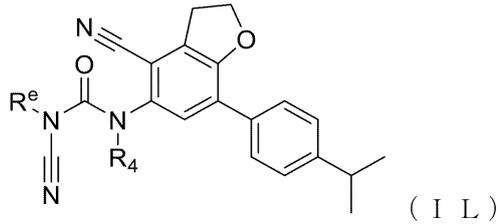
からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0076】

いくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>がN(R<sup>e</sup>)(CN)であり、R<sup>e</sup>がH、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、R<sup>e</sup>のC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールがそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく式(IJ)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中に提供される。

【0077】

特定の実施形態において、式(IJ)の化合物が式(IL)：

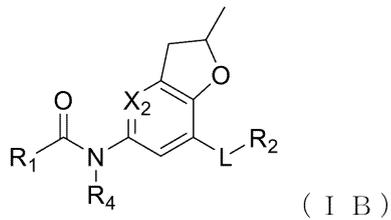


の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、式 ( I J ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中で提供される。特定の実施形態において、 $R^e$  は、H である。他の実施形態において、 $R^e$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^1$  は、メチルである。

10

## 【 0 0 7 8 】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物が、式 ( I B )



20

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であるようになる。

## 【 0 0 7 9 】

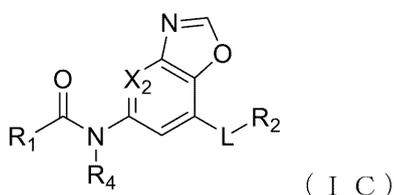
いくつかの実施形態において、 $R_3$  が、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロアリアルを形成し、ただし、 $X_3$  が CH である、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中に提供される。いくつかの実施形態において、5員ヘテロアリアルは非置換である。特定の実施形態では、5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されている。いくつかの実施形態において、5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のメチルで置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_3$  は、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロアリアルを形成し、ただし、 $X_3$  は CH であり、5員ヘテロアリアルは 1、2、3 または 4 つの環状ヘテロ原子を含み、ヘテロ原子がそれぞれ独立して、酸素および窒素からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、5員ヘテロアリアルは、1つまたは2つの環状ヘテロ原子を有する。

30

## 【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態において、 $R_3$  は、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロアリアルを形成し、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物が、式 ( I C )

40

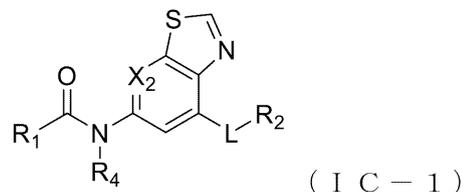


50

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であるようになっている。

【0081】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロアリールを形成し、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物が、式(IC-1)



10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であるようになっている。

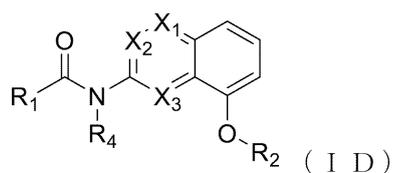
【0082】

いくつかの実施形態では、 $R_3$ が、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>アリールまたは6員ヘテロアリールを形成する、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

20

【0083】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>アリールを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、C<sub>6</sub>アリールを形成し、式(B-1)、式(B)または式(I)の化合物が式(ID)



30

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であるようになっている。

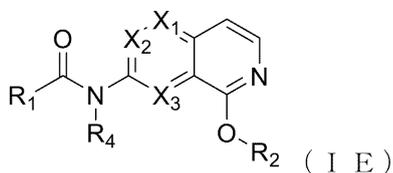
【0084】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、6員ヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態において、6員ヘテロアリールは、1、2、3または4つの環状ヘテロ原子を含み、ここで、ヘテロ原子は、それぞれ独立して、酸素および窒素からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、6員ヘテロアリールは、1つの環状ヘテロ原子を含む。

40

【0085】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、6員ヘテロアリールを形成し、式(B-1)、式(B)または式(I)の化合物が式(IE)



50

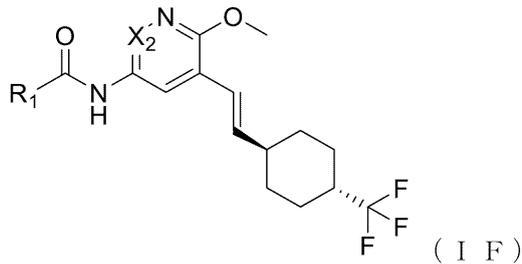
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩であるようになってい

【0086】

いくつかの実施形態では、 $R_4$ がHである、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、本明細書中で提供される。他の実施形態において、 $R_4$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $C_{1-6}$ アルキルはヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0087】

いくつかの実施形態において、 $X_3$ がCHであり、Lが $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ が、 $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{3-10}$ シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、 $R_3$ が $C_{1-4}$ アルコキシであり、 $R_4$ がHである、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中で提供される。特定の実施形態において、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は、式(IF)



の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0088】

特定の実施形態において、式(IF)の化合物は、

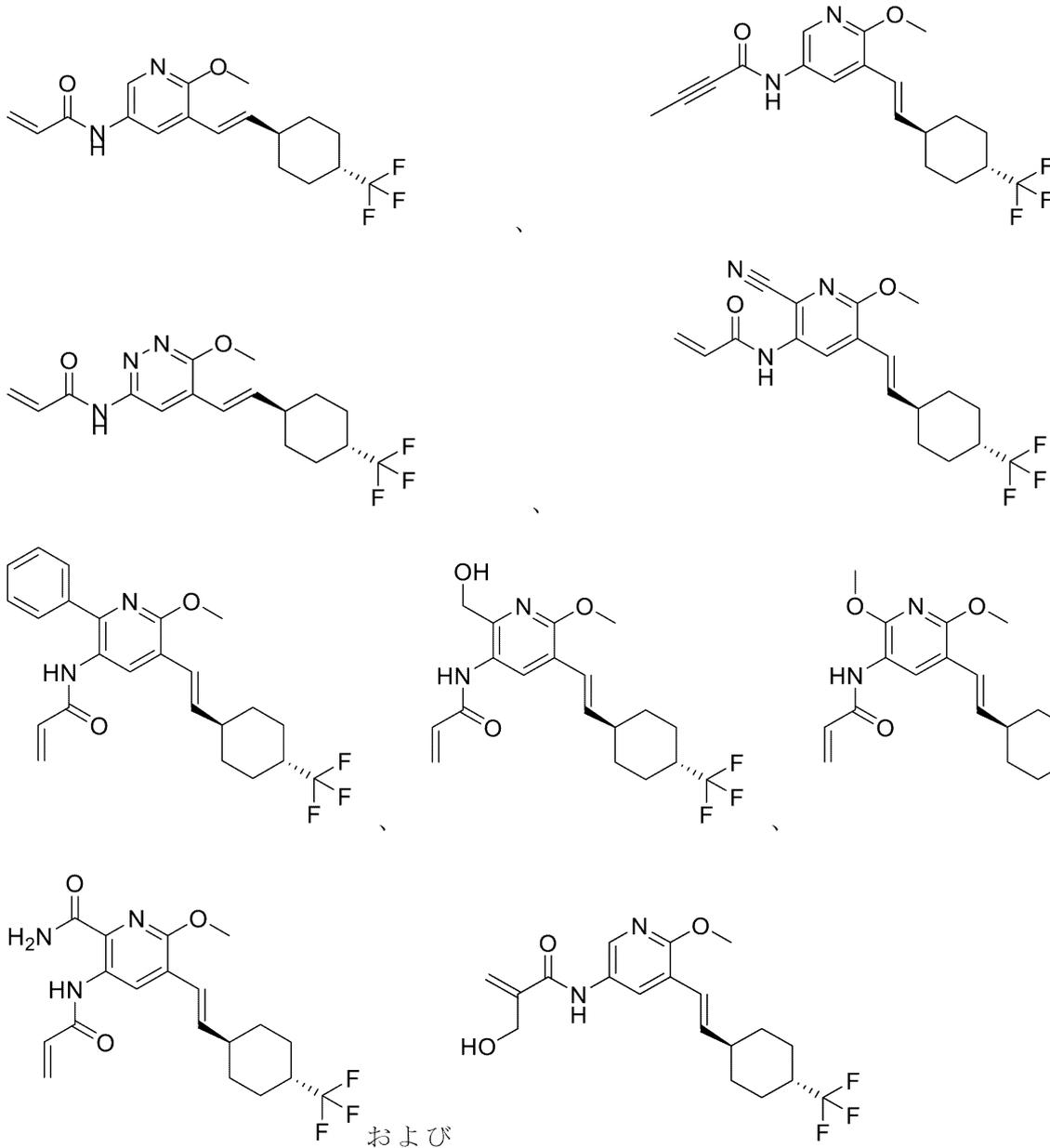
10

20

30

40

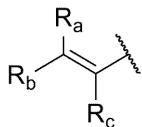
50



からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0089】

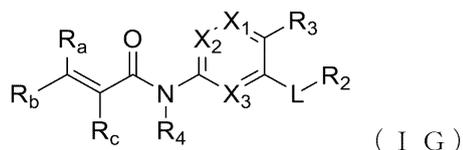
本開示のいくつかの態様において、 $R_1$ が



である、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中に提供される。いくつかの実施形態において、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物が、式(IG)：

40

50



の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【 0 0 9 0 】

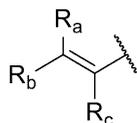
実施形態において、 $R_a$ 、 $R_b$ 、および $R_c$ がそれぞれHである、式 ( I G ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $R_a$ および $R_b$ の一方がHであり、 $R_a$ および $R_b$ の他方がシアノであり、 $R_c$ がHである、式 ( I G ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_a$ はHであり、 $R_b$ はシアノであり、 $R_c$ はHである。他の実施形態において、 $R_a$ がHであり、 $R_b$ がHであり、 $R_c$ が $C_6 \sim 20$ アリールである、式 ( I G ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_a$ がHであり、 $R_b$ がHであり、 $R_c$ が $C_6$ アリールである、式 ( I G ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態では、 $R_a$ がHであり、 $R_b$ がHであり、 $R_c$ が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルがヒドロキシルでさらに置換されている、式 ( I G ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

10

20

【 0 0 9 1 】

本開示のいくつかの態様では、 $R_1$ が



30

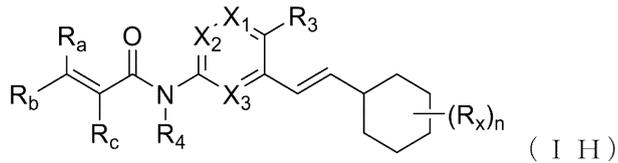
であり、 $R_2$ が $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル -  $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3 ~ 10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および3 ~ 20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル -  $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3 ~ 10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールおよび3 ~ 20員ヘテロアリールはそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

40

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態において、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物が、式 ( I H ) :

50



の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、式 ( B - 1 )、式 ( B ) もしくは式 ( I ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態において、 $n$  が 0、1、2、3、または 4 であり、各  $R_x$  が、存在する場合、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、および  $O(R^e)$  からなる群から選択され、各  $R^e$  および  $R^f$  が、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $3-10$  員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、および  $3-20$  員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $3-10$  員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、および  $3-20$  員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式 ( I H ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、 $n$  が 0、1 または 2 であり、各  $R_x$  が、存在する場合、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、および  $O(R^e)$  からなる群から選択され、各  $R^e$  および  $R^f$  が、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $3-10$  員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、および  $3-20$  員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $3-10$  員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、および  $3-20$  員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式 ( I H ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【 0 0 9 5 】

実施形態において、 $R_1$  の  $R_a$ 、 $R_b$ 、および  $R_c$  がそれぞれ  $H$  であり、 $n$  が 1 であり、 $R_x$  が  $C_{1-6}$  ハロアルキルである、式 ( I H ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_x$  の  $C_{1-6}$  ハロアルキルは  $CF_3$  である。いくつかの実施形態において、 $R_1$  の  $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  はそれぞれ  $H$  であり、 $n$  は 2 であり、両方の  $R_x$  はハロである。特定の実施形態において、両方の  $R_x$  は、 $F$  である。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、 $X_1$  が  $N$  であり、 $X_2$  が  $N$  であり、 $X_3$  が  $CH$  である、式 ( B - 1 )、( B )、( I )、( I A )、( I B )、( I C )、( I C - 1 )、( I D )、( I E )、( I F )、( I G )、( I H )、( I J )、( I K ) もしくは ( I L ) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  が  $C-R_5$  であり、 $R_5$  が  $H$  であり、 $X_2$  が  $N$  であり、

$X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態では、 $X_1$  が C - R<sub>5</sub> であり、R<sub>5</sub> が C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、 $X_2$  が N であり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。さらに他の実施形態において、 $X_1$  が C - R<sub>5</sub> であり、R<sub>5</sub> が C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであり、 $X_2$  が N であり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> が H であり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> がシアノであり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> が C<sub>6</sub> ~ 20 アリールであり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態では、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> がヒドロキシルで置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態では、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> が C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシであり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> が C(O)NH<sub>2</sub> であり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  および  $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> がそれぞれ H であり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $X_1$  が C - R<sub>5</sub> であり、R<sub>5</sub> が H であり、 $X_2$  が C - R<sub>5</sub> であり、ここで、R<sub>5</sub> がハロゲンであり、 $X_3$  が CH である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供さ

10

20

30

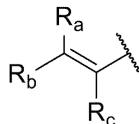
40

50

れる。さらに他の実施形態において、 $X_1$ がC-R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>5</sub>がHであり、 $X_2$ がNであり、 $X_3$ がNである、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または適用される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0097】

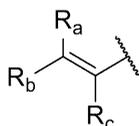
いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が



10

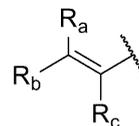
であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-20アリール、3-10員ヘテロシクリルおよび5-20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>-6アルキルがさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>の少なくとも2つがHであり、Lが存在しないか、または\*-CH<sub>2</sub>-O-\*\*-\*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*-CH=CH-および-C-C-からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示す、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、R<sub>1</sub>が

20



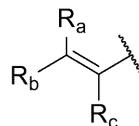
である、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は、それぞれHである。他の実施形態において、R<sub>1</sub>は

30



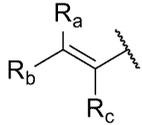
であり、ここで、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>のうちの1つはシアノである。いくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>は

40

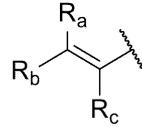


であり、ここで、R<sup>a</sup>はHであり、R<sup>b</sup>はシアノであり、R<sup>c</sup>はHである。他の実施形態において、R<sub>1</sub>は

50

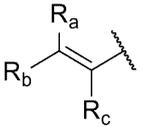


であり、ここで、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ のうちの1つは  $C_{6-20}$ アリールである。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は



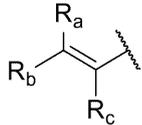
10

であり、ここで、 $R^a$ はHであり、 $R^b$ はHであり、 $R^c$ は $C_{6-20}$ アリールである。他の実施形態において、 $R_1$ は



であり、ここで、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ のうちの1つは $C_{1-6}$ アルキルであり、 $C_{1-6}$ アルキルはヒドロキシルでさらに置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は

20

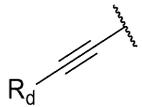


であり、ここで、 $R^a$ はHであり、 $R^b$ はHであり、 $R^c$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されている。

【0098】

いくつかの実施形態において、 $R_1$ が

30



であり、ここで、 $R_d$ が、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルがさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、 $L$ が、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C=C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示す、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、 $R_1$ は

40

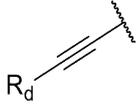
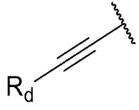


50

であり、ここで、 $R_d$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されている。

【0099】

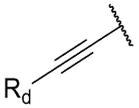
いくつかの実施形態において、 $R_1$ が



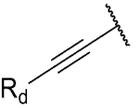
10

であり、 $L$ が、存在しないか、または $* - CH_2 - O - **$ 、 $* - O - CH_2 - **$ 、 $- CH = CH -$ および $- C \equiv C -$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示す、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は

20

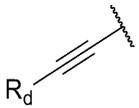


であり、 $L$ は、存在しない。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は

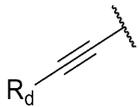


30

であり、 $L$ は $- CH = CH -$ である。他の実施形態において、 $R_1$ は



であり、 $L$ は $- * CH_2 - O - **$ である。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は

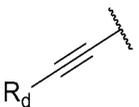


40

であり、 $L$ は $- CH = CH -$ である。

【0100】

いくつかの実施形態において、 $R_1$ が



50

であり、Lが、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示す、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0101】

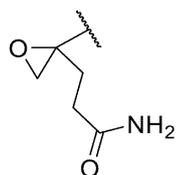
いくつかの実施形態において、 $R_1$ がオキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルが1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよく、Lが存在しないか、または $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-*$  および  $-C-C-$  からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分との結合点を示す、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、Lは、存在しない。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は、オキシラニルであり、ここで、オキシラニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキシラニルであり、ここでオキシラニルは非置換である。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は、オキシラニルであり、ここで、オキシラニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、1つまたは複数の $-C(O)NH_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_1$ はオキシラニルであり、ここで、オキシラニルは1つまたは複数のメチルで置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_1$ は



である。他の態様において、 $R_1$ は



である。他の態様において、 $R_1$ は



である。

【0102】

特定の実施形態において、 $R_1$ が $N(R^e)(CN)$ であり、ここで、 $R^e$ がH、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^e$ の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C

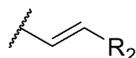
6 ~ 20 アリール、および 3 ~ 20 員ヘテロアリールがそれぞれ独立して、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub> およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、L が存在しないか、または - O - 、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、\* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、- CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\*\* は R<sub>2</sub> 部分との結合点を示し、\* は分子の残りとの結合点を示す、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) または (IL) の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、L は、存在しない。いくつかの実施形態において、R<sup>e</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>e</sup> は、H である。他の実施形態において、R<sup>e</sup> は C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、メチルである。いくつかの実施形態において、L は、存在せず、R<sup>e</sup> は H である。他の実施形態において、L は、存在せず、R<sup>e</sup> は C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである。いくつかの実施形態において、L は、存在せず、R<sup>e</sup> はメチルである。

10

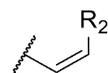
## 【0103】

特定の実施形態において、L が - CH = CH - である、式 (B - 1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC - 1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) もしくは (IL) の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の

20

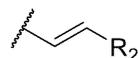


実施形態において、炭素 - 炭素二重結合は、L 部分が

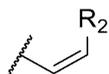


30

であるように、トランスである。他の実施形態において、炭素 - 炭素二重結合は、L 部分が



であるように、シスである。特定の実施形態において、炭素 - 炭素二重結合は、L 部分が



であるように、E である。他の実施形態において、炭素 - 炭素二重結合は、L 部分が

40

## 【0104】

いくつかの実施形態において、R<sub>2</sub> が C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであり、ここで、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>) および O(R<sup>e</sup>) からなる群から選択される 1、2、3 または 4 つの置換基で置換されていてもよく、各 R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> が、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル - C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> ~ 20 アリール、および 3 ~ 20 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル - C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテ

50

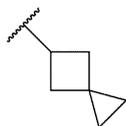
ロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリアルおよび $3 \sim 20$ 員ヘテロアリアルはそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_2$ は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1、2、3または4つの $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで置換されていてよい。いくつかの実施形態において、 $R_2$ は、シクロヘキシルであり、ここで、シクロヘキシルは、1、2、3または4つの $CF_3$ で置換されていてよい。いくつかの実施形態において、 $R_2$ が $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが1、2、3、または4つのハロで置換されていてよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_2$ は、シクロヘキシルであり、ここで、シクロヘキシルは、1、2、3または4つのFで置換されていてよい。他の実施形態において、 $R_2$ は、シクロブチルであり、ここで、シクロブチルは、1、2、3または4つのFで置換されていてよい。

10

20

## 【0105】

特定の実施形態において、 $R_2$ が $C_5 \sim 13$ スピロシクリルである、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $C_5 \sim 13$ スピロシクリルは



30

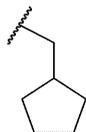
である。

## 【0106】

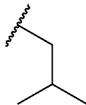
特定の実施形態において、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリアル、および $3 \sim 20$ 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリアルおよび $3 \sim 20$ 員ヘテロアリアルはそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_2$ はメチルであり、メチルはシクロペンチルで置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_2$ は

40

50



である。他の実施形態において、 $R_2$ は



である。

#### 【0107】

特定の実施形態において、 $R_2$ が $C_{6-20}$ アリアルであり、ここで、 $C_{6-20}$ アリアルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリアル、および3~20員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリアルおよび3~20員ヘテロアリアルがそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、 $R_2$ は、 $C_{6-20}$ アリアルであり、ここで、 $C_{6-20}$ アリアルは、1、2、3または4つのハロで置換されていてもよく。特定の実施形態において、 $R_2$ は、 $C_{6-20}$ アリアルであり、ここで、 $C_{6-20}$ アリアルは、1、2、3または4つの $Cl$ で置換されている。他の実施形態において、 $R_2$ は、 $C_{6-20}$ アリアルであり、ここで、 $C_{6-20}$ アリアルは、1、2、3または4つの $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $R_2$ はフェニルであり、ここで、フェニルは、1、2、3または4つのイソプロピルで置換されている。いくつかの実施形態において、 $R_2$ はフェニルであり、ここで、フェニルは、1、2、3または4つの $SF_5$ で置換されている。

#### 【0108】

特定の実施形態において、 $R_2$ が3~10員飽和ヘテロシクリルであり、3~10員飽和ヘテロシクリルが、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリアル、および3~20員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリアルおよび3~20員ヘテロアリアルがそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-

10

20

30

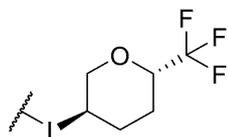
40

50

1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、 $R_2$ は、テトラヒドロピランであり、ここで、テトラヒドロピランは、1、2、3または4つの $C_{1-6}$ ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態において、 $C_{1-6}$ ハロアルキルは、 $CF_3$ である。

【0109】

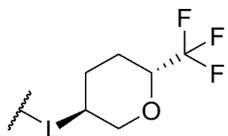
いくつかの実施形態において、 $R_2$ が $CF_3$ により置換されているテトラヒドロピランであり、 $-L-R_2$ 部分の立体化学は、 $-L-R_2$ 部分が



10

であるように(3S, 6S)である、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $R_2$ は、 $CF_3$ で置換されたテトラヒドロピランであり、ここで、 $-L-R_2$ 部分の立体化学は、 $-L-R_2$ 部分が

20



であるように、(3R, 6R)である。

【0110】

いくつかの実施形態において、Lが $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ )および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリールおよび3~20員ヘテロアリールがそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、Lは、 $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、 $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{3-10}$ シクロアルキルは、1、2、3または4つの $C_{1-6}$ ハロアルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、Lは、 $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、シクロヘキシルであり、ここで、シクロヘキシルは、1、2、3または4つの $CF_3$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、Lが $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{3-10}$ シクロアルキルが1、2、3、または4つのハロで置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB

30

40

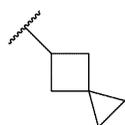
50

)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、Lは、 $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、シクロヘキシルであり、ここで、シクロヘキシルは、1、2、3または4つのFで置換されていてもよい。他の実施形態では、Lは $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ はシクロブチルであり、ここで、シクロブチルは、1、2、3または4つのFで置換されていてもよい。

【0111】

いくつかの実施形態において、Lが $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ が $C_{5-13}$ スピロシクリルである、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、Lは、 $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ は、

10



である。

20

【0112】

いくつかの実施形態において、Lが $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ ) および  $O(R^e)$  からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリールおよび3~20員ヘテロアリールがそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、Lは、 $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ は、 $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{3-10}$ シクロアルキルは、1、2、3または4つの $C_{1-6}$ ハロアルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、Lは、 $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ は、シクロヘキシルであり、ここで、シクロヘキシルは、1、2、3または4つの $CF_3$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、Lが $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ が $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{3-10}$ シクロアルキルが1、2、3、または4つのハロで置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、Lは、 $*-CH_2-O-*$ であり、 $R_2$ は、シクロヘキシルであり、ここで、シクロヘキシルは、1、2、3または4つのFで置換されていてもよい。

30

40

50

## 【0113】

特定の実施形態において、Lが存在せず、R<sub>2</sub>がC<sub>6</sub>~20アリアルであり、ここで、C<sub>6</sub>~20アリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>が、独立して、H、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリアル、および3~20員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリアルおよび3~20員ヘテロアリアルがそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>はC<sub>6</sub>~20アリアルであり、ここで、C<sub>6</sub>~20アリアルは、1、2、3または4つのC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>はフェニルであり、フェニルは1、2、3または4つのイソプロピルで置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>はフェニルであり、フェニルは1、2、3または4つのSF<sub>5</sub>で置換されている。

10

20

## 【0114】

特定の実施形態において、Lが-CH=CH-であり、R<sub>2</sub>が3~10員飽和ヘテロシクリルであり、3~10員飽和ヘテロシクリルが、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>が、独立して、H、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリアル、および3~20員ヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリアルおよび3~20員ヘテロアリアルがそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。いくつかの実施形態において、Lは、-CH=CH-であり、R<sub>2</sub>は、テトラヒドロピランであり、ここで、テトラヒドロピランは、1、2、3または4つのC<sub>1</sub>~6ハロアルキルで置換されている。特定の実施形態において、C<sub>1</sub>~6ハロアルキルは、CF<sub>3</sub>である。

30

40

## 【0115】

特定の実施形態において、Lが-CH=CH-であり、R<sub>2</sub>がC<sub>6</sub>~20アリアルであり、ここで、C<sub>6</sub>~20アリアルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよい、各R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>が、独立して、H、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリアル、および3~20員ヘテロアリアル

50

からなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーールおよび $3-20$ 員ヘテロアリーールがそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。特定の実施形態において、Lは、 $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、 $C_{6-20}$ アリーールであり、ここで、 $C_{6-20}$ アリーールは、1、2、3または4つのハロで置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、Lは、 $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、 $C_{6-20}$ アリーールであり、ここで、 $C_{6-20}$ アリーールは、1、2、3または4つのClで置換されている。

10

## 【0116】

特定の実施形態において、Lが $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、 $R_2$ が $C_{1-12}$ アルキルであり、 $C_{1-12}$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーール、および $3-20$ 員ヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーールおよび $3-20$ 員ヘテロアリーールはそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

20

30

## 【0117】

特定の実施形態において、Lが $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ が $C_{1-12}$ アルキルであり、 $C_{1-12}$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーール、および $3-20$ 員ヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーールおよび $3-20$ 員ヘテロアリーールはそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

40

## 【0118】

他の実施形態において、Lが $-C-C-$ であり、 $R_2$ が $C_{1-12}$ アルキルであり、 $C_{1-12}$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル

50

、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールおよび3~20員ヘテロアリールはそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されてい

10

20

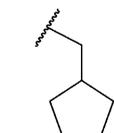
30

40

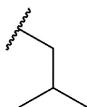
50

## 【0119】

特定の実施形態において、 $L$ が $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ が $C_1 \sim 12$ アルキルであり、 $C_1 \sim 12$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1、2、3または4つの置換基で置換されていてもよく、各 $R^e$ および $R^f$ が、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 20$ アリールおよび3~20員ヘテロアリールはそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されてい



である。他の実施形態において、 $L$ は $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は



である。

## 【0120】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)$ で置換されていてもよい。特定の実施形態において、 $R_3$ は、 $C_1 \sim 4$ アルコキシである。特定の実施形態において、 $R_3$ は、メトキシである。他の実施形態において、 $R_3$ はシアノである。

## 【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態において、 $R_3$ が、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ただし、 $X_3$ がCHである、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物または許容される場合、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が本明細書中に提供される。

## 【 0 1 2 2 】

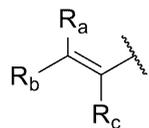
特定の実施形態において、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$ はCHである。いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$ はCHであり、5員ヘテロアリールは1、2、3または4つの環状ヘテロ原子を含み、ヘテロ原子はそれぞれ独立して、酸素および窒素からなる群から選択される。特定の実施形態において、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$ はCHであり、5員ヘテロシクリルは1、2、3または4つの環状ヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は酸素または窒素である。特定の実施形態において、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$ はCHであり、5員ヘテロシクリルは単一の環状ヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は酸素である。

## 【 0 1 2 3 】

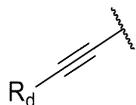
いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニルであり、ここで、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、 $R_1$ は



であり、 $R_2$ は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここで、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、 $L$ は、 $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ であり、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は分子の残りとの結合点を示す。上記の一実施形態において、 $R_1$ は



である。上記の一実施形態において、 $R_1$ は



である。

## 【 0 1 2 4 】

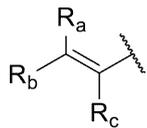
いくつかの実施形態において、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、 $X_3$ はCHであ

り、 $R_2$  は

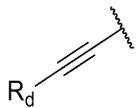


であり、 $R_2$  は、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールであり、ここで、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$  および  $O(R^e)$  からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、Lは、存在しないか、または  $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$  もしくは  $-C-C$  であり、ここで、 $**$  は  $R_2$  との結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分との結合点を示す。上記の一実施形態において、 $R_1$  は

10



である。上記の一実施形態において、 $R_1$  は

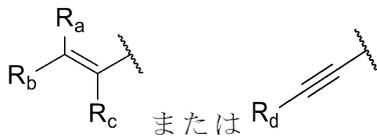


20

である。

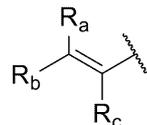
【0125】

いくつかの実施形態において、 $R_3$  はLの  $*-CH_2-O-*$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、 $R_1$  は



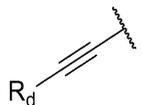
30

であり、 $R_2$  は3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールであり、ここで、3 ~ 10員飽和ヘテロシクリルまたは5 ~ 20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$  および  $O(R^e)$  からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい。上記の一実施形態において、 $R_1$  は



40

である。上記の一実施形態において、 $R_1$  は



50

である。

【0126】

特定の実施形態において、 $R_4$ がHである、式(B-1)、(B)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、または、その立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩が提供される。他の実施形態において、 $R_4$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $C_{1-6}$ アルキルはヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0127】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_3$ はC-Hである。

10

【0128】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_3$ はC-Hである。

【0129】

実施形態において、 $X_1$ がC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_2$ はNであり、 $X_3$ はC-Hである。

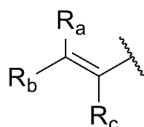
【0130】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ はNであり、 $X_3$ はC-Hである。

【0131】

実施形態において、 $R_1$ は

20



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHである。

【0132】

実施形態において、Lは-CH=CH-であり、 $R_2$ は、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、O( $R^e$ )およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルである。

30

【0133】

実施形態において、Lは-CH=CH-であり、 $R_2$ は、1つまたは2つのハロで置換された $C_{3-10}$ シクロアルキルである。

【0134】

実施形態において、Lは-CH=CH-であり、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ ハロアルキルで置換された $C_{3-10}$ シクロアルキルである。

【0135】

実施形態において、Lは-CH=CH-であり、 $R_2$ は、CF<sub>3</sub>で置換されたシクロヘキシルである。

【0136】

40

実施形態において、Lは-CH=CH-であり、 $R_2$ は、1つまたは2つのフルオロで置換されたシクロヘキシルである。

【0137】

実施形態において、 $R_3$ は $C_{1-4}$ アルコキシである。

【0138】

実施形態において、 $R_3$ はメトキシである。

【0139】

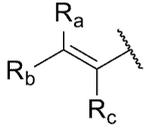
実施形態において、 $R_4$ は、Hである。

【0140】

実施形態において、 $X_1$ は、C-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_2$ はC-R

50

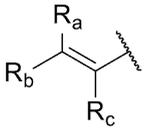
5 であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_3$  は C - H であり、 $R_1$  は



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  はそれぞれ H であり、 $L$  は - CH = CH - であり、 $R_2$  は、 $C_{1-6}$  ハロアルキルで置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり、 $R_3$  は  $C_{1-4}$  アルコキシであり、 $R_4$  は H である。

【0141】

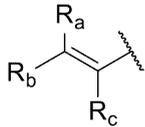
実施形態において、 $X_1$  は、C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_2$  は C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_3$  は C - H であり、 $R_1$  は



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  はそれぞれ H であり、 $L$  は - CH = CH - であり、 $R_2$  は、 $CF_3$  で置換されたシクロヘキシルであり、 $R_3$  はメトキシであり、 $R_4$  は H である。

【0142】

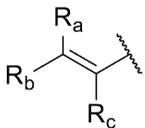
実施形態において、 $X_1$  は、C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_2$  は C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_3$  は C - H であり、 $R_1$  は



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  はそれぞれ H であり、 $L$  は - CH = CH - であり、 $R_2$  は、1つまたは2つのハロで置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり、 $R_3$  は  $C_{1-4}$  アルコキシであり、 $R_4$  は H である。

【0143】

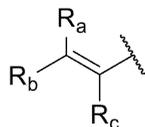
実施形態において、 $X_1$  は、C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_2$  は C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_3$  は C - H であり、 $R_1$  は



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  はそれぞれ H であり、 $L$  は - CH = CH - であり、 $R_2$  は、1つまたは2つのフルオロで置換された  $C_{3-10}$  シクロアルキルであり、 $R_3$  はメトキシであり、 $R_4$  は H である。

【0144】

実施形態において、 $X_1$  は N であり、 $X_2$  は C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は H であり、 $X_3$  は C - H であり、 $R_1$  は



10

20

30

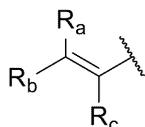
40

50

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 $R_3$ は $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、 $R_4$ はHである。

## 【0145】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は

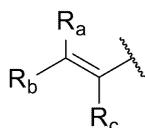


10

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、 $CF_3$ で置換されたシクロヘキシルであり、 $R_3$ はメトキシであり、 $R_4$ はHである。

## 【0146】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は

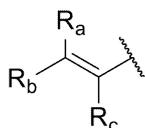


20

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、1つまたは2つのハロで置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 $R_3$ は $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、 $R_4$ はHである。

## 【0147】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は

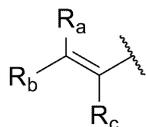


30

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、1つまたは2つのフルオロで置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 $R_3$ はメトキシであり、 $R_4$ はHである。

## 【0148】

実施形態では、 $X_1$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_2$ はNであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は



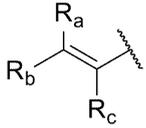
40

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは $-CH=CH-$ であり、 $R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 $R_3$ は $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、 $R_4$ はHである。

## 【0149】

実施形態において、 $X_1$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHであり、 $X_2$ はNであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は

50

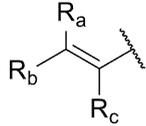


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、CF<sub>3</sub>で置換されたシクロヘキシルであり、R<sub>3</sub>はメトキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

【0150】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>5</sub>はHであり、X<sub>2</sub>はNであり、X<sub>3</sub>はC - Hであり、R<sub>1</sub>は

10

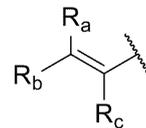


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つの八口で置換されたC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルであり、R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub> ~ 4アルコキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

【0151】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>5</sub>はHであり、X<sub>2</sub>はNであり、X<sub>3</sub>はC - Hであり、R<sub>1</sub>は

20

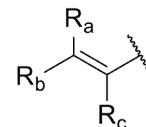


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのフルオロで置換されたC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルであり、R<sub>3</sub>はメトキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

【0152】

実施形態において、X<sub>1</sub>はNであり、X<sub>2</sub>はNであり、X<sub>3</sub>はC - Hであり、R<sub>1</sub>は

30

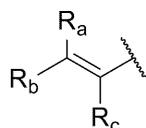


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub> ~ 6八口アルキルで置換されたC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルであり、R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub> ~ 4アルコキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

【0153】

実施形態において、X<sub>1</sub>はNであり、X<sub>2</sub>はNであり、X<sub>3</sub>はC - Hであり、R<sub>1</sub>は

40

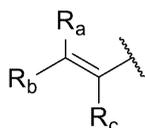


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、CF<sub>3</sub>で置換されたC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルであり、R<sub>3</sub>はメトキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

50

## 【0154】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ はNであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は

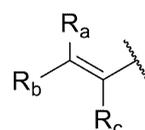


であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、1つまたは2つの八口で置換された $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、 $R_3$ は $C_{1-4}$ アルコキシであり、 $R_4$ はHである。

10

## 【0155】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ はNであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、1つまたは2つのフルオロで置換された $C_{3-10}$ シクロアルキルであり、 $R_3$ はメトキシであり、 $R_4$ はHである。

20

## 【0156】

実施形態において、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ 八口アルキル、 $SF_5$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい $C_{6-20}$ アリールであり、ここで、 $R^e$ は、1つまたは複数の八口で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルである。

## 【0157】

実施形態において、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルで置換された $C_{6-20}$ アリールである。

## 【0158】

実施形態において、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されたフェニル

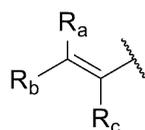
30

## 【0159】

実施形態において、Lは、存在せず、 $R_2$ は、イソプロピルで置換されたフェニルである。

## 【0160】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHまたはフルオロであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は



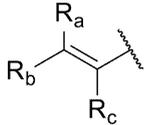
40

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ 八口アルキル、 $SF_5$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい $C_{6-20}$ アリールであり、ここで、 $R^e$ は、1つまたは複数の八口で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R_3$ は $C_{1-4}$ アルコキシであり、 $R_4$ はHである。

## 【0161】

実施形態において、 $X_1$ はNであり、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $R_5$ はHまたはフルオロであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は

50

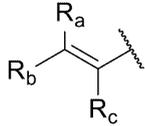


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたC<sub>6</sub>~20アリアルであり、R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>~4アルコキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

【0162】

実施形態において、X<sub>1</sub>はNであり、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>5</sub>はHまたはフルオロであり、X<sub>3</sub>はC-Hであり、R<sub>1</sub>は

10



であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、イソプロピルで置換されたフェニルであり、R<sub>3</sub>はメトキシであり、R<sub>4</sub>はHである。

【0163】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい。

20

【0164】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成する。

【0165】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成する。

30

【0166】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成する。

【0167】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、X<sub>3</sub>はC-Hである。

40

【0168】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、X<sub>3</sub>はC-Hである。

【0169】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまた

50

はシアノであり、 $X_3$ はC - Hである。

【0170】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hである。

【0171】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよく、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X_3$ はC - Hである。

10

【0172】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X_3$ はC - Hである。

【0173】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X_3$ はC - Hである。

20

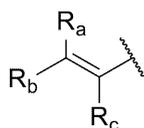
【0174】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X_3$ はC - Hである。

30

【0175】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよく、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は



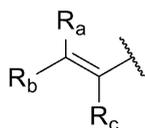
40

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれHである。

【0176】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は

50

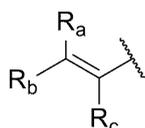


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHである。

【0177】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルであり、X<sub>3</sub>はC-Hであり、R<sub>1</sub>は

10

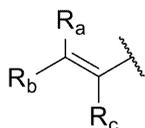


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHである。

【0178】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、R<sub>1</sub>は

20

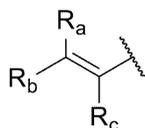


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHである。

【0179】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルであり、X<sub>3</sub>はC-Hであり、R<sub>1</sub>は

30



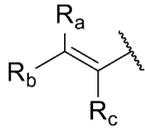
であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、R<sub>4</sub>はHまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0180】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルであり、X<sub>3</sub>はC-Hであり、R<sub>1</sub>は

40

50

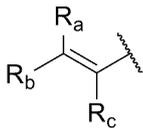


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、R<sub>4</sub>はHまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0181】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフランルを形成し、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルであり、X<sub>3</sub>はC-Hであり、R<sub>1</sub>は

10

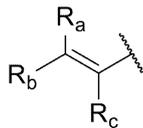


であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、R<sub>4</sub>はHまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

20

【0182】

実施形態において、X<sub>1</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフランルを形成し、X<sub>2</sub>はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はH、シアノ、ハロまたは、ヒドロキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルであり、X<sub>3</sub>はC-Hであり、R<sub>1</sub>は



30

であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>はそれぞれHであり、R<sub>4</sub>はHまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよく。

【0183】

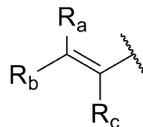
実施形態において、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルである。

【0184】

実施形態において、R<sub>1</sub>は、N(R<sup>e</sup>)(CN)である。

【0185】

いくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>は



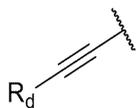
40

であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、H、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>の少なくとも2つはHである。

【0186】

実施形態において、R<sub>1</sub>は

50



であり、ここで、 $R_d$ はHである。

【0187】

実施形態において、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルである。 $R_4$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

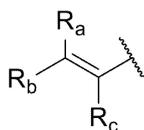
10

【0188】

実施形態において、 $R_1$ は、 $N(R^e)(CN)$ であり、 $R_4$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0189】

実施形態において、 $R_1$ は

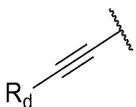


20

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ の少なくとも2つはHであり、 $R_4$ はHまたは $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0190】

実施形態において、 $R_1$ は、



30

であり、 $R_d$ はHであり、 $R_4$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよい。

【0191】

実施形態において、 $X_1$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、 $X_2$ は $C-R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルである。

40

【0192】

実施形態において、 $X_1$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ は $C-R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ は $C-H$ であり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルである。

【0193】

実施形態において、 $X_1$ は $C-R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されてい

50

てもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルである。

## 【0194】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルである。

## 【0195】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたC<sub>6</sub>~20アリアルである。

## 【0196】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたC<sub>6</sub>~20アリアルである。

## 【0197】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたC<sub>6</sub>~20アリアルである。

## 【0198】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたC<sub>6</sub>~20アリアルである。

## 【0199】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキルで置換されたフェニルである。

## 【0200】

実施形態において、 $X_1$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC - R<sub>5</sub>であり、ここで R<sub>5</sub>はHまたは

10

20

30

40

50

シアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換された $C_6 \sim 20$ アリーールである。

## 【0201】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC- $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたフェニルである。

10

## 【0202】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC- $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたフェニルである。

## 【0203】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリーールを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリーールは、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよく、 $X_2$ はC- $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、イソプロピルで置換されたフェニルである。

20

## 【0204】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC- $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、イソプロピルで置換されたフェニルである。

30

## 【0205】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC- $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、イソプロピルで置換されたフェニルである。

## 【0206】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC- $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、 $R_1$ は、 $-C(O)NH_2$ でさらに置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは、存在せず、 $R_2$ は、イソプロピルで置換されたフェニルである。

40

## 【0207】

実施形態において、 $X_1$ はC- $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリーールを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリーールは、1つまたは複数の $C_1 \sim 6$ アル

50

キルで置換されていてもよく、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は、- C ( O )  $NH_2$ でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6ハロアルキル、O (  $R^e$  ) およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されていてもよいC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルである。

## 【0208】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は、- C ( O )  $NH_2$ でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6ハロアルキル、O (  $R^e$  ) およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されていてもよいC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルである。

10

## 【0209】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は、- C ( O )  $NH_2$ でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6ハロアルキル、O (  $R^e$  ) およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されていてもよいC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルである。

20

## 【0210】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は、- C ( O )  $NH_2$ でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6ハロアルキル、O (  $R^e$  ) およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されていてもよいC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルである。

30

## 【0211】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよく、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は、- C ( O )  $NH_2$ でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、ハロからなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されたC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルである。

40

## 【0212】

実施形態において、 $X_1$ はC -  $R_5$ であり、ここで、 $X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒に、1つまたは複数のC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC -  $R_5$ であり、ここで  $R_5$ はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC - Hであり、 $R_1$ は、- C ( O )  $NH_2$ でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ 6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは - CH = CH - であり、 $R_2$ は、ハロからなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されたC<sub>3</sub> ~ 10シクロアルキルである。

50

## 【0213】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、およびR<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは-C(H)=C(H)-であり、R<sub>2</sub>は、八口からなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されたC<sub>3</sub>~10シクロアルキルである。

## 【0214】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、およびR<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは-C(H)=C(H)-であり、R<sub>2</sub>は、八口からなる群から選択された1つまたは2つの置換基で置換されたC<sub>3</sub>~10シクロアルキルである。

10

## 【0215】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成し、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは-C(H)=C(H)-であり、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのフルオロで置換されたシクロヘキシルである。

20

## 【0216】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよい5員ヘテロシクリルを形成し、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは-C(H)=C(H)-であり、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのフルオロで置換されたシクロヘキシルである。

30

## 【0217】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは-C(H)=C(H)-であり、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのフルオロで置換されたシクロヘキシルである。

## 【0218】

実施形態において、 $X_1$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここで、 $X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒にあって、1つのメチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルを形成し、 $X_2$ はC-R<sub>5</sub>であり、ここでR<sub>5</sub>はHまたはシアノであり、 $X_3$ はC-Hであり、R<sub>1</sub>は、-C(O)NH<sub>2</sub>でさらに置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよいオキシラニルであり、Lは-C(H)=C(H)-であり、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのフルオロで置換されたシクロヘキシルである。

40

## 【0219】

実施形態において、Lは、\*-CH<sub>2</sub>-O-\* \*であり、ここで、\* \*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6八口アルキルで置換されたC<sub>3</sub>~10シクロヘキシルである。

## 【0220】

50

実施形態において、Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、R<sub>2</sub>は、CF<sub>3</sub>で置換されたシクロヘキシルである。

【0221】

実施形態において、Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのハロゲンで置換されたC<sub>3</sub>~10シクロヘキシルである。

【0222】

実施形態において、Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、R<sub>2</sub>は、1つまたは2つのフルオロで置換されたシクロヘキシルである。

10

【0223】

実施形態において、Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、R<sub>2</sub>は、C<sub>5</sub>~13スピロシクリルである。

【0224】

実施形態において、Lは、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、R<sub>2</sub>は、スピロヘキサンである。

【0225】

実施形態において、Lは、- CH = CH - であり、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>~12アルキルである。

20

【0226】

実施形態において、Lは、- CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、C<sub>3</sub>~10シクロアルキルで置換されたC<sub>1</sub>~12アルキルである。

【0227】

いくつかの実施形態において、Lは、CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、シクロペンチルで置換されているメチレンである。

【0228】

実施形態において、Lは、- CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~6ハロアルキルで置換された3~10員飽和ヘテロシクリルである。

30

【0229】

実施形態において、Lは、CH = CH - であり、R<sub>2</sub>は、CF<sub>3</sub>で置換されているテトラヒドロピランである。

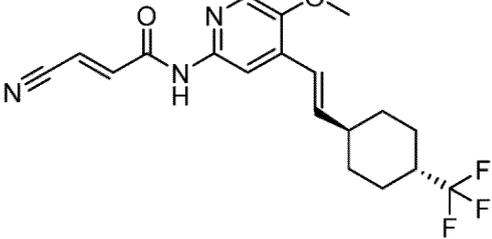
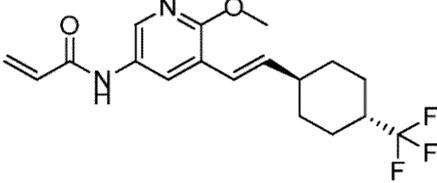
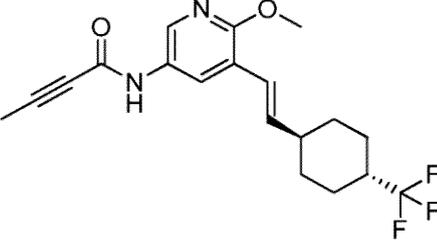
【0230】

いくつかの態様では、式(B-1)、式(B)もしくは式(I)の化合物等の本明細書に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩は、そのラセミ混合物、分割異性体、互変異性体、およびその薬学的に許容され得る塩を含む、以下の表1に列挙される化合物から選択される：

40

50

【表 1】

化合物番号	構造	化学名
1		(E)-3-シアノ-N-(5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
2		N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
3		N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)ブタ-2-イナミド

10

20

30

40

50

4		(E)-N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド
5		N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリダジン-3-イル)アクリルアミド
6		N-(5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
7		(E)-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アクリルアミド
8		N-(5-メトキシ-6-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
9		N-(6-メトキシ-5-(((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
10		N-(5-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド
11		N-(6-メトキシ-5-((スピロ[2.3]ヘキサ-5-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド

10

20

30

40

50

12		N-(6-シクロプロピル-5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
13		N-(2-シアノ-6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
14		(E)-N-(3-(3-シクロペンチルプロパー-1-エン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
15		N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
16		N-(4-フルオロ-4'-イソプロピル-6-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド
17		(E)-N-(7-(4-クロロスチリル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド

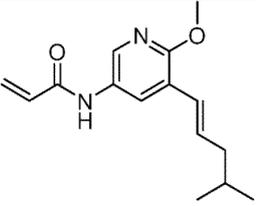
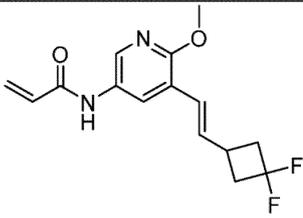
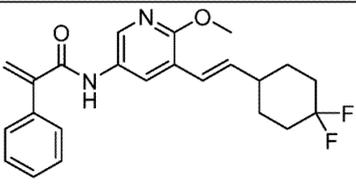
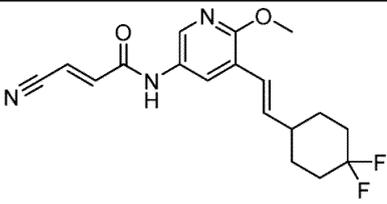
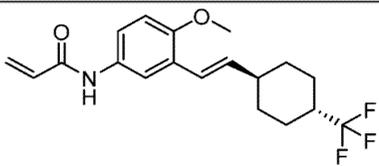
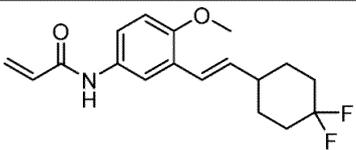
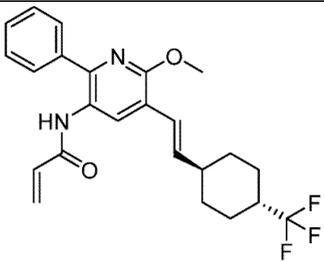
10

20

30

40

50

18		(E)-N-(6-メトキシ-5-(4-メチルペンタ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
19		(E)-N-(5-(2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド
20		(E)-N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-フェニルアクリルアミド
21		(E)-3-シアノ-N-(5-((E)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド
22		N-(4-メトキシ-3-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)フェニル)アクリルアミド
23		(E)-N-(3-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド
24		N-(6-メトキシ-2-フェニル-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド

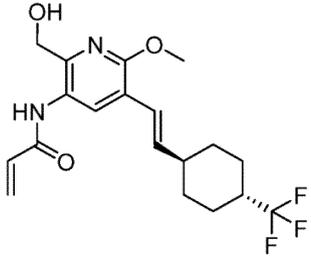
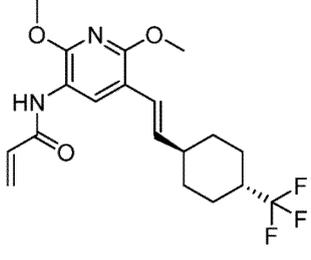
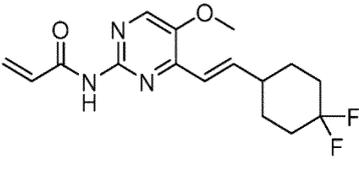
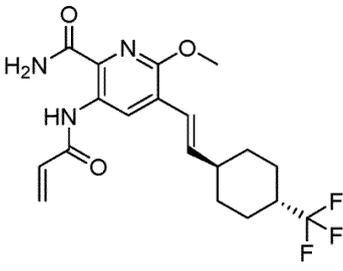
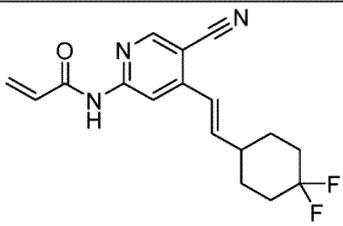
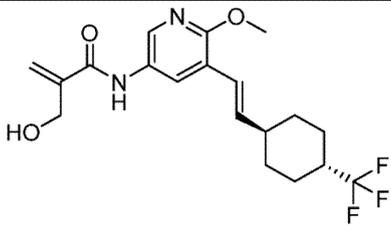
10

20

30

40

50

25		N-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
26		N-(2,6-ジメトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
27		(E)-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリミジン-2-イル)アクリルアミド
28		3-アクリルアミド-6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピコリンアミド
29		(E)-N-(5-シアノ-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
30		2-(ヒドロキシメチル)-N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド

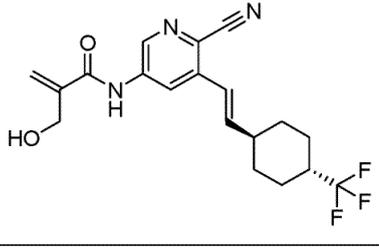
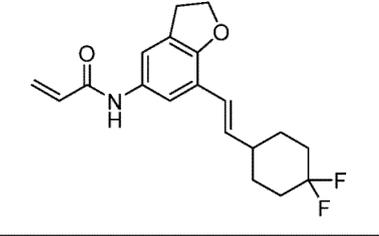
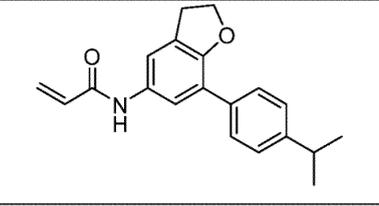
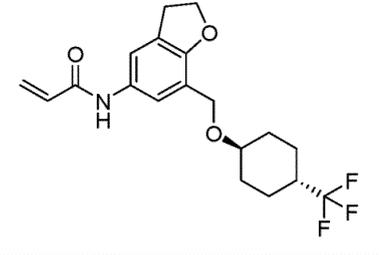
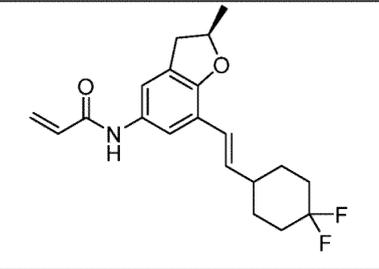
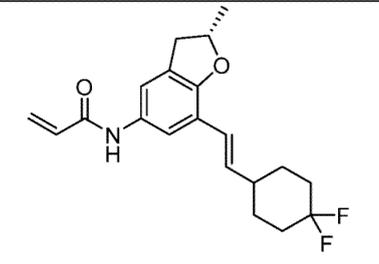
10

20

30

40

50

31		<p>N- (6-シアノ-5- ((E) -2- ( t r a n s -4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン-3-イル) -2- (ヒドロキシメチル) アクリルアミド</p>
32		<p>(E) -N- (7- (2- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリルアミド</p>
33		<p>N- (7- (4-イソプロピルフェニル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリルアミド</p>
34		<p>N- (7- (((t r a n s -4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリルアミド</p>
35		<p>(R, E) -N- (7- (2- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) -2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリルアミド</p>
36		<p>(S, E) -N- (7- (2- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) -2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) アクリルアミド</p>

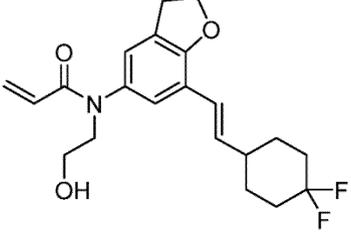
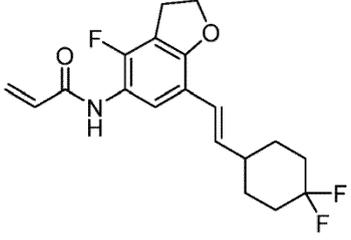
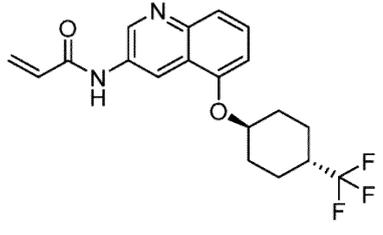
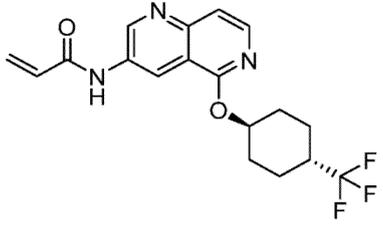
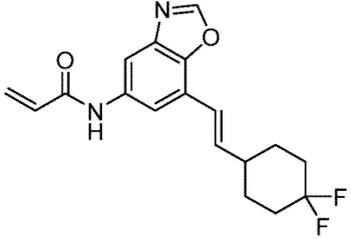
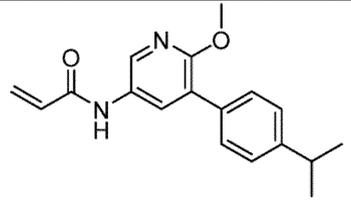
10

20

30

40

50

37		(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド
38		(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド
39		N-(5-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-3-イル)アクリルアミド
40		N-(5-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-1,6-ナフチリジン-3-イル)アクリルアミド
41		(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド
42		N-(5-(4-イソプロピルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド

10

20

30

40

50

43		<p>N-(6-メトキシ-5-((E)-2-((3S, 6S)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド</p>
44		<p>N-(6-メトキシ-5-((E)-2-((3R, 6R)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド</p>
45		<p>(R)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルオキシラン-2-カルボキサミド</p>
46		<p>(S)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルオキシラン-2-カルボキサミド</p>
47		<p>(S)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド</p>
48		<p>(R)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド</p>
49		<p>3-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1-シアノ-1-メチルウレア</p>

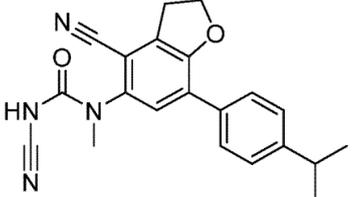
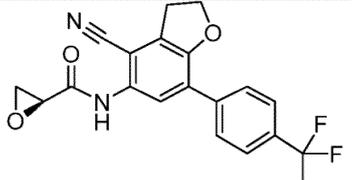
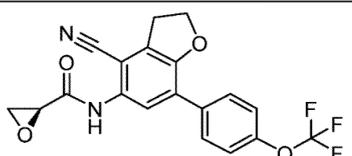
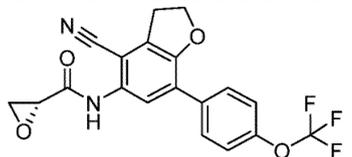
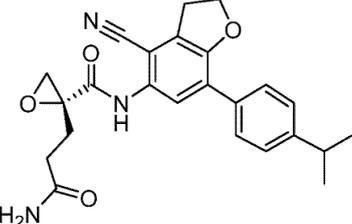
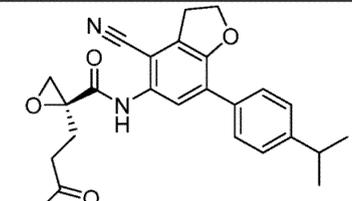
10

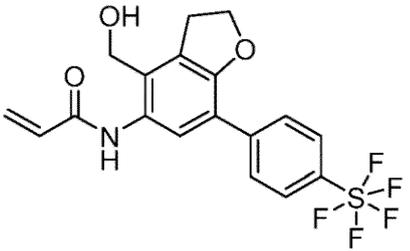
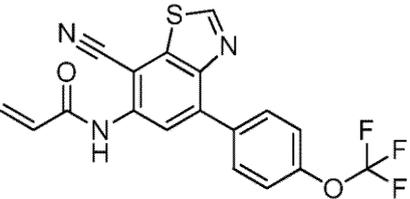
20

30

40

50

50		1-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3-シアノ-1-メチルウレア	
51		(S)-N-(4-シアノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド	10
52		(R)-N-(4-シアノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド	
53		(S)-N-(4-シアノ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド	20
54		(R)-N-(4-シアノ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド	
55		(R)-2-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド	30
56		(S)-2-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミド	40

57		N-(4-(ヒドロキシメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド
58		N-[4-(ヒドロキシメチル)-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]プロパン-2-エンアミド
59		N-(7-シアノ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アクリルアミド

10

20

## 【0231】

3-シアノ-N-(5-メトキシ-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド;

N-(6-メトキシ-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(6-メトキシ-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)ブタ-2-イナミド;

N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(6-メトキシ-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリダジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(5-メトキシ-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド;

N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アクリルアミド;

N-(5-メトキシ-6-メチル-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド;

N-(6-メトキシ-5-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(6-メトキシ-5-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(6-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド;

N-(2-シアノ-6-メトキシ-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド;

N-(3-(3-シクロペンチルプロパン-1-エン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド;

30

40

50

- N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - ( 5 - メトキシ - 4 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 4 - フルオロ - 4 ' - イソプロピル - 6 - メトキシ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( 4 - クロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( 4 - メチルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 5 - ( 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) ビニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 5 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - フェニルアクリルアミド ;
- 3 - シアノ - N - ( 5 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 4 - メトキシ - 3 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) フェニル ) アクリルアミド ;
- N - ( 3 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリルアミド ;
- N - ( 6 - メトキシ - 2 - フェニル - 5 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 2 , 6 - ジメトキシ - 5 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) アクリルアミド ;
- 3 - アクリルアミド - 6 - メトキシ - 5 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリンアミド ;
- N - ( 5 - シアノ - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) アクリルアミド ;
- 2 - ( ヒドロキシメチル ) - N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 6 - シアノ - 5 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アクリルアミド ;
- N - ( 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 5 - ( ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) キノリン - 3 - イル ) アクリルアミド ;
- N - ( 5 - ( ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;

10

20

30

40

50

N - ( 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) ベンゾ [ d ] オキサ  
ゾール - 5 - イル ) アクリルアミド ;

N - ( 5 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アクリ  
ルアミド ;

N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) テトラヒドロ - 2 H -  
ピラン - 3 - イル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラ  
ン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラ  
ン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラ  
ン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラ  
ン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサミド ;

3 - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラ  
ン - 5 - イル ) - 1 - シアノ - 1 - メチルウレア ;

1 - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラ  
ン - 5 - イル ) - 3 - シアノ - 1 - メチルウレア ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) フェニル ) - 2 , 3 - ジ  
ヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) フェニル ) - 2 , 3 - ジ  
ヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 3 - ジヒド  
ロベンゾフラン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 3 - ジヒド  
ロベンゾフラン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 7 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) -  
2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド ;

2 - ( 3 - アミノ - 3 - オキソプロピル ) - N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピ  
ルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) オキシラン - 2 - カルボキサ  
ミド ;

N - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 7 - [ 4 - ( ペンタフルオロ - 6 - スルファニル )  
フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ] プロパ - 2 - エンアミド ; およ  
び

N - ( 7 - シアノ - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ベンゾ [ d ] チア  
ゾール - 6 - イル ) アクリルアミド、

またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択  
される化合物が、本明細書中で提供される。適用可能な場合、その幾何異性体（例えば、  
シス/トランス異性体またはE/Z異性体）、エナンチオマー、ジアステレオマー、または  
ラセミ混合物を含む任意の比率の混合物を含む、本明細書に示される化合物の任意およ  
び全ての立体異性体も本明細書に提供される。

#### 【 0 2 3 2 】

いくつかの態様において、本開示の化合物は、異なる原子質量または質量数を有する原  
子によって置換されている1つまたは複数の原子をその中に有することにより同位体標識  
される。このような同位体標識された（すなわち、放射性標識された）式（B - 1）、式  
（B）または式（I）の化合物は、本開示の範囲内であると考えられる。式（B - 1）、  
式（B）または式（I）の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ  
、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えば  
 $2\text{H}$ 、 $3\text{H}$ 、 $11\text{C}$ 、 $13\text{C}$ 、 $14\text{C}$ 、 $13\text{N}$ 、 $15\text{N}$ 、 $15\text{O}$ 、 $17\text{O}$ 、 $18\text{O}$ 、 $31\text{P}$ 、  
 $32\text{P}$ 、 $35\text{S}$ 、 $18\text{F}$ 、 $36\text{Cl}$ 、 $123\text{I}$ 、および $125\text{I}$ が挙げられるが、これらに

10

20

30

40

50

限定されない。これらの同位体標識化合物は、例えば、作用部位もしくは作用様式、または T E A D に対する結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を決定または測定するのを助けるのに有用であろう。特定の同位体標識された式 ( B - 1 )、式 ( B ) または式 ( I ) の化合物、例えば、放射性同位体を組み込む化合物は、薬物および / または基質組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 $^3\text{H}$  および炭素 - 14、すなわち、 $^{14}\text{C}$  は、それらの組み込みの容易さおよび即時検出手段を考慮すると、この目的に対して特に有用である。例えば、式 ( B - 1 )、式 ( B ) または式 ( I ) の化合物は、所与の同位体の 1、2、5、10、25、50、75、90、95 または 99 % で濃縮され得る。

#### 【 0 2 3 3 】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち  $^2\text{H}$  等による置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば、インビボ半減期が長くなるかまたは必要な投与量が少なくなることにより、特定の治療的利点が得られ得る。

#### 【 0 2 3 4 】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  および  $^{13}\text{N}$  等の陽電子放出同位体による置換は、基質の受容体占有を検査するための陽電子放出断層撮影 ( P E T ) 研究において有用であり得る。同位体標識された式 ( B - 1 )、式 ( B ) または式 ( I ) の化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技法により、または前に用いられた同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、以下に記述される実施例に記載されるものに類似するプロセスにより調製され得る。

#### 【 0 2 3 5 】

本明細書で提供される任意の化合物の薬学的に許容され得る塩またはエステル、ならびにそのような化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体またはプロドラッグ、またはそのような化合物の薬学的に許容され得る塩も本明細書中に提供される。

医薬組成物および投与

#### 【 0 2 3 6 】

上記で提供される化合物の 1 つまたは複数 ( 立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容され得る塩またはそのプロドラッグを含む ) に加えて、本開示はまた、本開示の化合物またはその実施形態もしくは態様および少なくとも 1 つの薬学的に許容され得る担体を含む、組成物および医薬を提供する。本開示の組成物は、患者 ( 例えば、ヒト ) の T E A D を選択的に阻害するために使用することができる。

#### 【 0 2 3 7 】

一態様において、本開示は、本開示の化合物 ( または立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグを含む、その実施形態および態様 ) および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物または医薬を提供する。他の態様において、本開示は、本開示の化合物を含む組成物 ( または医薬 ) の調製を提供する。他の実施形態において、本開示は、本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物を、それを必要とする患者 ( 例えば、ヒト患者 ) に投与することを提供する。

#### 【 0 2 3 8 】

担体は、石油起源、動物起源、植物起源または合成起源のものを含む種々の油、例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油、およびこれらに類するものから選択することができる。水、塩類溶液、デキストロス水溶液、およびグリコールは、特に ( 血液と等張性であるとき ) 液剤注射剤にとって好ましい液状担体である。例えば、静脈内投与のための製剤は、水溶液を製造するために水に固体化合物を溶解し、溶液を滅菌することによって調製された、本開示の化合物の滅菌水溶液を含む。適切な医薬賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、タルク、ゼラチン、麦芽、コメ、粉類、チョコク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステア

10

20

30

40

50

リン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、およびこれらに類するものが含まれる。組成物は、防腐剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、浸透圧を調整するための塩、緩衝剤およびこれらに類するもの等、従来の医薬添加物に供してもよい。適切な医薬担体およびその製剤は、E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Scienceにおいて説明されている。このような組成物は、いかなる事象においても、レシピエントへの適切な投与のために適切な剤形を調製するように、適切な担体と一緒に、有効量の本開示の化合物を含むことになる。

#### 【0239】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化、投薬、および投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。投与される化合物の有効量は、このような考慮によって管理され、望ましくない疾患または障害、例えば、疼痛等を予防または治療するために必要とされる、TEAD活性を阻害するのに必要な最小量である。例えば、このような量は、正常な細胞、または全体として哺乳動物に毒性である量を下回り得る。

#### 【0240】

一例では、用量あたり非経口投与される本開示の化合物の治療有効量は、約0.01~100mg/kg、代替的に、例えば、1日あたり患者の体重の約0.1~20mg/kgの範囲であり、使用される化合物の典型的な初期範囲は、0.3~15mg/kg/日である。特定の態様において、一日用量は、1日1回の投与もしくは1日2~6回の分割投与、または徐放性の形態で投与される。70kgの成人の場合、総1日投与量は、一般的に約7mg~約1400mgであろう。この投与レジメンは、最適な治療応答を与えるように調節することができる。化合物は、1日1~4回、好ましくは1日1~2回のレジメンで投与することができる。

#### 【0241】

本開示の化合物は、例えば、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐薬、ジェル、乳液、パッチ等の任意の簡便な投与形態で投与され得る。そのような組成物は、薬学的調製物において一般的な要素、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味料、充填剤およびさらなる活性剤を含む。

#### 【0242】

本開示の化合物（またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグを含む、その実施形態もしくは態様）を含む組成物は、通常、医薬組成物として標準的な製薬慣行に従って製剤化される。典型的な製剤は、本開示の化合物と希釈剤、担体、または賦形剤とを混合することにより調製される。好適な希釈剤、担体および賦形剤は当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本開示の化合物またはその医薬組成物）の的確な提示を提供する、または医薬品（すなわち、医薬）の製造を補助するために、1種以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、乳白剤（opaquing agent）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤および他の既知

の添加剤も含み得る。適切な担体、希釈剤、担体、および賦形剤は、当技術分野の当業者には周知のものであり、リン酸、クエン酸およびメチオニン等のバッファーおよび他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンザルコニウムクロライド、ベンゼトニウムクロライド；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール等）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含むその他の炭水化物；EDTA等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール等の糖類；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質複合体）、およびノまたはTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）もしくはポリエチレングリコール（PEG）等の非イオン性界面活性剤を含む。本開示の活性な薬学的成分（例えば、式（B-1）、式（B）もしくは式（I）の化合物、またはその実施形態もしくは態様）はまた、例えば、コアセルベーション技術によって、または界面重合によって調製されるマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリ-（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルジョンに封入され得る。かかる技法は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy」（2005年）、第21版、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia, PAに記載されている。使用される特定の担体、希釈剤または添加物は、本開示の化合物が適用されている手段および目的に依存する。溶媒は、一般的に、哺乳動物に投与することが安全（GRAS）であると当業者によって認識されている溶媒に基づいて選択される。一般的に、安全な溶媒は、水および水に可溶性または混和性である他の非毒性溶媒等の非毒性水性溶媒である。好適な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）等、およびそれらの混合物を含む。

#### 【0243】

本開示の化合物（例えば、式（B-1）、式（B）もしくは式（I）の化合物、またはその実施形態もしくは態様）の徐放性調製物を調製することができる。徐放性調製物の適切な例としては、式（B-1）、式（B）もしくは式（I）の化合物、またはその実施形態もしくは態様を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは成形物品、例えばフィルムもしくはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とガンマ-エチル-L-グルタメートとのコポリマー（Sidman et al., Biopolymers 22: 547, 1983）、非分解性エチレン-酢酸ビニル（Langer et al., J. Biomed. 15: 167, 1981）、LUPRON DEPOT（商標）等の分解性の乳酸-グリコール酸コポリマー（乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから構成される注射用ミクロスフェア）、ならびにポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸（欧州特許第133,988号）が挙げられる。徐放性組成物はまた、それ自体公知の方法（Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82: 3688, 1985；Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77: 4030, 1980；米国特許第4,485,045号および第4,544,545号、欧州特許第102,324A号明細書）によって調製するこ

とができるリポソーム封入化合物を含む。通常、リポソームは、脂質含有量が約 30 mol % コレステロールを超える小さな（約 200 ~ 800 オングストローム）単層型であり、選択された比率は最適な治療のために調整されている。

【0244】

一例では、本開示の化合物またはその実施形態もしくは態様は、生理学的に許容される担体、すなわち生薬の投与形態に使用される用量と濃度でレシピエントに対して毒性でない担体と、適切な pH と所望の純度で、周囲温度で混合することにより製剤化され得る。製剤の pH は、特定の用途および化合物の濃度に主に依存するが、好ましくは約 3 ~ 約 8 の範囲である。一例では、本開示の化合物（またはその実施形態もしくは態様）は、pH 5 の酢酸緩衝液中で製剤化される。他の態様において、本開示の化合物またはその実施形態は、無菌である。化合物は、例えば、固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保管され得る。

10

【0245】

経口投与に適した本開示に記載の化合物の製剤は、ピル、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤等の個別単位として調製され得、各々、所定の量の本開示の化合物を含む。

【0246】

圧縮された錠剤は、好適な機械内で、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤、または分散剤と任意に混合された、粉末または顆粒等の自由流動形態で本開示の化合物を圧縮することにより調製し得る。成形された錠剤は、好適な機械内で湿潤化した粉末化した本開示の化合物と不活性液体希釈剤との混合物を成形することにより作製し得る。錠剤は、任意にコーティングされるか、または溝を入れられてもよく、任意にそこからの本開示の化合物の遅延化された放出、または徐放を提供するように製剤化し得る。

20

【0247】

錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、乳濁剤、硬もしくは軟カプセル、例えば、ゼラチンカプセル、シロップ、またはエリキシル剤が経口使用のために調製され得る。経口使用が意図される本開示の化合物の製剤は、医薬組成物の製造の分野において既知の任意の方法に従って調製されてもよく、かかる組成物は、口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤を含む 1 つまたは複数の剤を含有してもよい。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤と混合した本開示の化合物を含む錠剤が許容され得る。これらの添加物は、例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、コーンスターチまたはアルギン酸等の顆粒化剤および崩壊剤、デンプン、ゼラチンまたはアカシア等の結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク等の潤滑剤であり得る。錠剤はコーティングされていなくても、または胃腸管での崩壊および吸収を遅らせるためのマイクロカプセル化を含む既知の技法によりコーティングされてもよく、それにより、より長い期間にわたって持続作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延物質を、単独で、またはワックスと共に用いることができる。

30

【0248】

適切な経口投与形態の例は、充填剤（例えば、ラクトース、例えば約 90 ~ 30 mg の無水ラクトース）、崩壊剤（例えば、クロスカルロース、例えば約 5 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム）、ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）、セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）および/またはコポビドン、例えば約 5 ~ 30 mg の PVP、HPMC またはコポビドン）および潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、例えば約 1 ~ 10 mg）と配合された約 0.1 mg、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 50 mg、約 80 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 250 mg、約 300 mg および約 500 mg の本開示の化合物（またはその実施形態もしくは態様）を含む錠剤である。湿式造粒、乾式造粒または乾式ブレンドを使用することができる。1 つの湿式造粒態様において、粉末化した成分を最初に一緒に混合し、次いでポリマーの溶液または懸濁液（例えば、PVP）と混合

40

50

する。得られた組成物を乾燥させ、造粒し、潤滑剤と混合し、従来の装置を使用して圧縮して錠剤形態にすることができる。エアロゾル製剤の例は、例えば5～400mgの本開示の化合物を好適な緩衝溶液、例えばリン酸緩衝液に溶解し、所望する場合、等張化剤 (tonicifier)、例えば塩化ナトリウム等の塩を添加することによって調製し得る。溶液は、不純物および汚染物を除去するために、例えば、0.2ミクロンのフィルタを使用してフィルタにかけてもよい。

#### 【0249】

眼または他の外部組織、例えば、口および皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは、0.075～20w/w%の量の本開示の化合物を含む局所軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏で製剤化される場合、本開示の化合物は、パラフィン系または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に用いることができる。あるいは、本開示の化合物は、水中油型クリーム基剤と共にクリームに製剤化し得る。所望する場合、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール (PEG400を含む) およびこれらの混合物等、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含み得る。局所用製剤は、所望により、皮膚または他の患部を通した本開示の化合物の吸収または浸透を増強する化合物を含み得る。このような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連アナログが挙げられる。

10

#### 【0250】

局所用途については、有効量の本開示による医薬組成物を、治療される末梢ニューロンに隣接する標的領域、例えば、皮膚表面、および粘膜等に投与することが望ましい。この量は、一般的に、使用が診断、予防、または治療であるかにかかわらず、治療される領域、症状の重症度および用いられる局所用ビヒクルの性質により、適用あたり約0.0001mg～約1gの範囲の本開示の化合物である。好ましい局所用調製物は軟膏であり、ここで、約0.001～約50mgの本開示の化合物が軟膏基剤の1ccあたりに使用される。医薬組成物は、経皮用組成物または経皮送達デバイス(「パッチ」)として製剤化し得る。かかる組成物としては、例えば、パッキング、本開示の化合物のリザーバー、制御膜、ライナーおよび接触接着剤が挙げられる。かかる経皮パッチは、所望に応じて、本発明の化合物の持続的拍動、または要求に応じた送達を提供するために使用され得る。

20

#### 【0251】

製剤は、単位用量または複数用量容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアルにパッケージすることができ、使用直前に注射のために滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存することができる。即席の注射溶液および懸濁液を、前述の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製する。好ましい単位剤形は、本開示の化合物の本明細書に上述した一日用量または一日単位副用量、またはその適切な画分を含むものである。

30

#### 【0252】

結合標的が脳内に位置する場合、本開示の特定の態様は、血液脳関門を横断するための本開示の化合物(またはその実施形態または態様)を提供する。特定の神経変性疾患は、血液-脳関門の透過性の増加に関連するため、本開示の化合物(またはその実施形態または態様)は容易に脳に導入され得る。血液脳関門がインタクトのままである場合、物理的方法、脂質に基づく方法、ならびに受容体およびチャンネルに基づく方法を含むがこれらに限定されない、血液脳関門越えて分子を輸送するためのいくつかの技術的に既知のアプローチが存在する。

40

#### 【0253】

本開示の化合物(またはその実施形態または態様)を血液脳関門を越えて輸送する物理的方法は、限定されるものではないが、血液脳関門を完全に回避すること、または血液脳関門に開口部を作り出すことを含む。

#### 【0254】

回避方法には、脳内への直接注射(例えば、Papanastassiou et a

50

l. , Gene Therapy 9 : 398 - 406 , 2002を参照)、間質注入 / 対流強化送達 (例えば、Bobo et al. , Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91 : 2076 - 2080 , 1994参照)、および脳内への送達装置の埋め込み (例えば、Gill et al. , Nature Med. 9 : 589 - 595 , 2003およびGliadel Wafers (商標) , Guildford Pharmaceutical参照) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0255】

閉門に開口部を形成する方法としては、限定されないが、超音波 (例えば、米国特許出願公開第2002/0038086号を参照)、浸透圧 (例えば、高張マンニトールの投与による (Neuwelt, E. A. 「Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation」、第1巻および第2巻、Plenum Press、ニューヨーク (1989年))、および例えば、ブラジキニンまたは透過剤 A - 7による透過処理 (例えば、米国特許第5,112,596号、同第5,268,164号、同第5,506,206号、および同第5,686,416号を参照) が挙げられる。

【0256】

本開示の化合物 (またはその実施形態または態様) を血液脳閉門を越えて輸送する、脂質に基づく方法は、限定されないが、本開示の化合物 (またはその実施形態または態様) を、血液脳閉門の血管内皮上の受容体に結合する抗体結合断片に結合するリポソームに封入すること (例えば米国特許公開第2002/0025313号参照) と、本開示の化合物 (またはその実施形態または態様) を低密度リポタンパク質粒子 (例えば米国特許公開第2004/0204354号参照) またはアポリポタンパク質 E (例えば米国特許公開第2004/0131692号参照) 中でコーティングすることを含む。

【0257】

本開示の化合物 (またはその実施形態または態様) を血液脳閉門を越えて輸送する、受容体およびチャンネルに基づく方法は、限定されないが、グルココルチコイドブロッカーを用いて血液脳閉門の透過性を増加させること (例えば、米国特許公開第2002/0065259号、第2003/0162695号、および第2005/0124533号参照) ; カリウムチャンネルを活性化させること (例えば米国特許公開第2005/0089473号参照)、ABC薬物トランスポーターを阻害すること (例えば米国特許公開第2003/0073713号参照)、本開示の化合物 (またはその実施形態または態様) をトランスフェリンでコーティングすること、および1種以上のトランスフェリン受容体の活性を調節すること (例えば米国特許公開第2003/0129186号参照)、および抗体をカチオン化すること (例えば米国特許第5004697号参照) を含む。

【0258】

脳内使用のために、特定の態様において、化合物はCNSの流体リザーバーに注入することによって持続投与され得るが、ボラス注射も容認され得る。阻害剤は、脳室内に投与することができ、さもなければ、CNSまたは脊髄液に導入することができる。投与は、留置カテーテルの使用およびポンプ等の連続投与手段によって行うことができ、または、埋め込み、例えば徐放性ビヒクルの脳内埋め込みによって投与することができる。より具体的には、阻害剤は、慢性的に埋め込まれたカニューレを通して注射するか、または浸透圧ミニポンプの助けを借りて慢性的に注入することができる。小さな管を通して脳室にタンパク質を送り込むために、皮下ポンプが利用可能である。高度に洗練されたポンプは、皮膚を通して補充することができ、それらの送達速度は、外科的介入なしで設定することができる。皮下ポンプ装置または完全に埋め込まれた薬物送達システムを介した持続脳室内注入を含む適切な投与プロトコルおよび送達システムの例は、Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24 : 271 , 1987 ; および DeYebenes et al , Mov. Disord. 2 : 143 , 1987に記載されているように、アルツハイマー病患者およびパーキンソン病の動物モデルへのドーパミン、ドーパミンアゴニスト、およびコリン作動性アゴニストの投与のために使用されるもので

10

20

30

40

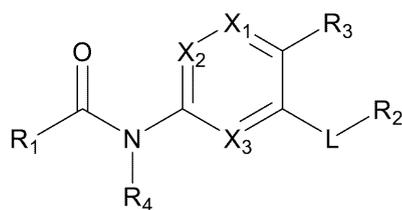
50

ある。

適応症および治療方法

【0259】

本開示の代表的な化合物は、TEAD活性を調節することが示されている。いくつかの実施形態において、TEAD活性を調節する化合物は、式(C-1)：



(C-1)

10

[式中、

$X_1$ は、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>6</sub>~20アリールおよびC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよいが、または

$X_1$ のR<sub>5</sub>は、R<sub>3</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、

$X_2$ および $X_3$ は、それぞれ独立して、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>6</sub>~20アリールおよびC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよく、

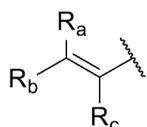
$X_3$ は、NまたはC-Hであり、

R<sub>1</sub>は、

(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、1つまたは複数の-C(O)NH<sub>2</sub>で置換されていてもよいが、または

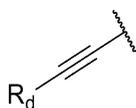
(ii) N(R<sup>e</sup>)(CN)であるか、または

(iii)



であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよいが、または

(iv)



であり、ここで、R<sub>d</sub>は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~

50

20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

Lは、存在しないか、または-O-、\*-CH<sub>2</sub>-O-\*\*、\*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*、-CH=CH-および-C-C-からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリル、または5~20員ヘテロアリールであり、ここで、

R<sub>2</sub>のC<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、O(R<sup>e</sup>)およびSF<sub>5</sub>からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>は、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシまたはC<sub>2</sub>~4アルケニルであり、C<sub>2</sub>~4アルケニルがN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよいか、または、

R<sub>3</sub>は、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>がCHであるか、または

R<sub>3</sub>は、Lの\*-CH<sub>2</sub>-O-\*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、C<sub>6</sub>アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

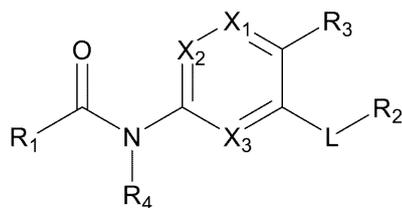
R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>のC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0260】

いくつかの実施形態において、TEAD活性を調節する化合物は、式(C)：



(C)

[式中、

X<sub>1</sub>は、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>6</sub>~20アリールおよびC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>のC<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルまたはN(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)で置換されていてもよいか、または

10

20

30

40

50

$X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、

$X_2$ および $X_3$ は、それぞれ独立して、 $N$ または $C-R_5$ であり、ここで、各 $R_5$ は、独立して、 $H$ 、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{6-20}$ アリールおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$ の $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、

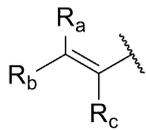
$X_3$ は、 $N$ または $C-H$ であり、

$R_1$ は、

(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいが、または

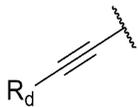
(ii)  $N(R^e)(CN)$ であるか、または

(iii)



であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよいが、または

(iv)



であり、ここで、 $R_d$ は、 $H$ 、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、

$L$ は、存在しないか、または $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分への結合点を示し、 $*$ は分子の残りの部分への結合点を示し、

$R_2$ は、 $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、 $C_{5-13}$ スピロシクリル、または5~20員ヘテロアリールであり、ここで、

$R_2$ の $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリール、 $C_{5-13}$ スピロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

$R_3$ は、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシまたは $C_{2-4}$ アルケニルであり、 $C_{2-4}$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよいが、または、

$R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ が $CH$ であるか、または

$R_3$ は、 $L$ の $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に

10

20

30

40

50

になって、C<sub>6</sub>アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

R<sub>4</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>~6アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

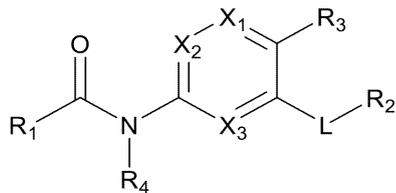
R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>のC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルキル-C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、および3~20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、NO<sub>2</sub>、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

【0261】

いくつかの実施形態において、TEAD活性を調節する化合物は、式(A)：



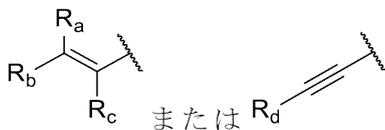
20

[式中、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>は、それぞれ独立して、NまたはC-R<sub>5</sub>であり、ここで、各R<sub>5</sub>は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>6</sub>~20アリールおよびC<sub>1</sub>~6アルキルからなる群から選択され、ここで、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>6</sub>~20アリールまたはC<sub>1</sub>~6アルキルは、置換されていてもよく、

R<sub>1</sub>は、

30



であって、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、置換されていてもよく、

40

Lは、存在しないか、または-O-、\*-CH<sub>2</sub>-O-\*\*、

\*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*、-CH=CH-および-C-C-からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリル、または5~20員ヘテロアリールであり、ここで、C<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリル、または5~20員ヘテロアリールは、独立して、置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>は、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシまたはC<sub>2</sub>~4アルケニルであり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、またはC<sub>2</sub>~4アルケニルは、置換

50

されていてもよいが、または、 $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルを形成するか、または $R_3$ は、 $L$ の $*-CH_2-O-*$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$ アリアルまたは6員ヘテロアリアルを形成し、

$R_4$ は、 $H$ または $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていてもよい]

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0262】

いくつかの実施形態において、TEAD活性を調節する化合物は、上記式(B-1)、式(B)または式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。他の実施形態において、TEAD活性を調節する化合物は、上記式(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)または(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である。

10

【0263】

本開示の化合物(またはその実施形態もしくは態様)は、TEAD活性によって媒介される疾患および状態を治療するための医学的療法として有用である。このような疾患または状態としては、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍を含むがんが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0264】

特定の実施形態において、本開示の化合物(またはその実施形態または態様)は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳部、結

40

50

腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍を含む増殖性障害の医学的療法として投与し得る。

【0265】

一態様において、本開示の化合物(またはその実施形態または態様)は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍を治療するための医学的療法として投与される。

【0266】

他の態様において、本開示は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上

10

20

30

40

50

皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍を治療するための方法であって、治療有効量の本明細書の他の箇所に記載される式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、または(I)に記載の化合物(またはその実施形態もしくは態様)を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0267】

他の態様において、本開示は、TEAD活性を調節するための、本明細書の他の箇所に記載される式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)もしくは(I)の化合物または(またはその実施形態もしくは態様)を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、TEAD活性を調節するための式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)または(I)の化合物の薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0268】

他の態様において、医学的療法における使用のための、本明細書の他の箇所に記載される式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)もしくは(I)の化合物またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0269】

他の態様において、本開示は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍を治療または予防するための方法であって、治療有効量の本明細書の他の箇所に記載される式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、または(I)に記載の化合物(またはその実施形態もしくは態様)を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

20

30

40

【0270】

他の態様において、本開示は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫

50

、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍の治療または予防における使用のための、本明細書の他の箇所に記載される、式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）または（I）の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

## 【0271】

他の態様において、本開示は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍の治療または予防のための医薬の調製のための、本明細書の他の箇所に記載される、式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）または（I）の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

20

30

## 【0272】

他の態様において、本開示は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンお

40

50

よび非ホジキン)、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍の治療または予防のための、本明細書の他の箇所に記載される、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)または(I)の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

10

## 【0273】

他の態様において、本開示は、哺乳動物(例えばヒト)における音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化(異形成および化生)、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍を治療するための方法であって、本明細書の他の箇所に記載される、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)または(I)の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

20

30

## 【0274】

他の態様において、本開示は、TEAD活性を調節するための方法であって、本明細書の他の箇所に記載される式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)もしくは(I)の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩をTEADに接触させることを含む、方法を提供する。

40

## 【0275】

他の態様において、TEAD活性によって媒介される疾患または状態を治療または予防するための、本明細書の他の箇所に記載される式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)もしくは(I)の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を提供する。本実施形態の態様内において、疾患または状態は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管

50

支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である。

10

【0276】

他の態様において、TEAD活性によって媒介される疾患または状態を治療または予防するための医薬の調製のための、本明細書の他の箇所に記載される式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）もしくは（I）の化合物、またはその実施形態もしくは態様、例えばその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。本実施形態の態様内において、疾患または状態は、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である。

20

30

40

【0277】

一態様において、本開示の化合物は、他のアナログと比較してより高い効力を示す。

組合せ療法

【0278】

式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）、（I）、（IA）、（IB）、（IC）、（IC-1）、（ID）、（IE）、（IF）、（IG）、（IH）、（IJ）、（IK）もしくは（IL）の化合物またはその塩は、単独で、または他の治療剤と組み合わせて使用し得る。例えば、組合せ医薬製剤または投与レジメンの第2の剤は、互い

50

に悪影響を及ぼさないように、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物に対して相補的活性を有し得る。化合物は、1つの薬学的組成物内で一緒にまたは別々に投与し得る。一実施形態において、化合物または薬学的に許容され得る塩は、増殖性疾患およびを治療するために細胞傷害剤と共投与することができる。

【0279】

用語「共投与すること」は、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物またはその塩、および細胞傷害剤および放射治療を含む、さらなる薬学的活性成分の、同時投与、または任意の方法の別個の連続的な投与のいずれかを指す。投与が同時でない場合、化合物は互いに近い時間で投与される。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは重要でなく、例えば1つの化合物が局所投与され、他の化合物が経口投与されてよい。

10

【0280】

これらのさらなる剤は、複数回投与レジメンの一部として、本発明の化合物含有組成物とは別に投与し得る。あるいは、これらの剤は、単一組成物中で本発明の化合物と混合された単一剤形の一部であり得る。複数の投与レジメンの一部として投与される場合、2つの活性剤は、同時に、連続的に、または互いにある期間内に、通常は互いに5時間以内に提示され得る。

20

【0281】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ」、「組み合わせた」および関連する用語は、本発明による治療剤の同時投与または連続的投与を指す。例えば、本発明の化合物は、他の治療剤と同時にもしくは連続的に別々の単位剤形で、または単一の単位剤形で一緒に投与し得る。したがって、本発明は、式Iまたは式IIの化合物、追加の治療剤、および薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一単位剤形を提供する。

【0282】

単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる本発明の化合物および追加の治療剤(上記の追加の治療剤を含む組成物中)の両方の量は、治療される宿主および特定の投与様式に応じて変化する。特定の実施形態において、本発明の組成物は、本発明の0.01~100mg/kg体重/日の用量が投与され得るように製剤化される。

30

【0283】

典型的には、治療されている疾患または状態に対して活性を有する任意の剤を共投与し得る。そのような剤の例は、V. T. DevitaおよびS. Hellman(編集)、第6版(2001年2月15日)、Lippincott Williams & Wilkins PublishersによるCancer Principles and Practice of Oncologyに見出すことができる。当業者は、薬物および関与する疾患の特定の特徴に基づいて、どの剤の組合せが有用であるかを識別することができるであろう。

40

【0284】

一実施形態において、治療方法は、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1つの細胞傷害剤の共投与を含む。本明細書で使用される「細胞傷害剤」という用語は、細胞機能を阻害もしくは防止し、および/または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞毒性剤には、放射性同位体(例えばAt<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>、およびLuの放射性同位体)、化学療法剤、成長阻害剤、核分解酵素等の酵素およびその断片、ならびに細菌、真菌

50

、植物または動物由来の低分子毒素または酵素的に活性な毒素等の毒素（その断片および/またはバリエーションを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0285】

例示的な細胞傷害剤は、抗微小管薬、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法薬、アポトーシス促進剤、LDH-A阻害剤、脂肪酸生合成阻害剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤、HDAC阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ならびに代謝阻害剤から選択され得る。

【0286】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学化合物を含む。化学療法剤およびその誘導体の例としては、以下のものが挙げられる：エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、エピガロカテキンガレート、サリノスポラミドA、カーフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラジコール、乳酸脱水素酵素A（LDH-A）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（SUTENT（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、フィナサン酸塩（VATALANIB（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファミブ（SCH66336）、ソラフェニブ（NEXAVAR（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、チオテパ、CYTOXAN（登録商標）シクロホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン等のアルキルスルホネート；ベンゾドール、カルボクオン、メチユレドール、ウレドール等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン；アセトゲニン（特にプラタシンとプラタシノン）；カンプトテシン（トポテカンとイリノテカンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（アドゼレシン、カルゼレシン、ピゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；アドレノコルチコステロイド（プレドニゾンおよびプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；フィナステリドおよびデュタステリドを含む5-レダクターゼ）；ポリノスタット、ロミデプシン、パノピノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189およびCB1-TM1を含む）；エレタロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレスタミン、メクロレスタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等の窒素マスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチンのようなニトロソウレア；エニジン系抗生物質のような抗生物質（例えば、カリチェマイシン、特にカリチェマイシン1Iおよびカリチェマイシン1I（Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 199433:183-186））；ダイネマイシンAを含むダイネマイシン；クロドロネート等のビスホスホネート；エスペラマイシンと同様に、ネオカルジノスタチン発色団および関連する発色団エンジン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、

10

20

30

40

50

ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、A D R I  
 A M Y C I N (登録商標) (ドキシソルピシン)、モルホリノドキシソルピシン、シアノモル  
 ホリノドキシソルピシン、2 - ピロリノドキシソルピシン、デオキシドキシソルピシン)、エピ  
 ルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC等のマイ  
 トマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、  
 ポルフィロマイシン、ピュロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトゾシン  
 、ツベルクリジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルピシン メトトレキサートおよ  
 び5 - フルオロウラシル (5 - F U) 等の抗メタボローム剤；デノプテリン、メトトレキ  
 サート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸アナログ；フルダラビン、6 - メ  
 ルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリンアナログ。アンシタピン、アザ  
 シチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシ  
 フルリジン、エノシタピン、フロクスリジン等のピリミジン類縁体、カルステロン、プロ  
 ピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオステイン、テストラクトン等  
 のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロステイン等の抗アドレナール；  
 フロリン酸等の葉酸補充剤；エースグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレブリ  
 ン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラプシル；ピサントレン；エダトラキサート  
 ；デフォファミン；デメコルシン；ジアジキオン；エルフォミチン；酢酸エリブチン；ア  
 ンエポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンティナン；ロニダ  
 イニン；メイタンシン、アンサミトシン等のメイタンシノイド類 ミトグアゾン；マイト  
 キサントロン；モビダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラル  
 ピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；  
 P S K (登録商標) 多糖複合体 ( J H S N a t u r a l P r o d u c t s , E u g e  
 n e , O r e g . ) ；ラゾキサシン；リゾキシニン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌ  
 アゾン酸；トリアジキオン；2 , 2 ' , 2 ' ' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセ  
 ン (特にT - 2 毒素、ベラキュリンA、ロリジンAおよびアングイジン)；ウレタン；ピ  
 ンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；マイトプロニトール；マイトラクトール；ピ  
 ボプロマン；ガシトシン；アラビノシド (「A r a - C」)；シクロホスファミド；チオ  
 テパ；タキソイド、例えば、T A X O L (パクリタキセル；B r i s t o l - M y e r s  
 S q u i b b O n c o l o g y、ニュージャージー州プリンストン)、A B R A X A N  
 E (登録商標) (クレモフォフリー)、パクリタキセルのアルブミン設計ナノ粒子製剤 ( 30  
 A m e r i c a n P h a r m a c e u t i c a l P a r t n e r s、イリノイ州シャ  
 ウンバーグ)、およびT A X O T E R E (登録商標) (ドセタキセル、ドクセタキセル (d  
 o x e t a x e l)；S a n o f i - A v e n t i s)、クロランブシル、G E M Z A  
 R (登録商標) (ゲムシタピン)、6 - チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサ  
 ート；シスプラチンおよびカルボプラチン等の白金アナログ；ピンブラスチン；エトポシ  
 ド (V P - 1 6)；イボスファミド；マイトキサントロン；ピンクリスチン；N A V E L  
 B I N E (登録商標) (v i n o r e l b i n e)；ノバンドロン；テニポシド；エダト  
 レキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カベシタピン (X E L O D A (登録商標  
 ))；イバンドロネート；C P T - 1 1；トポイソメラーゼ阻害剤R F S 2 0 0 0；ジフ  
 ルオロメチルオルニチン (D M F O)；レチノイン酸等のレチノイド；ならびに上記のい  
 ずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体。 40

【0287】

また、化学療法剤としては、以下が挙げられる：(i) 抗エストロゲンおよび選択的エ  
 ストロゲン受容体モジュレーター (S E R M) 等、腫瘍に対するホルモン作用を調節または  
 阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン (N O L V A D E X ( 50  
 登録商標) を含む；クエン酸タモキシフェン)、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨード  
 キシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L  
 Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、およびF A R E S T O N (登録商標) (クエン酸トレ  
 ミフィン)；(ii) 副腎においてエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害  
 するアロマターゼ阻害剤、例えば、4 (5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、M E

G A S E (登録商標) (酢酸メグストロール)、A R O M A S I N (登録商標) (エキセメスタン; P f i z e r)、フォルメスタニー、ファドロゾール、R I V I S O R (登録商標) (ボルゾール)、F E M A R A (登録商標) (レトロゾール; N o v a r t i s)、A R I M I D E X (登録商標) (アナストロゾール; A s t r a Z e n e c a)等の抗アンドロゲン剤、( i i i )フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロライド、およびゴセレリン等の抗アンドロゲン剤; プセレリン、トリプレリン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランスレチオン酸、フェンレチニドと並んでトロキサシタピン(1,3-ジオキサランスクレオシドシトシン類縁体); ( i v )プロテインキナーゼ阻害剤; ( v )脂質キナーゼ阻害剤; ( v i )アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常細胞増殖に  
10  
関与するシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害するもの、例えばP K C - 、R a l f およびH - R a s ; ; ( v i i ) V E G F 発現阻害剤(例えばA N G I O Z Y M E (登録商標))およびH E R 2 発現阻害剤等のリボザイム; ( v i i i ) 遺伝子治療ワクチン、例えば、A L L O V E C T I N (登録商標)、L E U V E C T I N (登録商標)およびV A X I D (登録商標)等のワクチン; P R O L E U K I N (登録商標)、r I L - 2 ; L U R T O T E C A N (登録商標)等のトポイソメラーゼ1阻害剤; A B A R E L I X (登録商標) r m R H ; ならびに( i x ) 上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸および誘導体。

#### 【0288】

化学療法剤としては、抗体、例えば、アレムツズマブ(C a m p a t h)、ベバシズマブ(A V A S T I N (登録商標)、G e n e n t e c h)、セツキシマブ(E R B I T U X (登録商標)、I m c l o n e)、パニツムマブ(V E C T I B I X (登録商標)、A m g e n)、リツキシマブ(R I T U X A N (登録商標)、G e n e n t e c h / B i o g e n I d e c)、ペルツズマブ(O M N I T A R G (登録商標)、2 C 4、G e n e n t e c h)、トラスツズマブ(H E R C E P T I N (登録商標)、G e n e n t e c h)、トシツモマブ(B e x x a r、C o r i x i a)、および抗体-薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン(M Y L O T A R G (登録商標)、W y e t h)も挙げられる。本発明の化合物と組み合わせた剤としての治療可能性を有するさらなるヒトモノクローナル抗体には、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、パピネオズマブ、ピバツズマブメルタンシン(b i v a t u z u m a b m e r t a n s i n e)、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エピラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブ・オゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロットズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブ・テトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブ・セルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、およびインターロイキン12 p 4 0 タンパク質を認識するように遺伝的に改変された、組換え型で専らヒト配列の完全長I g G<sub>1</sub> 抗体である、抗インターロイキン-12 (A B T - 8 7 4 / J 6 9 5、W y e t h R e s e a r c h a n d A b b o t t L a b o r a t o r i e s)が挙げられる。  
30  
40

#### 【0289】

化学療法剤としては、それに結合するか、またはさもなければそれと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を阻止または低減する化合物を指し、代替的に「E G F R アンタゴニスト」とも称される「E G F R 阻害剤」も挙げられる。このような剤の例としては、E G F R に結合する抗体および低分子が挙げられる。E G F R に結合する抗体の例としては  
50

、以下のものが挙げられる：M A b 579 ( A T C C C R L H B 8506 )、M A b 455 ( A T C C C R L H B 8507 )、M A b 225 ( A T C C C R L 8508 )、M A b 528 ( A T C C C R L 8509 ) ( 参照、米国特許第4,943,533号、Mendelsohn et al. ) およびそのバリエーション、例えばキメラ化225 ( C 2 2 5 またはセツキシマブ；E R B U T I X ( 登録商標 ) ) およびリシェイプヒト225 ( H 2 2 5 ) ( 国際公開第96/40210号、Imclone Systems Inc. 参照)、完全ヒト、E G F R 標的化抗体 I M C - 1 1 F 8 ( I m c l o n e )、I I 型変異 E G F R に結合する抗体 ( 米国特許第5,212,290号)、米国特許第5,891,996号に記載されているような E G F R に結合するヒト化抗体およびキメラ抗体および A B X - E G F または P a n i t u m u m a b ( 国際公開第98/50433号、Abgenix / Amgen 参照 ) のような E G F R と結合するヒト抗体、E M D 55900 ( S t r a g l i o t t o e t a l . E u r . J . C a n c e r 32A:636-640(1996) )、E G F R 結合について E G F および T G F - の両方と競合する E G F R に対するヒト化 E G F R 抗体である E M D 7200 ( マツズマブ )、ヒト E G F R 抗体、H u M a x - E G F R ( G e n M a b )、E 1 . 1、E 2 . 4、E 2 . 5、E 6 . 2、E 6 . 4、E 2 . 1 1、E 6 . 3 および E 7 . 6 . 3 として知られ得る、および米国特許第6,235,883号に記載の完全ヒト抗体、M D X - 447 ( M e d a r e x I n c . ) および m A b 806 または ヒ化 m A b 806 ( J o h n s e t a l . , J . B i o l . C h e m . 279(29):30375-30384(2004) )。抗 E G F R 抗体は、細胞傷害剤にコンジュゲートされ、それによりイムノコンジュゲートを生成し得る ( 例えば、欧州特許第659,439A2号、Merck Patent GmbH 参照 )。E G F R アンタゴニストとしては、米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、および同第5,747,498号、ならびに以下の P C T 公報：国際公開第98/14451号、同第98/50038号、同第99/09016号、および同第99/24037号に記載の化合物等の低分子が挙げられる。特定の低分子 E G F R アンタゴニストとしては、O S I - 774 ( C P - 358774、エルロチニブ、T A R C E V A ( 登録商標 )、G e n e n t e c h / O S I P h a r m a c e u t i c a l s )、P D 183805 ( C I 1033、2 - プロペンアミド、N - [ 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ] - 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロポキシ ] - 6 - キナゾリニル ] -、二塩酸塩、P f i z e r I n c . )、Z D 1839、ゲフィチニブ ( I R E S S A ( 登録商標 ) ) 4 - ( 3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロアニリノ ) - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) キナゾリン、A s t r a Z e n e c a )、Z M 105180 ( ( 6 - アミノ - 4 - ( 3 - メチルフェニル - アミノ ) - キナゾリン、Z e n e c a )、B I B X - 1382 ( N 8 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - N 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ピリミド [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 2 , 8 - ジアミン、B o e h r i n g e r I n g e l h e i m )、P K I - 166 ( ( R ) - 4 - [ 4 - [ ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - フェノール )、( R ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - [ ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ] - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン )、C L - 387785 ( N - [ 4 - [ ( 3 - プロモフェニル ) アミノ ] - 6 - キナゾリニル ] - 2 - プチンアミド )、E K B - 569 ( N - [ 4 - [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル ] - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - プチンアミド ) ( W y e t h )、A G 1478 ( P f i z e r )、A G 1571 ( S U 5271、P f i z e r )、および二

10

20

30

40

50

重EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、GSK572016またはN-[3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6[5[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン)が挙げられる。

【0290】

化学療法剤としては、「チロシンキナーゼ阻害剤」、例えば、前段落に記載のEGFR標的薬物；低分子HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Takedaから入手可能なTAK165；ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤であるCP-724,714(PfizerおよびOSI)；二重HER阻害剤、例えば、EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFR過剰発現細胞の両方を阻害するEKB-569(Wyethから入手可能)；ラパチニブ(GSK572016、Glaxo-SmithKlineから入手可能)；経口HER2およびEGFRチロシンキナーゼ阻害剤；PKI-166(Novartisから入手可能)；pan-HER阻害剤、例えば、カネルチニブ(CI-1033、Pharmacia)；Raf-1阻害剤、例えば、Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132；非HER標的TK阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標)、Glaxo SmithKlineから入手可能)；多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ(SUTENT(登録商標)、Pfizerから入手可能)；VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、パタラニブ(PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能)；MAPK細胞外制御キナーゼI阻害剤CI-1040(Pharmaciaから入手可能)；キナゾリン、例えば、PD153035,4-(3-クロロアニリノ)キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン、例えば、CGP59326、CGP60261、およびCGP62706；ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン；クルクミン(ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド)；ニトロチオフェン部分を含むチルホスチン；PD-0183805(Warner-Lambert)；アンチセンス分子(例えば、HERコード核酸に結合するもの)、キノキサリン(米国特許第5,804,396号)；トリホスチン(tryphostin)(米国特許第5,804,396号)；ZD6474(AstraZeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；pan-HER阻害剤、例えば、CI-1033(Pfizer)；Affinitac(ISIS3521、Isis/Lilly)；メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標))；PKI166(Novartis)；GW2016(Glaxo SmithKline)；CI-1033(Pfizer)；EKB-569(Wyeth)；セマキシニブ(Pfizer)；ZD6474(AstraZeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；INC-1C11(Imclone)、ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標))；または以下の特許公報：米国特許第5,804,396号、国際公開第1999/09016号(American Cyanamid)、国際公開第1998/43960号(American Cyanamid)、国際公開第1997/38983号(Warner Lambert)、国際公開第1999/06378号(Warner Lambert)、国際公開第1999/06396号(Warner Lambert)、国際公開第1996/30347号(Pfizer, Inc)、国際公開第1996/33978号(Zeneca)、国際公開第1996/3397号(Zeneca)、および国際公開第1996/33980号(Zeneca)のうちのいずれかに記載のものも挙げられる。

【0291】

化学療法剤としてはまた、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生BCG、ベ

10

20

30

40

50

バクジマブ、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラピン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララピン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマラーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM - 26、6 - TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾレドロネート、およびゾレドロネート、ならにそれらの薬学的に許容され得る塩も挙げられる。

10

## 【0292】

また、化学療法剤としては、以下が挙げられる：ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チクソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、ベタメタゾンナトリウムリン酸塩、デキサメタゾン、デキサメタゾンナトリウムリン酸塩、フルオコルトン、ヒドロコルチゾン - 17 - ブチレート、ヒドロコルチゾン - 17 - バレレート、アクロメタゾンジプロピオン酸塩、ベタメタゾンバレレート、ベタメタゾンジプロピオン酸塩、プレドニカルベート、クロベタゾン - 17 - ブチレート、クロベタゾール - 17 - プロピオン酸塩、フルオコルトンカプロエート、フルオコルトンピバル酸塩およびフルプレドニデンアセテート、フェニアラニン - グルタミン - グリシン ( F E G ) およびその D 異性体形態 ( f e G ) 等の免疫選択的抗炎症ペプチド ( I m S A I D ) ( I M U L A N B i o T h e r a p e u t i c s , L L C ) ; アザチオプリン、シクロスポリン ( シクロスポリン A ) 、 D - ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミデミノサイクリン、スルファサラジン等の抗リウマチ薬；エタネルセプト ( エンブレル ) 、インフリキシマブ ( レミケード ) 、アダリムマブ ( ヒュミラ ) 、セルトリスマブベゴール ( チムジア ) 、ゴリムマブ ( シンボニ ) 、アナキンラ ( キネレ ) 等のインターロイキン 1 ( I L - 1 ) 遮断薬、アバタセプト ( オレンシア ) 等の T 細胞共刺激ブロッカー、トシリズマブ ( A C T E M E R A ( 登録商標 ) ) 等のインターロイキン 6 ( I L - 6 ) ブロッカー、レブリキズマブ等のインターロイキン 13 ( I L - 13 ) 遮断薬；ロントリズマブ等のインターフェロンアルファ ( I F N ) ブロッカー； r h u M A b B e t a 7 等の B e t a 7 インテグリンブロッカー；抗 M 1 p r i m e 等の I g E 経路ブロッカー、分泌されたホモ三量体 L T a 3 および抗リンホトキシンアルファ ( L T a ) 等の膜結合ヘテロ三量体 L T a 1 / 2 ブロッカー；放射性同位元素 ( 例えば、 A t <sup>211</sup>、 I <sup>131</sup>、 I <sup>125</sup>、 Y <sup>90</sup>、 R e <sup>186</sup>、 R e <sup>188</sup>、 S m <sup>153</sup>、 B i <sup>212</sup>、 P <sup>32</sup>、 P b <sup>212</sup> および L u の放射性同位体 ) ；チオプラチン、 P S - 341、フェニルブチレート、 E T - 18 - O C H <sub>3</sub>、またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ( L - 739749、L - 744832 ) 等のその他の治験薬；ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸およびそれらの誘導体等のポリフェノール；クロロキン等のオートファジー阻害剤；デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール ( ドロナビノール、 M A R I N O L ( 登録商標 ) ) ；ベータラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸およびその誘導体；アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、および 9 - アミノカンプトテシン ) ；ポドフィロトキシン；テガフル ( U F T O R A L ( 登録商標 ) ) ；ベキサロテン ( T A R G R E T I N ( 登録商標 ) ) ；クロドロネート ( 例えば、 B O N E F O S ( 登録商標 ) または O S T A C ( 登録商標 ) ) 、エチドロネート ( D I D R O C A L ( 登録商標 ) ) 、 N E - 58095、ゾレドロネート / ゾレドロネート ( Z O M E T A ( 登録商標 ) ) 、アレンドロネート ( F O S A M A X ( 登録商標 ) ) 、パミドロネート ( A R E D I A ( 登録商標 ) ) 、チルドロネート ( S K E L I D ( 登録商標 ) ) 等のビスホスホネート)、またはリセドロネート ( A C T O N E L ( 登録商標 ) ) ；ならびに上皮成長因子受容体 ( E G F - R ) ； T H E R A T O P E ( 登録商標 ) ワ

20

30

40

50

クチン等のワクチン；ペリホシン、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、PS341）；CCI-779；ティピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；オブリメルセンナトリウム（GENASENSE（登録商標））等のBcl-2阻害剤；ピキサントロン；ロナファルニブ（SCH 6636、SARASAR（商標））等のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸または誘導体；ならびにシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾロンの併用療法の略であるCHOP、および5-FUとロイコボリンを組み合わせたオキサリプラチン（ELOXATIN（商標））の治療レジメンの略であるFOLFOXのような上記の2つ以上の組合せ。

10

## 【0293】

化学療法剤としてはまた、鎮痛効果、解熱効果、および抗炎症効果を有する非ステロイド抗炎症薬が挙げられ得る。NSAIDは、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤を含む。NSAIDの具体的な例としては、アスピリン、プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、およびナプロキセン、酢酸誘導体、例えば、インドメタシン、スリダク、エトドラク、ジクロフェナク、エノール酸誘導体、例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカム、フェナム酸誘導体、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ならびにCOX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブが挙げられる。NSAIDは、リウマチ性関節炎、変形性関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織損傷に起因する軽度～中程度の疼痛、発熱、腸閉塞症、ならびに腎臓痛等の状態の症状軽減に適応し得る。

20

## 【0294】

特定の実施形態において、化学療法剤としては、これらに限定されないが、特に、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）、ピンカルカロイド（例えば、ピンブラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキシソルピシン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、シスプラチン、mTOR阻害剤（例えば、ラパマイシン）、メトトレキサート、アクチノマイシンD、ドラスタチン10、コルヒチン、トリメトレキサート、メトプリン、シクロスポリン、ダウノルビシン、テニポシド、アムホテリシン、アルキル化剤（例えば、クロラムブシル）、5-フルオロウラシル、カンプトテシン、シスプラチン、メトロニダゾールおよびメシル酸イマチニブが挙げられる。他の実施形態において、本発明の化合物は、ペバシズマブもしくはパニツムマブ等の生物学的剤と組み合わせて投与される。

30

## 【0295】

特定の実施形態において、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る組成物は、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、生BCG、ペバキシマブ、フルオロウラシル、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カベシタピン、カンプトテシン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、クラドリピン、クロファラピン、シクロホスファミド、シタラピン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン、ダウネチン、デナイルキン、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキシソルピシン（中性）、塩酸ドキシソルピシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピルピシン、エポエチンアルファ、エロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラピン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシウレア、イ

40

50

ブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、メシル酸インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、6 - M P、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマラーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、V M - 2 6、テストラクトン、チオグアニン、6 - T G、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、A T R A、ウラシルマスタード、バルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルビン、ゾレドロネートまたはゾレドロン酸の任意の1つまたは複数から選択される抗増殖または化学療法剤と組み合わせて投与される。

【0296】

化学療法剤としてはまた、塩酸ドネベジルおよびリバスチグミン等のアルツハイマー病の治療、L - D O P A /カルビドパ、エンタカポン、ロピロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジン等のパーキンソン病の治療、ベータインターフェロン（例えば、A v o n e x（登録商標）およびR e b i f（登録商標））、酢酸グラチラマーおよびミトキサントロン等の多発性硬化症（M S）を治療するための剤、アルブテロールおよびモンテルカストナトリウム等の喘息の治療、ジプレキサ、リスペルダル、セロケル、ハロペリドール等の統合失調症を治療するための剤、コルチコステロイド、T N F遮断薬、I L - 1 R A、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン等の抗炎症剤、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン等の免疫調節剤および免疫抑制剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、M A O阻害剤、インターフェロン、抗癌薬、イオンチャンネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン剤等の神経栄養因子、遮断薬、A C E阻害剤、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬およびスタチン等の心血管疾患を治療するための剤、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤等の肝疾患を治療するための剤、コルチコステロイド等、血液障害を治療するための剤、抗白血病剤および成長因子、および免疫不全障害を治療するための剤、例えば、ガンマグロブリンが挙げられる。

【0297】

さらに、化学療法剤としては、本明細書に記載する任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体、および、これらの2つ以上の組合せが挙げられる。

【0298】

他の実施形態において、P D - 1軸結合アンタゴニストと組み合わせてがんを治療するために、本明細書の他の箇所に記載される、式（A）、（B）、（B - 1）、（I）、（I A）、（I B）、（I C）、（I C - 1）、（I D）、（I E）、（I F）、（I G）、（I H）、（I J）、（I K）もしくは（I L）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩、またはその実施形態もしくは態様を使用する方法が提供される。

【0299】

用語「P D - 1軸結合アンタゴニスト」とは、P D - 1シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能不全を除去するために、P D - 1軸結合パートナーとその1つまたは複数の結合パートナーとの相互作用を阻害する分子を意味し、その結果、T細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞殺傷）を回復または増強することになる。本明細書で使用される場合、P D - 1軸結合アンタゴニストは、P D - 1結合アンタゴニ

10

20

30

40

50

スト、PD-L1結合アンタゴニスト、およびPD-L2結合アンタゴニストを含む。

【0300】

「PD-1結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1とその結合パートナーのうちの1つまたは複数、例えば、PD-L1、PD-L2との相互作用に起因するシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のその結合パートナーのうちの1つまたは複数への結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L1および/またはPD-L2への結合を阻害する。例えば、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、ならびにPD-1とPD-L1および/またはPD-L2との相互作用に起因するシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1を介するシグナル伝達を媒介したTリンパ球で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能障害T細胞の機能障害性をより低くする（例えば、抗原認識へのエフェクタ応答を増強する）。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体である。PD-1結合アンタゴニストの具体例を以下に示す。

10

【0301】

「PD-L1結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L1とその結合パートナーのうちのいずれか1つまたは複数、例えば、PD-1、B7-1との相互作用に起因するシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1および/またはB7-1への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-L1結合拮抗薬は、抗PD-L1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、およびPD-L1とその結合パートナーのうちの1つまたは複数、例えば、PD-1、B7-1との相互作用に起因するシグナル伝達を低減する、遮断する、阻害する、消失させる、または妨害する他の分子を含む。一実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1を介するシグナル伝達を媒介したTリンパ球上で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能不全のT細胞の機能不全状態を軽減する（例えば、抗原認識へのエフェクタ応答を増強する）。いくつかの実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。PD-L1結合アンタゴニストの具体例を以下に示す。

20

30

【0302】

用語「PD-L2結合アンタゴニスト」、PD-L2とPD-1等の1つまたは複数の結合パートナーのいずれかとの相互作用の結果として生じるシグナル伝達を減少させたり、遮断したり、阻害したり、妨害したりする分子を指す。いくつかの実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のその結合パートナーのうちの1つまたは複数への結合を阻害する分子である。具体的な一態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のPD-1への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-L2アンタゴニストは、抗PD-L2抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、およびPD-L2とその結合パートナーのうちのいずれか1つまたは複数、例えば、PD-1との相互作用に起因するシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2を介するシグナル伝達を媒介したTリンパ球で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能障害T細胞の機能障害性をより低くする（例えば、抗原認識へのエフェクタ応答を増強する）。いくつかの実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストは、イムノアドヘシンである。

40

【0303】

PD-1軸結合アンタゴニスト

50

## 【0304】

他の実施形態において、有効量のPD-1軸結合アンタゴニストと、本明細書の他の箇所に記載される、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を個体に投与することを含む、がんを治療するための方法が本明細書中に提供される。有効量のPD-1軸結合アンタゴニストと、本明細書の他の箇所に記載される、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を個体に投与することを含む、個体(例えばがんを有する個体)における免疫機能または応答を増強する方法もまた本明細書中に提供される。

10

## 【0305】

そのような方法において、PD-1軸結合アンタゴニストとしては、PD-1結合アンタゴニスト、PDL1結合アンタゴニストおよび/またはPDL2結合アンタゴニストが挙げられる。「PD-1」の代替名としては、CD279およびSLEB2が挙げられる。「PDL1」の別名には、B7-H1、B7-4、CD274、およびB7-Hが含まれる。「PDL2」の別名には、B7-DC、Btdc、およびCD273が含まれる。いくつかの実施形態では、PD-1、PDL1、およびPDL2は、ヒトPD-1、PDL1、およびPDL2である。

20

## 【0306】

いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な一態様では、PD-1のリガンド結合パートナーは、PDL1および/またはPDL2である。他の実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な一態様では、PDL1の結合パートナーは、PD-1および/またはB7-1である。他の実施形態において、PDL2結合アンタゴニストは、PDL2のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な一態様において、PDL2の結合パートナーは、PD-1である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、免疫アデシン、融合タンパク質、オリゴペプチドまたは低分子であってもよい。アンタゴニストが抗体である場合、いくつかの実施形態では、抗体は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4からなる群より選択されるヒト定常領域を含む。

30

## 【0307】

抗PD-1抗体

## 【0308】

いくつかの実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体である。本明細書に開示される方法において、様々な抗PDL1抗体を利用することができる。本明細書の実施形態のいずれにおいても、PD-1抗体は、ヒトPD-1またはそのバリエーションに結合することができる。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、および(Fab')<sub>2</sub>断片からなる群より選択される抗体断片である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、キメラ抗体またはヒト化抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体はヒト抗体である。

40

## 【0309】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(CAS登録番号946414-94-4)である。ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb/Ono)、別名、MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558、およびOPDIVO(登録商標)は、国際公開第2006/121168号に記載の抗PD-1抗体である。ニボルマブは、重鎖および軽鎖配列を含み、こ

50

こで、

( a ) 重鎖は、アミノ酸配列：

Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L D C K A S G I T F S N S G M H W V R Q  
 A P G K G L E W V A V I W Y D G S K R Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T  
 L F L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T N D D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G  
 P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A  
 L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V  
 D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P  
 K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H  
 N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N  
 K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L  
 T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F  
 L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L  
 G K ( 配列番号 1 ) を含み、および

( b ) 軽鎖は、アミノ酸配列：

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y Q Q K  
 P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L  
 E P E D F A V Y Y C Q Q S S N W P R T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F  
 P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N  
 S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H  
 Q G L S S P V T K S F N R G E C ( 配列番号 2 ) を含む。

【 0 3 1 0 】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、配列番号1および配列番号2からの6つのHVR配列を含む(例えば、配列番号1の3つの重鎖HVRおよび配列番号2の3つの軽鎖HVR)。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、配列番号1からの重鎖可変ドメインおよび配列番号2からの軽鎖可変ドメインを含む。

【 0 3 1 1 】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体はペンブロリズマブ(CAS登録番号：  
 1374853-91-4)である。ペンブロリズマブ(Merck)は、MK-347  
 5、Merck 3475、ラムブロリズマブ、KEYTRUDA(登録商標)、および  
 SCH-900475としても知られており、国際公開第2009/114335号に記  
 載の抗PD-1抗体である。ペンブロゾリズマブは、重鎖および軽鎖配列を含み、ここで

( a ) 重鎖は、アミノ酸配列：

Q V Q L V Q S G V E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y Y M Y W V R Q  
 A P G Q G L E W M G G I N P S N G G T N F N E K F K N R V T L T T D S S T T T  
 A Y M E L K S L Q F D D T A V Y Y C A R R D Y R F D M G F D Y W G Q G T T V T  
 V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V  
 T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L  
 G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L  
 G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F  
 N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L  
 N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P  
 S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K  
 T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L  
 H N H Y T Q K S L S L S L G K ( 配列番号 3 ) を含み、および

( b ) 軽鎖は、アミノ酸配列：

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S K G V S T S G Y S Y L H  
 W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y L A S Y L E S G V P A R F S G S G S G T D F T L  
 T I S S L E P E D F A V Y Y C Q H S R D L P L T F G G G T K V E I K R T V A A P

S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N  
A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V  
Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C ( 配列番号 4 ) を含む。

## 【0312】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、配列番号3および配列番号4からの6つのHVR配列を含む(例えば、配列番号3の3つの重鎖HVRおよび配列番号4の3つの軽鎖HVR)。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、配列番号3からの重鎖可変ドメインおよび配列番号4からの軽鎖可変ドメインを含む。

## 【0313】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、MEDI-0680 (AMP-51 10  
4; AstraZeneca) である。MEDI-0680はヒト化IgG4抗PD-1抗体である。

## 【0314】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、PDR001 (CAS登録番号18  
59072-53-9、Novartis) である。PDR001は、PD-1へのPDL1およびPDL2の結合をブロックする、ヒト化IgG4抗PD-1抗体である。

## 【0315】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、REGN2810 (Regeneron) である。REGN2810はヒト抗PD1抗体である。

## 【0316】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、BGB-108 (BeiGene) 20  
である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、BGB-A317 (BeiGene) である。

## 【0317】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、JS-001 (Shanghai Junshi) である。JS-001はヒト化抗PD1抗体である。

## 【0318】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、STI-A1110 (Sorrento) である。STI-A1110はヒト抗PD1抗体である。

## 【0319】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、INCSHR-1210 (Incyte) 30  
である。INCSHR-1210は、ヒトIgG4抗PD1抗体である。

## 【0320】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、PF-06801591 (Pfizer) である。

## 【0321】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、TSR-042 (ANB011として知られている、Tesarco/AnaptysBio) である。

## 【0322】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、AM0001 (ARMO Biosciences) 40  
である。

## 【0323】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings) である。ENUM 244C8は、PDL1のPD-1に対する結合をブロックすることなく、PD-1の機能を阻害する抗PD-1抗体である。

## 【0324】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ENUM 388D4 (Enumeral Biomedical Holdings) である。ENUM 388D4は、PDL1のPD-1に対する結合を競合的に阻害する抗PD-1抗体である。 50

## 【0325】

いくつかの実施形態において、PD-1抗体は、国際公開第2015/112800号（出願人：Regeneron）、国際公開第2015/112805号（出願人：Regeneron）、国際公開第2015/112900号（出願人：Novartis）、米国特許出願公開第20150210769号（Novartisに譲渡）、国際公開第2016/089873号（出願人：Celgene）、国際公開第2015/035606号（出願人：Beigene）、国際公開第2015/085847号（出願人：Shanghai Hengrui Pharmaceutical/Jiangsu Hengrui Medicine）、国際公開第2014/206107号（出願人：Shanghai Junshi Biosciences/Junmeng Biosciences）、国際公開第2012/145493号（出願人：Amplimmune）、米国特許第9205148号（MedImmuneに譲渡）、国際公開第2015/119930号（出願人：Pfizer/Merck）、国際公開第2015/119923号（出願人：Pfizer/Merck）、国際公開第2016/032927号（出願人：Pfizer/Merck）、国際公開第2014/179664号（出願人：AnaptysBio）、国際公開第2016/106160号（出願人：Enumeral）、および国際公開第2014/194302号（出願人：Sorrento）に記載されるPD-1抗体由来の6つのHVR配列（例えば、3つの重鎖HVRおよび3つの軽鎖HVR）および/または重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む。

10

## 【0326】

抗PDL1抗体

20

## 【0327】

いくつかの実施形態において、PD-1軸結合アンタゴニストは、抗PDL1抗体である。本明細書では、様々な抗PDL1抗体が企図され、記載されている。本明細書における任意の実施形態において、単離された抗PDL1抗体は、ヒトPDL1、例えば、UniProtKB/Swiss-Prot受託番号Q9NZQ7.1に示されるヒトPDL1、またはそのバリエーションに結合することができる。いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、PDL1とPD-1との間の結合および/またはPDL1とB7-1との間の結合を阻害することができる。いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFvおよび(Fab')<sub>2</sub>断片からなる群より選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、キメラ抗体またはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、ヒト抗体である。本発明の方法に有用な抗PDL1抗体の例、およびその作製方法は、PCT特許出願第2010/077634号および米国特許第8,217,149号に記載されており、これらは共に本明細書に組み込まれる。

30

## 【0328】

いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体はアテゾリズマブ（CAS登録番号：1422185-06-5）である。MPDL3280Aとしても知られるアテゾリズマブ（Genentech）は、抗PDL1抗体である。

40

## 【0329】

アテゾリズマブは、

(a) それぞれGFTFSDSWIH（配列番号5）、AWISPYGGSTYYADSVKG（配列番号6）、およびRHWPGGFDY（配列番号7）の、HVR-H1、HVR-H2、およびHVR-H3配列、

(b) それぞれRASQDVSTAVA（配列番号8）、SASFLYS（配列番号9）、およびQQYLYHPAT（配列番号10）の、HVR-L1、HVR-L2、およびHVR-L3配列を含む。

## 【0330】

アテゾリズマブは、重鎖および軽鎖配列を含み、ここで、

50

( a ) 重鎖可変領域配列は、アミノ酸配列：

EVQLVESGGGLVQP... (配列番号 11) を含み、および

( b ) 軽鎖可変領域配列は、アミノ酸配列：

DIQMTQSPSSLSASV... (配列番号 12) を含む。

10

【0331】

アテゾリズマブは、重鎖および軽鎖配列を含み、ここで、

( a ) 重鎖は、アミノ酸配列：

EVQLVESGGGLVQP... (配列番号 13) を含み、および

20

( b ) 軽鎖は、アミノ酸配列：

DIQMTQSPSSLSASV... (配列番号 14) を含む。

30

【0332】

いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体はアベルマブ(CAS登録番号：1537032-82-8)である。MSB0010718Cとしても知られるアベルマブは、ヒトモノクローナルIgG1抗PDL1抗体(Merck KGaA、Pfizer)である。アテゾリズマブは、重鎖および軽鎖配列を含み、ここで、

( a ) 重鎖は、アミノ酸配列：

EVQLLES... (配列番号 15) を含み、および

40

50

(b) 軽鎖は、アミノ酸配列：

Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y Q  
 Q H P G K A P K L M I Y D V S N R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G  
 L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S S S T R V F G T G T K V T V L G Q P K A N P T V  
 T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V A W K A D G S P V  
 K A G V E T T K P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q W K S H R S Y S C Q V  
 T H E G S T V E K T V A P T E C S (配列番号16)を含む。

【0333】

いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、配列番号15および配列番号16からの6つのHVR配列を含む(例えば、配列番号15の3つの重鎖HVRおよび配列番号16の3つの軽鎖HVR)。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、配列番号15からの重鎖可変ドメインおよび配列番号16からの軽鎖可変ドメインを含む。

10

【0334】

いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、デュルバルマブ(CAS登録番号:1428935-60-7)MED I 4 7 3 6としても知られるデュルバルマブは、国際公開第2011/066389号および米国特許出願公開第2013/034559号に記載されている、Fc最適化ヒトモノクローナルIgG1カッパ抗PDL1抗体(MedImmune、AstraZeneca)である。デュルバルマブは、重鎖および軽鎖配列を含み、ここで、

(a) 重鎖は、アミノ酸配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S R Y W M S W V R Q  
 A P G K G L E W V A N I K Q D G S E K Y Y V D S V K G R F T I S R D N A K N S L  
 Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R E G G W F G E L A F D Y W G Q G T L V T V  
 S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T  
 V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T  
 Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E F E  
 G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F  
 N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N  
 G K E Y K C K V S N K A L P A S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R  
 E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P  
 P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H  
 Y T Q K S L S L S P G (配列番号17)を含み、および

20

30

(b) 軽鎖は、アミノ酸配列：

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q R V S S S Y L A W Y Q Q  
 K P G Q A P R L L I Y D A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L  
 E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S L P W T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F  
 P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N  
 S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H  
 Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号18)を含む。

【0335】

いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、配列番号17および配列番号18からの6つのHVR配列を含む(例えば、配列番号17の3つの重鎖HVRおよび配列番号18の3つの軽鎖HVR)。いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、配列番号17からの重鎖可変ドメインおよび配列番号18からの軽鎖可変ドメインを含む。

40

【0336】

いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、MDX-1105(Bristol Myers Squibb)である。BMS-936559としても知られるMDX-1105は、国際公開第2007/005874号に記載の抗PDL1抗体である。

【0337】

いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、LY3300054(Elili

50

l l y ) である。

【0338】

いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、STI-A1014 ( Sorrento ) である。STI-A1014はヒト抗PDL1抗体である。

【0339】

いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体はKN035 ( Suzhou Alphamab ) である。KN035は、ラクダファージディスプレイライブラリーから生成されたシングルドメイン抗体 ( dAB ) である。

【0340】

いくつかの実施形態において、抗PDL1抗体は、(例えば、腫瘍微小環境中のプロテアーゼによって)切断されると、抗体抗原結合ドメインを活性化して、例えば、非結合性立体部位を除去することによって、その抗原を結合させることができるようにする、切断可能な部位またはリンカーから構成される。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体はCX-072 ( CytomX Therapeutics ) である。

【0341】

いくつかの実施形態では、PDL1抗体は、6つのHVR配列(例えば、3つの重鎖HVRおよび3つの軽鎖HVR)、ならびに/または米国特許出願公開第20160108123号 ( Novartis に譲渡 )、国際公開第2016/000619号 ( 出願人: Beigene )、同第2012/145493号 ( 出願人: Amplimmune )、米国特許第9205148号 ( MedImmune に譲渡 )、国際公開第2013/181634号 ( 出願人: Sorrento )、および同第2016/061142号 ( 出願人: Novartis ) に記載されたPDL1抗体からの重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含む。

【0342】

なおさらなる具体的な一態様では、PD-1またはPDL1抗体は、低減されたまたは最小のエフェクタ機能を有する。さらなる具体的な一態様において、最小のエフェクタ機能は、「エフェクタのないFc突然変異」またはグリコシル化突然変異から生じる。なおさらなる一実施形態において、エフェクタなしのFc変異は、定常領域内のN297AまたはD265A/N297A置換である。いくつかの実施形態では、単離された抗PDL1抗体は、アグリコシル化される。抗体のグリコシル化は、典型的には、N結合型またはO結合型のいずれかである。N結合型とは、炭水化物部分のアスパラギン残基の側鎖への結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン-X-セリンおよびアスパラギン-X-トレオニン(式中、Xは、プロリン以外の任意のアミノ酸である)は、炭水化物部分のアスパラギン側鎖への酵素結合の認識配列である。したがって、ポリペプチド内でのこれらのトリペプチド配列のいずれかの存在により、潜在的なグリコシル化部位が作製される。O結合型グリコシル化とは、糖類、N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース、またはキシロースのうちの1つのヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはトレオニンへの結合を指すが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリジンも使用される。抗体からのグリコシル化部位の除去は、(N結合型グリコシル化部位について)上述のトリペプチド配列のうちの1種が除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって好都合に達成される。この改変は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリン、またはトレオニン残基の別のアミノ酸残基(例えば、グリシン、アラニンまたは保存的置換)との置換によって行われ得る。

【0343】

他のPD-1アンタゴニスト

【0344】

いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン(例えば、定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のFc領域に融合したPDL1またはPDL2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン)である。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストはAMP-224である。B7-DCIgとしても知

10

20

30

40

50

られるAMP-224 (CAS登録番号1422184-00-6; GlaxoSmithKline / MedImmune) は、国際公開第2010/027827号および同第2011/066342号に記載されているPDL2-Fc融合可溶性受容体である。

【0345】

いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、ペプチドまたは低分子化合物である。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、AUNP-12 (Pierre Fabre / Aurigene) である。例えば、国際公開第2012/168944号、同第2015/036927号、同第2015/044900号、同第2015/033303号、同第2013/144704号、同第2013/132317号および同第2011/161699を参照。

10

【0346】

いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PD-1を阻害する低分子である。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1を阻害する低分子である。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1およびVISTAを阻害する低分子である。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、CA-170 (AUPM-170としても知られている) である。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1およびTIM3を阻害する低分子である。いくつかの実施形態では、低分子は、国際公開第2015/033301号および同第2015/033299号に記載されている化合物である。

【0347】

いくつかの実施形態において、治療方法は、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または上述のいずれか薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1つのマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)阻害剤の共投与を含む。いくつかの実施形態において、治療方法は、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または上述のいずれか薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1つのRAS/MAPK経路の阻害剤の共投与を含む。いくつかの実施形態において、治療方法は、式(A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1)、(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(IC-1)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)もしくは(IL)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または上述のいずれか薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1つの上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤の共投与を含む。いくつかの実施形態において、RAS/MAPK経路の阻害剤は、KRAS阻害剤、RAF阻害剤、例えばBRAFMノマーもしくはRAFダイマー阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤、EGFR阻害剤、またはMAPK阻害剤、またはそれらの任意の組合せである。特定の実施形態において、RAS/MAPK経路の阻害剤は、EGFR阻害剤もしくはMAPK阻害剤、またはそれらの組合せである。EGFR阻害剤、MAPK阻害剤、および/またはRAS/MAPK経路阻害剤の例は、参照により本明細書に組み入れられる、Moore, A.R., Rosenberg, S.C., McCormick, F. et al. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? Nat Rev Drug Discov (2020)に記載されており、限定されるものではないが、以下が挙げられる: ソトラシブ(AmgenのAMG 510)、MRTX 849 (Mirati Therapeutics)、JNJ-74699157/ALS-3248 (J&J Wellspring Biosciences)、LY 3499446 (Eli Lilly)、GDCBI 1701963 (Boehringer Ingelheim)、mRNA-5671 (Moderna Therapeutics)、G12D阻害剤 (Mirati Therapeutics)、RAS (

20

30

40

50

ON) 阻害剤 (Revolution Medicines)、BBP-454 (Bridge Bio Pharma)、SP600125、PLX 4032、GW5074、AZD6244、PD98059、シンバスタチン、アリセルチブ、テリフルノミド、NSC95397、PD325901、PD98059、ロバスタチン、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、Bayer Labs)、ベルムラフェニブ (ZELBORAF (登録商標)、Hoffman La Roche Inc.)、ダブルラフェニブ (TAFLINAR (登録商標)、Novartis Pharmaceuticals Corporation)、セルメチニブ (KOSELUGO (商標)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP)、トラメチニブ (MEKINIST (登録商標)、Novartis Pharmaceuticals Corporation)、ウリキセルチニブ、シリマリン、シロリムス (RAPAMUNE (登録商標)、PV Prism CV)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標) / TYVERB (登録商標)、GlaxoSmithKline)、クリゾチニブ (XALKORI (登録商標)、PFプリズムCV)、タセリシブ (Roche)、PF-0491502、PF 502、エンテロラクトン、PLX4720、PD0325901、PD184352、SC-514、アリストリブ (MLN8237)、SB415286、PLX4720、オプタオクラックス (GX15-070)、ピマステリブ、ベネトクラックス (ABT-199 / VENCLEXTA (登録商標) / VENCLYXTO (登録商標))、エプレナブト (APR-246)、ゲムシタピン (GEMZAR (登録商標))、ピリナパント (TL32711)、ペキセメチニブ (ARRY-614)、アフレセルチブ、ラリメチニブ (LY2228820、Eli Lilly)、コビメチニブ (COTELLIC (登録商標)、Exelixis / Genentech)、プレキサセルチブ (LY2606368)、エルロチニブ (TARCEVA (登録商標)、OSI Pharmaceuticals)、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech)、ベルバラフェニブ (Hanmi Pharm. / Genentech, Inc)、およびビニメチニブ (MEKTOVI (登録商標)、Array Biopharma Inc.)。

10

20

30

40

50

#### 【0348】

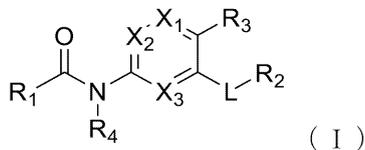
本明細書中で使用される「組合せ」とは、本開示の1つまたは複数の化合物と、本開示の1つまたは複数の他の化合物、または1つまたは複数の追加の治療剤との任意の混合または置換を指す。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組合せ」には、本発明の化合物と1つまたは複数の治療剤の同時または順次送達が含まれ得る。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組合せ」には、本開示の化合物と他の治療剤の剤形が含まれ得る。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組合せ」には、本開示の化合物と他の治療剤の投与経路が含まれ得る。文脈上そうでないことが明らかでない限り、「組合せ」には、本開示の化合物と他の治療剤の製剤が含まれ得る。投与形態、投与経路、および医薬組成物には、限定されないが、本明細書に記載のものが含まれる。

列挙される実施形態

#### 【0349】

以下に列挙される実施形態は、本発明のいくつかの態様を代表するものである。

1. 式 (I) :



[ 式中、

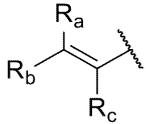
X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> は、それぞれ独立して、N または C - R<sub>5</sub> であり、ここで、各 R<sub>5</sub> は、独立して、H、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>3</sub>~10 シクロ

アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{6-20}$ アリーールおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $N(R^e)(R^f)$ でさらに置換されていてもよく、

$X_3$ は、 $N$ または $C-H$ であり、

ただし、 $X_3$ が $N$ である場合、 $X_1$ および $X_2$ のうちの少なくとも1つは $N$ であり、

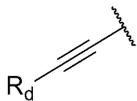
$R_1$ は



10

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリーール、 $3-10$ 員ヘテロシクリルおよび $5-20$ 員ヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ の少なくとも2つは $H$ であり、 $L$ は、存在しないか、または $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ および $-C-C-$ からなる群から選択され、ここで、 $**$ は $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は分子の残りとの結合点を示すか、または

$R_1$ は



20

であり、 $R_d$ は、 $H$ 、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-20}$ アリーール、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、および $5-20$ 員ヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、 $L$ は、 $-O-$ 、 $*-CH_2-O-*$ 、 $*-O-CH_2-*$ 、 $-CH=CH-$ 、および $-C-C-$ からなる群から選択され、式中、 $**$ は、 $R_2$ 部分との結合点を示し、 $*$ は、分子の残りの部分との結合点を示し、

30

$R_2$ は、 $C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーール、 $C_{5-13}$ スピロシクリル、または $5-20$ 員ヘテロアリーールであり、ここで、

$C_{1-12}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員飽和ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーール、 $C_{5-13}$ スピロシクリルまたは $5-20$ 員ヘテロアリーールは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $N_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、

各 $R^e$ および $R^f$ は、 $H$ 、

独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーールおよび $3-20$ 員ヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、

40

$C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリーールおよび $3-20$ 員ヘテロアリーールは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

ただし、

$R_2$ が $C_{1-12}$ アルキルであり、 $C_{1-12}$ アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C$

50

$1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ ) および  $O(R^e)$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよい場合、

L は、 $-CH=CH-$  または  $-C-C-$  であり、

$R_3$  は、シアノ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシまたは  $C_2 \sim 4$  アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$  アルケニルが  $N(R^e)$  ( $R^f$ ) で置換されていてもよいが、または

$R_3$  は、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリアルを形成し、ただし、 $X_3$  が  $CH$  である、または

$R_3$  は、L の  $*-CH_2-O-*$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$  アリアルまたは 6 員ヘテロアリアルを形成し、

ただし、

(i)  $R_3$  が、シアノ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシまたは  $C_2 \sim 4$  アルケニルであり、 $C_2 \sim 4$  アルケニルが場合により  $N(R^e)$  ( $R^f$ ) で置換されていてもよく、 $R_2$  が 3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリアルが、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ ) および  $O(R^e)$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよい場合、

L は、 $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$  または  $-C-C-$  であり、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(ii)  $R_3$  が  $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルまたは 5 員ヘテロアリアルを形成し、ただし、 $X_3$  は  $CH$  であり、 $R_2$  は 3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ここで、3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ ) および  $O(R^e)$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、

L は、存在しないか、または  $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$  または  $-C-C-$  であり、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

(iii)  $R_3$  が L の  $*-CH_2-O-*$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$  アリアルまたは 6 員ヘテロアリアルを形成し、 $R_2$  が 3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ここで、3 ~ 10 員飽和ヘテロシクリルまたは 5 ~ 20 員ヘテロアリアルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ ) および  $O(R^e)$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよい場合、

L は、 $*-CH_2-O-*$ 、 $-CH=CH-$  または  $-C-C-$  であり、ここで、 $**$  は  $R_2$  部分への結合点を示し、 $*$  は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

$R_4$  は、H または  $C_1 \sim 6$  アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよい]

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

2.  $X_1$  が  $C-R_5$  であり、ここで、 $R_5$  が  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、または  $NH(R^e)$  であり、

$R_3$  が、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$  が  $CH$  である、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

3. 式 (I) の化合物が、式 (IA) :

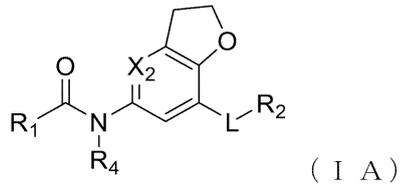
10

20

30

40

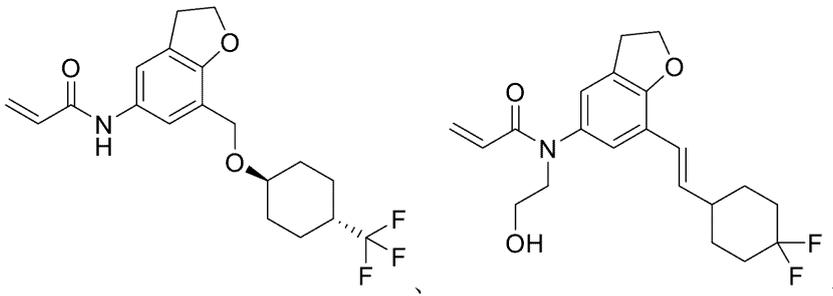
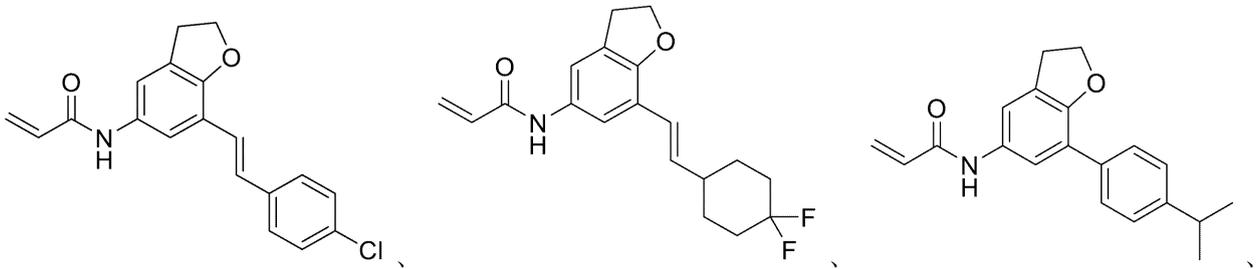
50



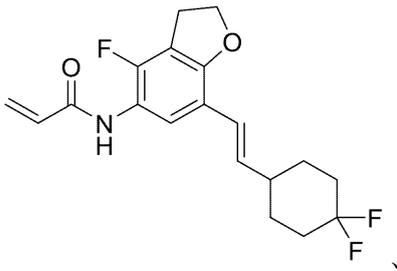
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

4 . 式 ( I ) の化合物が、以下 :

10



20



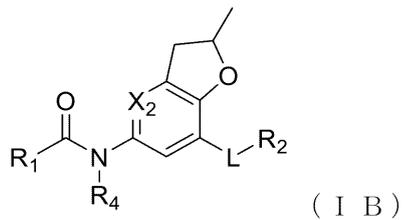
30

および

またはその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、実施形態 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

5 . 式 ( I ) の化合物が、式 ( I B ) :

40



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

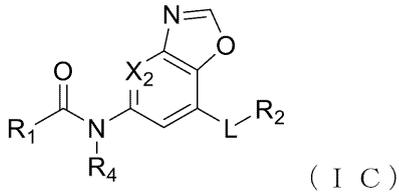
6 .  $X_1$  が C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  が C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ま

50

たは  $\text{NH}(\text{R}^e)$  であり、

$\text{R}_3$  が、 $\text{X}_1$  の  $\text{R}_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロアリアルを形成し、ただし、 $\text{X}_3$  が  $\text{CH}$  である、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

7. 式 (I) の化合物が、式 (IC) :



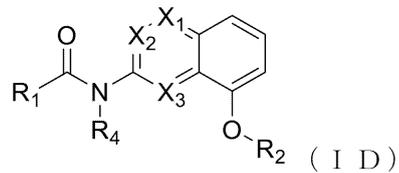
10

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

8.  $\text{L}$  が  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$  であり、

$\text{R}_3$  が、 $\text{L}$  の  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $\text{C}_6$  アリアルを形成する、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

9. 式 (I) の化合物が、式 (ID) :



20

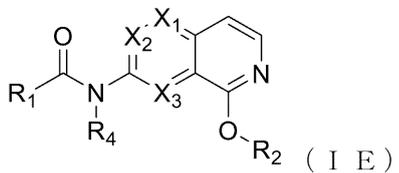
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

10.  $\text{L}$  が  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$  であり、

$\text{R}_3$  が、 $\text{L}$  の  $*-\text{CH}_2-\text{O}-**$  の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、6員ヘテロアリアルを形成する、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

30

11. 式 (I) の化合物が、式 (IE) :



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

40

12.  $\text{X}_3$  が  $\text{CH}$  であり、

$\text{L}$  が  $-\text{CH}-\text{CH}-$  であり、

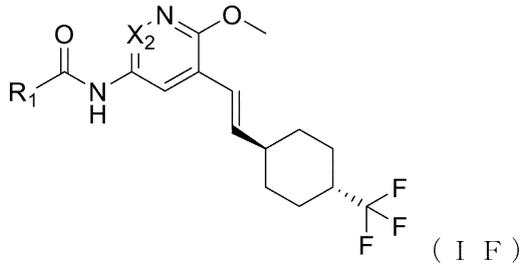
$\text{R}_2$  が  $\text{C}_3 \sim 10$  シクロアルキルであり、ここで、 $\text{C}_3 \sim 10$  シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$  シクロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^e)$  ( $\text{R}^f$ ) および  $\text{O}(\text{R}^e)$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}_3$  が、 $\text{C}_1 \sim 4$  アルコキシであり、

$\text{R}_4$  が  $\text{H}$  である、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

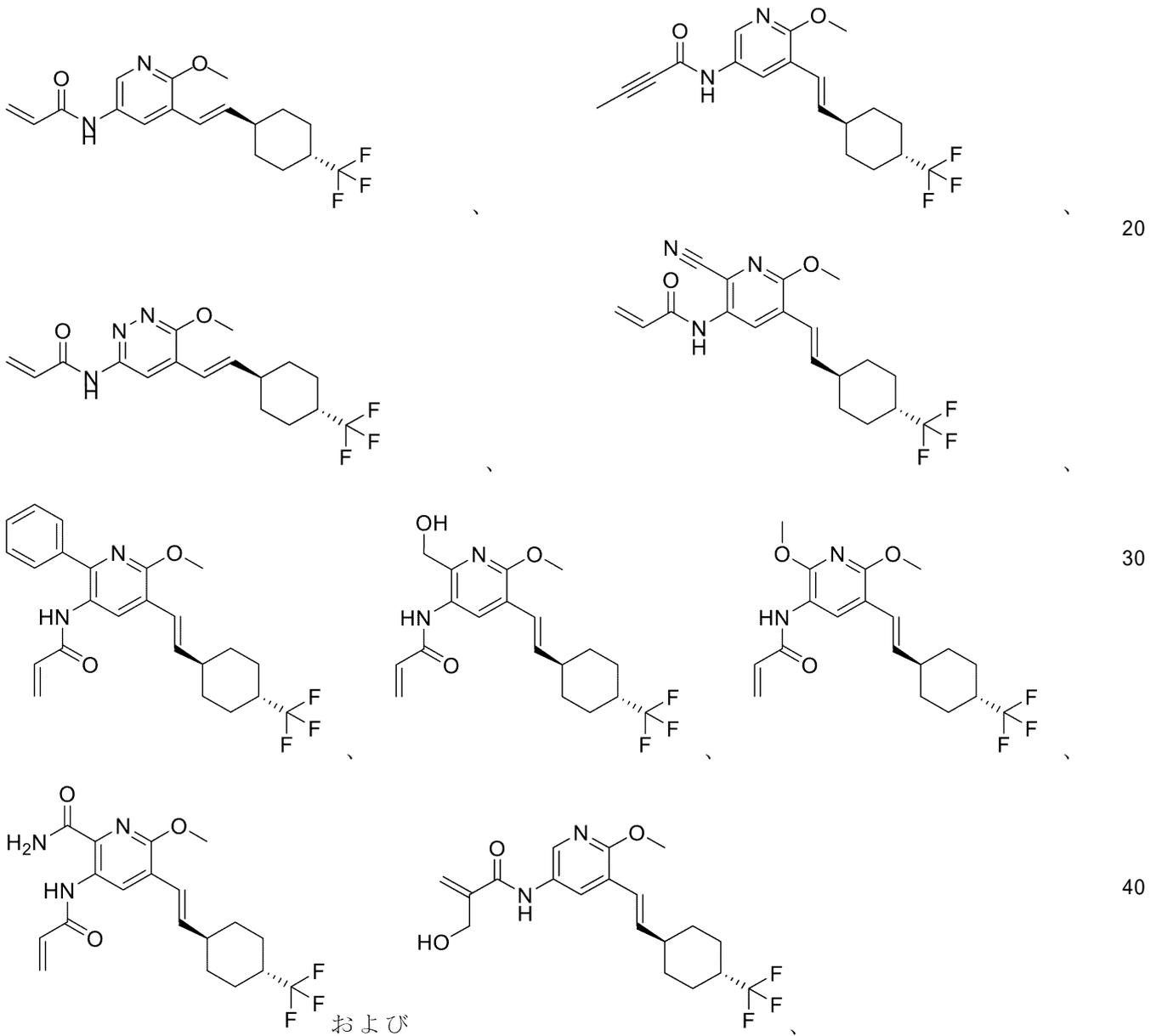
13. 式 (I) の化合物が、式 (IF) :

50



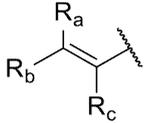
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態 1 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。 10

1 4 . 式 ( I F ) の化合物が、以下 :



またはその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、実施形態 1 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

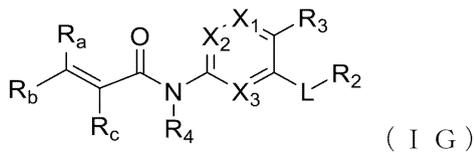
1 5 . R<sub>1</sub> が



であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルがさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>の少なくとも2つがHであり、Lが存在しないか、または\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、\* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、- CH = CH - および - C - C - からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示す、実施形態1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

10

16. 式(I)の化合物が、式(IG) :



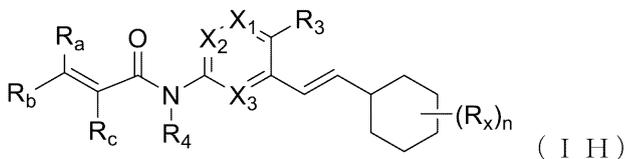
(IG)

20

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態15に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

17. Lが-CH=CH-であり、R<sub>2</sub>がC<sub>3</sub>~10シクロアルキルであり、ここで、C<sub>3</sub>~10シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよい、実施形態15または16に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

18. 式(I)の化合物が、式(IH) :



(IH)

30

[ 式中、

nが、0、1、または2であり、

各R<sub>x</sub>が、存在する場合、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される ]

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態17に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

40

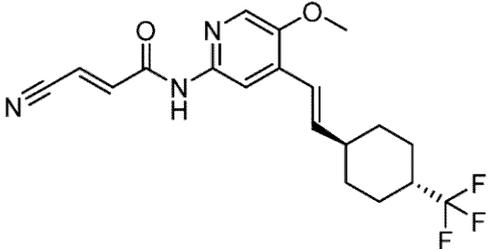
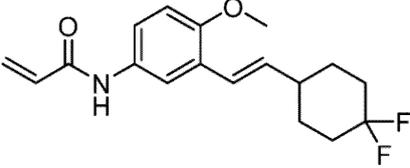
19. R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~12アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~12アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)およびO(R<sup>e</sup>)からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく、Lが-CH=CH-または-C-C-である、実施形態1に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

20. Lが、-CH=CH-である、実施形態19に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

21. Lが、-C-C-である、実施形態19に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

50

22 .  
[ 表 ]

1	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)/C=C/C#N)C=C1C=C2C(C(F)(F)F)CCCC2</chem>	23	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)/C=C/C2C(C(F)F)CCCC2)C=C1</chem>
---	--	----	---

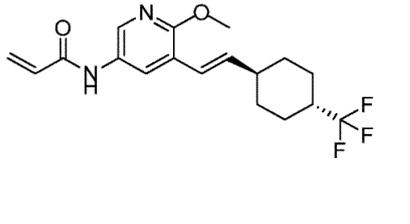
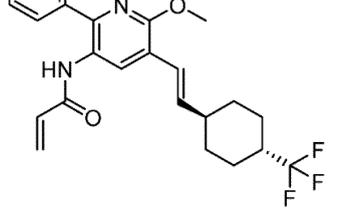
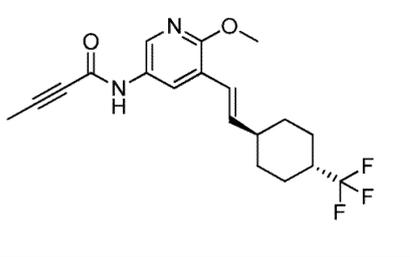
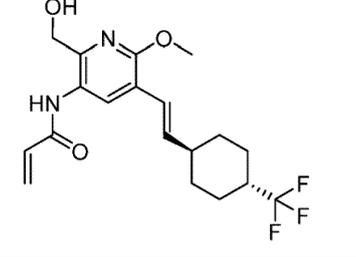
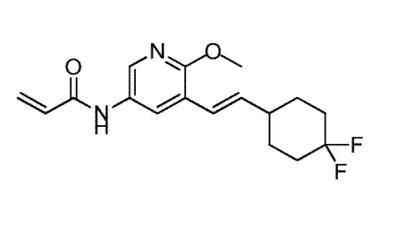
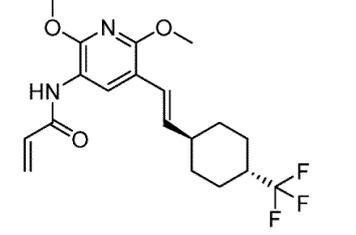
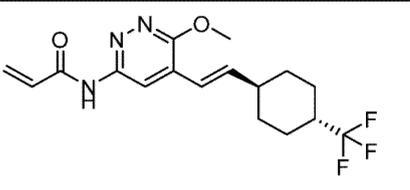
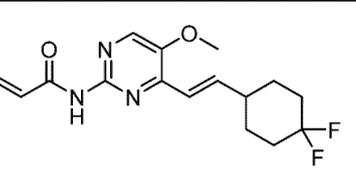
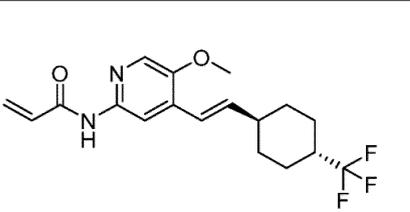
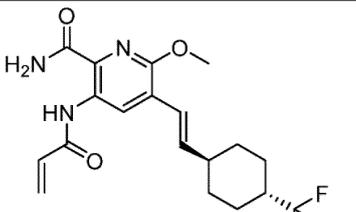
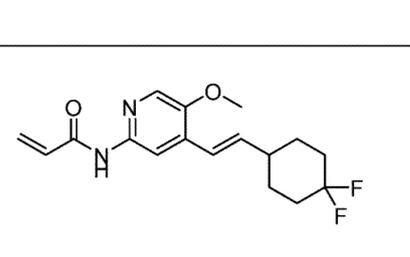
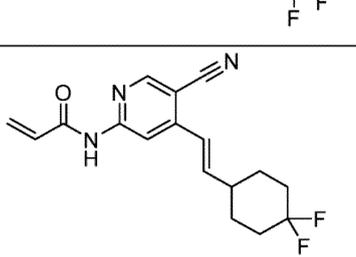
10

20

30

40

50

2		24	
3		25	
4		26	
5		27	
6		28	
7		29	

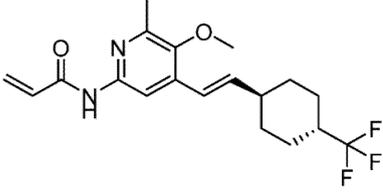
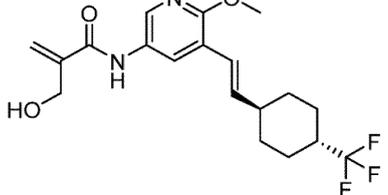
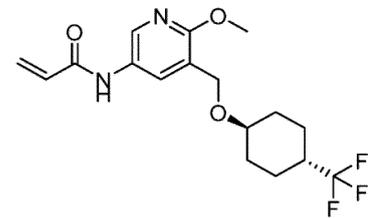
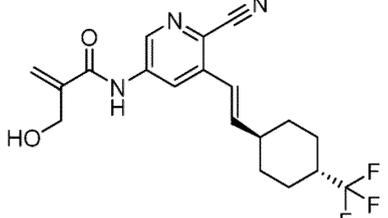
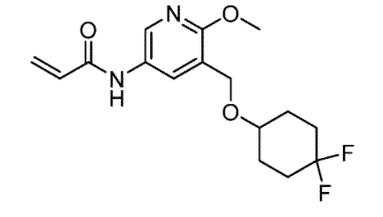
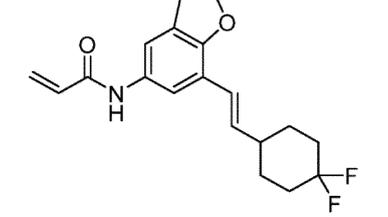
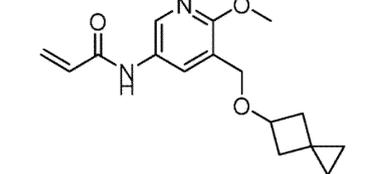
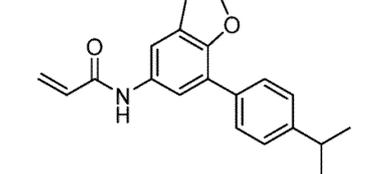
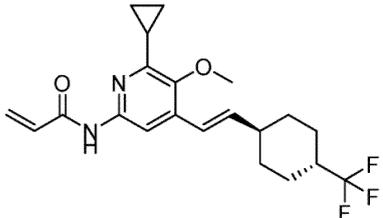
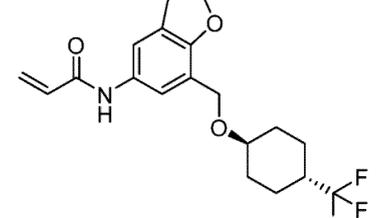
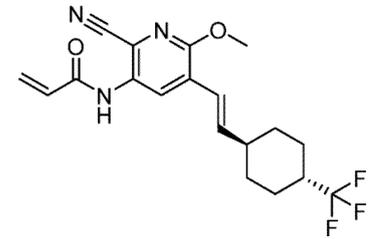
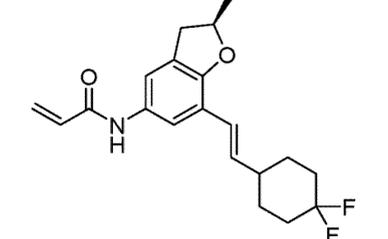
10

20

30

40

50

8		30	
9		31	
10		32	
11		33	
12		34	
13		35	

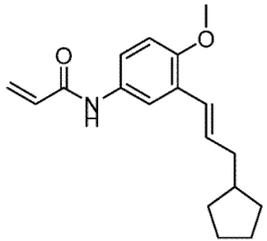
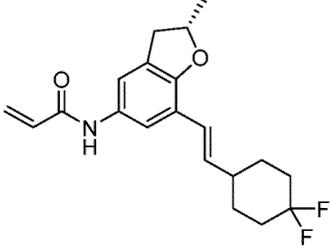
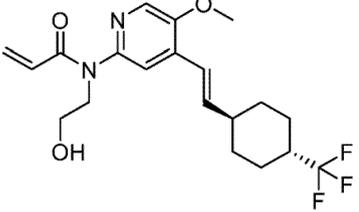
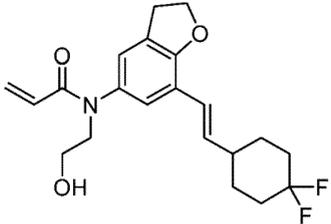
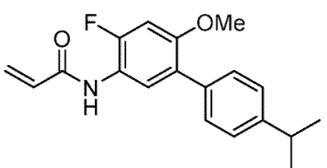
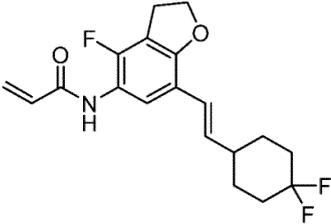
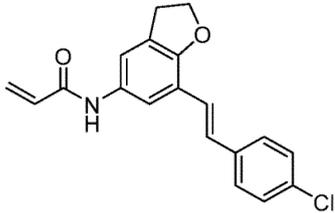
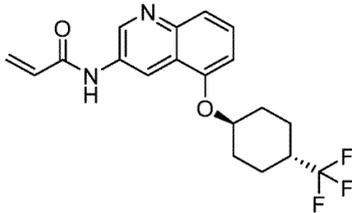
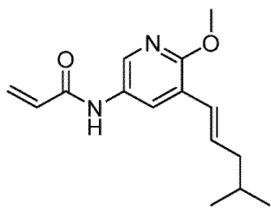
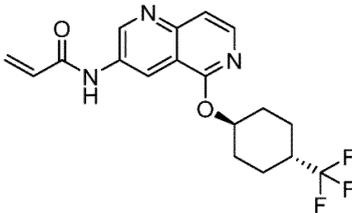
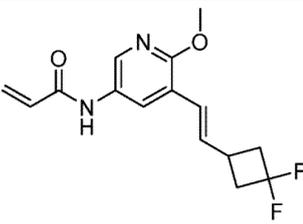
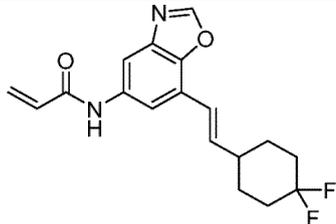
10

20

30

40

50

14		36		
15		37		10
16		38		20
17		39		
18		40		30
19		41		40

10

20

30

40

50

20		42	
21		43	
22		44	

10

20

からなる群から選択される化合物。

23. 実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、賦形剤とを含む、医薬組成物。

24. 医学的療法における使用のための、実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

25. 音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍の治療および/または予防における使用のための、実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

30

40

50

26. 哺乳動物におけるがんを治療するための方法であって、実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

27. TEAD活性の調節における使用のための、実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

28. TEAD活性によって媒介される疾患または状態の治療および/または予防における使用のための、実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

29. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態28に記載の使用のための化合物。

10

20

30. TEAD活性によって媒介される疾患または状態を予防する治療のための医薬の調製のための、実施形態1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

30

31. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌

40

50

腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態 30 に記載の使用。

32. TEAD 活性を調節するための方法であって、実施形態 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩を TEAD に接触させることを含む、方法。

33. 哺乳動物における TEAD 活性によって媒介される疾患または状態を治療するための方法であって、実施形態 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

34. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T 細胞または B 細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT 正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態 33 に記載の方法。

35. TEAD 活性を調節するための、実施形態 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

36. TEAD 活性によって媒介される疾患または状態の治療および/または予防のための、実施形態 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

37. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T 細胞または B 細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT 正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌

10

20

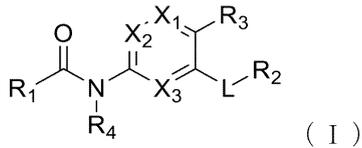
30

40

50

腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態 36 に記載の使用。

38. 式 (I)



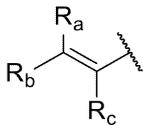
[ 式中、

10

$X_1$  および  $X_2$  は、それぞれ独立して、N または C -  $R_5$  であり、ここで、 $R_5$  は、水素、シアノ、ハロ、C(O)NH<sub>2</sub>、NH( $R^e$ )、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6 アルコキシおよび C<sub>6</sub>~20 アリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6 アルキルは、ヒドロキシルで置換されていてもよく、

$X_3$  は N または CH でありただし、 $X_3$  が N である場合、 $X_1$  および  $X_2$  のうちの少なくとも 1 つは N であり、

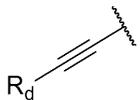
$R_1$  は



20

であり、ここで、 $R_a$ 、 $R_b$  および  $R_c$  はそれぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>6</sub>~20 アリール、3~10 員ヘテロシクリルおよび 5~20 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6 アルキルはヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、ただし、 $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  の少なくとも 2 つは H であり、L は、存在しないか、または \* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、\* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、- CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\*\* は  $R_2$  部分との結合点を示し、\* は分子の残りとの結合点を示すか、または

30



であり、 $R_d$  は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>6</sub>~20 アリール、3~10 員ヘテロシクリル、および 5~20 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6 アルキルは、ヒドロキシルでさらに置換されていてもよく、L は、- O -、\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、\* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、- CH = CH -、および - C C - からなる群から選択され、式中、\*\* は、 $R_2$  部分との結合点を示し、\* は、分子の残りの部分との結合点を示し、

40

$R_2$  は、C<sub>1</sub>~12 アルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、3~10 員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20 アリール、または C<sub>5</sub>~13 スピロシクリルであり、ここで、

C<sub>1</sub>~12 アルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、3~10 員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20 アリール、または C<sub>5</sub>~13 スピロシクリルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、N<sub>2</sub>、N( $R^e$ ) ( $R^f$ )、および O( $R^e$ ) からなる群から選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で置換されていてもよく、

各  $R^e$  および  $R^f$  は、独立して、H、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、C<sub>2</sub>~6 アルキニル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、C<sub>1</sub>~6 アルキル - C<sub>3</sub>~10 シクロアルキル、3~10 員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20 アリール、および 3~20 員ヘテロアリールから

50

なる群から選択され、ここで、

$C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、3-10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$ アリールおよび3-20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、

$R_3$ は、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシまたは $C_{2-4}$ アルケニルであり、 $C_{2-4}$ アルケニルが $N(R^e)$ で置換されていてもよいが、または

$R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ただし、 $X_3$ が $CH$ である、または

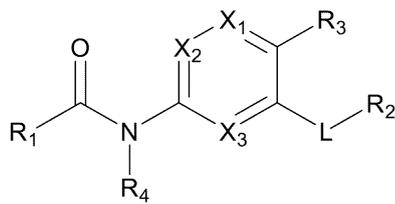
$R_3$ は、 $L$ の\*- $CH_2-O$ -\*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒にあって、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、および

$R_4$ は、 $H$ または $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよい]

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセス。

39. 実施形態38に記載のプロセスによって調製される化合物。

40. 式(B)：



(B)

[ 式中、

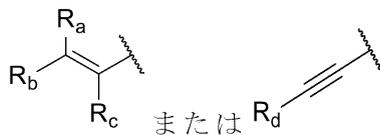
$X_1$ は、 $N$ または $C-R_5$ であり、ここで、各 $R_5$ は、独立して、 $H$ 、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{6-20}$ アリールおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$ の $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよいが、または、

$X_1$ の $R_5$ は、 $R_3$ およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$ は $CH$ であり、

$X_2$ は、 $N$ または $C-R_5$ であり、ここで、各 $R_5$ は、独立して、 $H$ 、シアノ、ハロ、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^e)(R^f)$ 、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{6-20}$ アリールおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $R_5$ の $C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシルまたは $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、

$X_3$ は、 $N$ または $C-H$ であり、

ただし、 $X_3$ が $N$ であり、 $R_1$ が、



である場合、 $X_1$ および $X_2$ の少なくとも一方は $N$ であり、

$R_1$ は、

(i) オキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルは、1つまたは複数の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく、

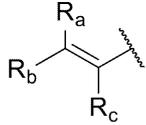
$L$ は、存在しないか、または $-O-$ 、\*- $CH_2-O$ -\*\*、\*- $O-CH_2$ -\*\*、

- CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

( i i ) N ( R<sup>e</sup> ) ( C N ) であり、および

Lは、存在しないか、または - O - 、 \* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、 \* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、  
- CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

( i i i )



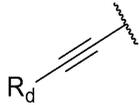
10

であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはさらにヒドロキシルで置換されている場合もよく、ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>のうちの少なくとも2つはHであり、

Lは、存在しないか、または \* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、 \* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、 - CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

20

( i v )



であり、ここで、R<sub>d</sub>は、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>6</sub>~20アリール、3~10員ヘテロシクリルおよび5~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルはさらにヒドロキシルで置換されている場合もよく、および

30

Lは、 - O - 、 \* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*、 \* - O - CH<sub>2</sub> - \*\*、 - CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\*\*はR<sub>2</sub>部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示し、

R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリル、または5~20員ヘテロアリールであり、ここで、

R<sub>2</sub>のC<sub>1</sub>~12アルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、3~10員飽和ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~20アリール、C<sub>5</sub>~13スピロシクリルまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> )、およびO ( R<sup>e</sup> ) からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されている場合もよく、

40

ただし、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~12アルキルであり、C<sub>1</sub>~12アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) およびO ( R<sup>e</sup> ) からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換されている場合もよい場合、Lは - CH = CH - または - C C - であり、

R<sub>3</sub>は、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシまたはC<sub>2</sub>~4アルケニルであり、C<sub>2</sub>~4アルケニルがN ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) で置換されている場合もよいが、または、

R<sub>3</sub>は、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールは1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されている場合もよく、ただし、X<sub>3</sub>が

50

CHであるか、または

$R_3$ は、Lの $* - CH_2 - O - **$ の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に  
なって、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、

ただし、

(i)  $R_3$ が、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_2 \sim 4$ アルケニ  
ルであり、 $C_2 \sim 4$ アルケニルが $N(R^e)(R^f)$ で置換されていてもよく、および  
 $R_1$ が、



10

であり、

$R_2$ が、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここ  
で、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シア  
ノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$   
、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換  
基で置換されていてもよい場合、

Lは、 $* - CH_2 - O - **$ 、 $- CH = CH -$ または $- C - C -$ であり、ここで、\*\*  
は $R_2$ 部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を示すか、または

20

(ii)  $R_3$ は、 $X_1$ の $R_5$ およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘ  
テロシクリルまたは5員ヘテロアリールを形成し、ただし、 $X_3$ がCHであり、および  
 $R_1$ が、



であり、

$R_2$ は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここ  
で、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シア  
ノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$   
、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1つまたは2つの置換  
基で置換されていてもよく、

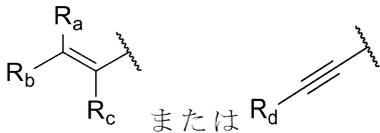
30

Lは、存在しないか、または $* - CH_2 - O - **$ 、 $- CH = CH -$ または $- C - C -$   
であり、ここで、\*\*は $R_2$ 部分への結合点を示し、\*は分子の残りの部分への結合点を  
示すか、または

(iii)  $R_3$ は、Lの $* - CH_2 - O - **$ の炭素原子およびそれらが結合している  
原子と一緒に、 $C_6$ アリールまたは6員ヘテロアリールを形成し、および

$R_1$ は、

40



であり、

$R_2$ は、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールであり、ここ  
で、3～10員飽和ヘテロシクリルまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、シア  
ノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $NO_2$   
、 $N(R^e)(R^f)$ および $O(R^e)$ からなる群から選択される1または2つの置換基

50

で置換されていてもよく、

$R_4$  は、H または  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$  アルキルは、ヒドロキシルによって置換されていてもよく、および

$R^e$  および  $R^f$  は、互いに独立し、かつそれぞれの出現に独立して、H、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル- $C_{3-10}$  シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、および3~20員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $R^e$  および  $R^f$  の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル- $C_{3-10}$  シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_{6-20}$  アリール、および3~20員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、オキソ、シアノ、ハロ、 $NO_2$ 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい]

10

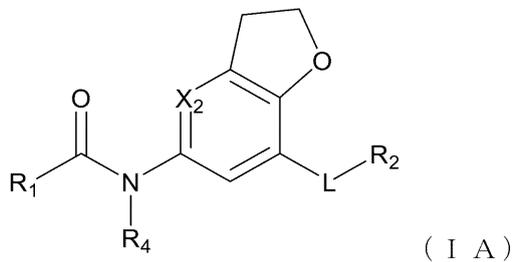
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

41.  $X_1$  が  $C-R_5$  であり、ここで、 $R_5$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または  $NH(R^e)$  であり、

$R_3$  が、 $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリールが1つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ただし、 $X_3$  が  $CH$  である、実施形態40に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

20

42. 式(B)の化合物が、式(IA) :



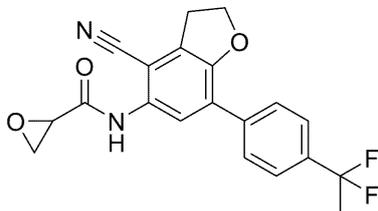
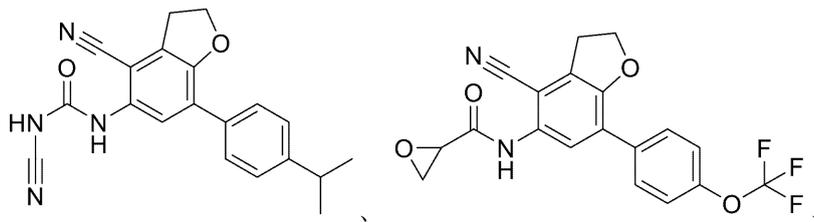
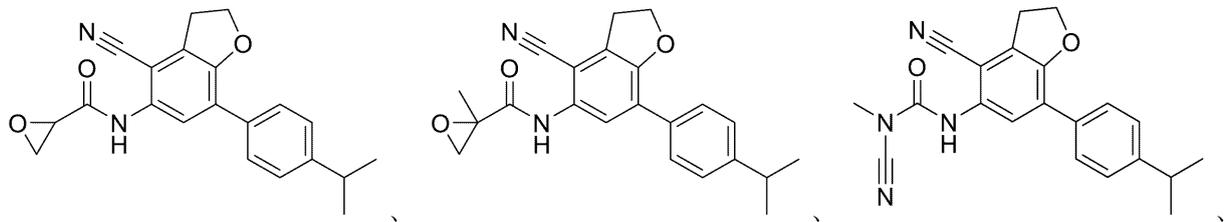
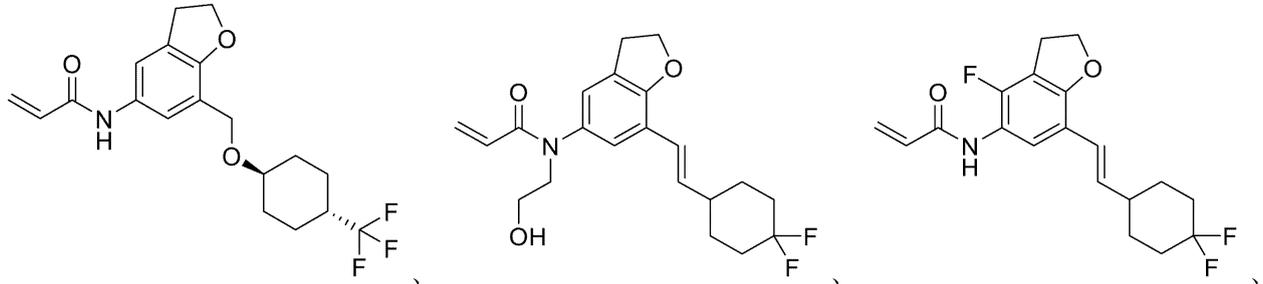
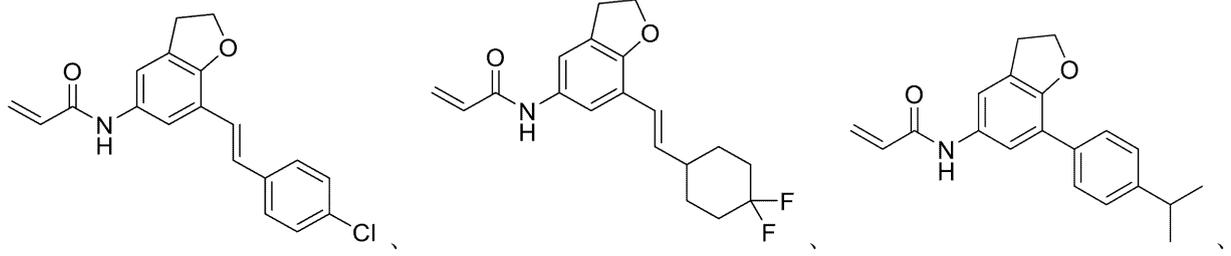
30

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態40または41に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

43. 式(IA)の化合物が、以下 :

40

50



からなる群から選択される、実施形態 4 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容され得る塩。

4 4 . L が存在せず、R<sub>2</sub> が C<sub>6</sub> - 20 アリールであり、ここで、C<sub>6</sub> - 20 アリールは、1 つまたは複数の C<sub>1</sub> - 6 アルキルで置換されていてもよい、実施形態 4 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

4 5 . X<sub>2</sub> が C - R<sub>5</sub> であり、R<sub>5</sub> がシアノである、実施形態 4 4 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

4 6 . 式 ( I A ) の化合物が、式 ( I J ) :

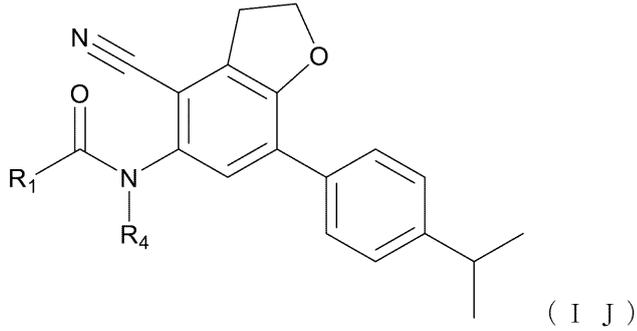
10

20

30

40

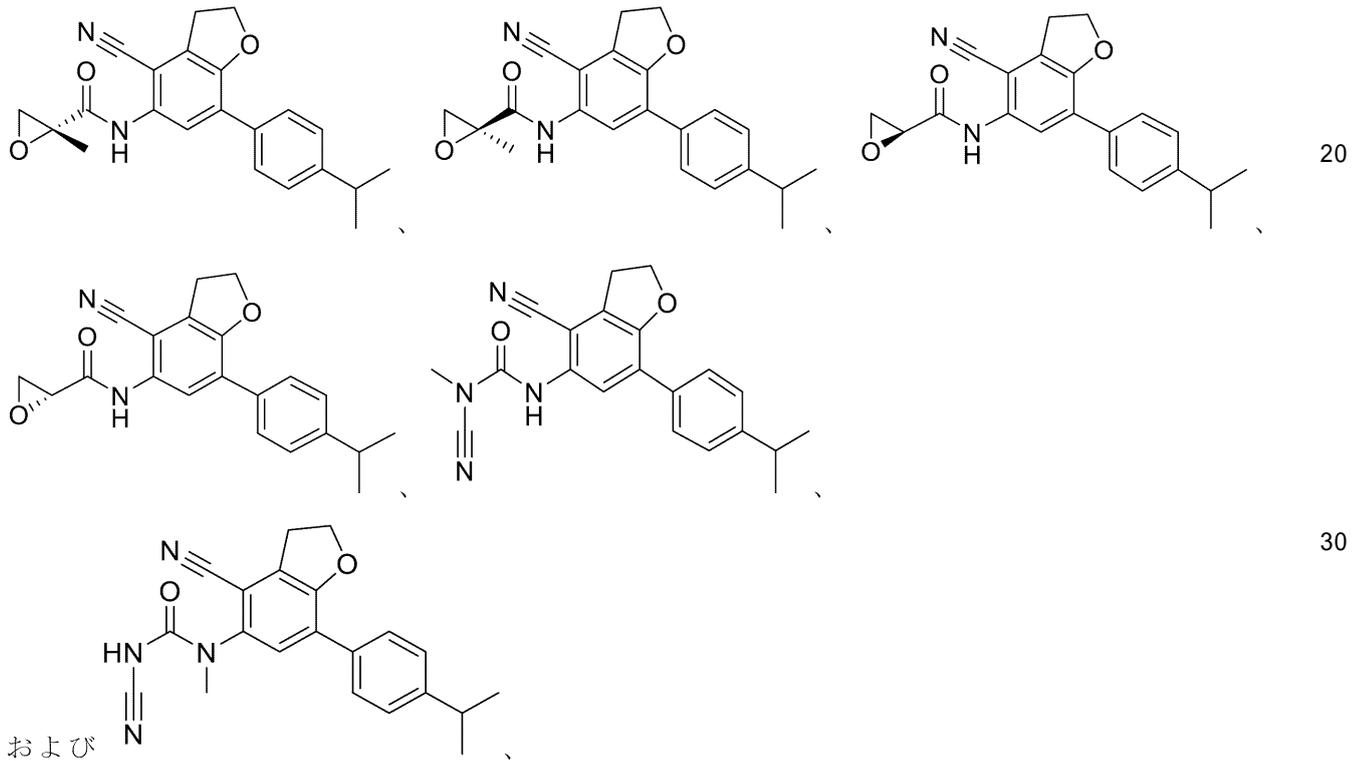
50



10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 4 5 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

4 7 . 式 ( I J ) の化合物が、



20

30

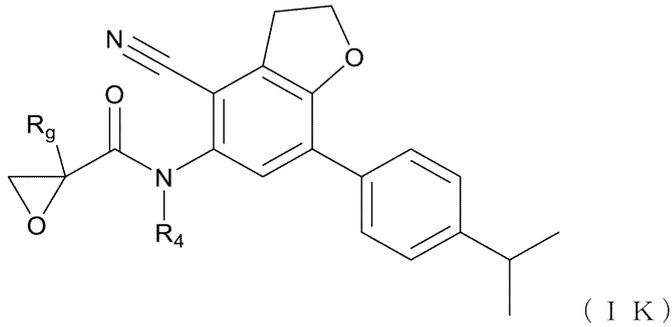
またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、実施形態 4 6 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

40

4 8 .  $R_1$  がオキシラニルまたはオキセタニルであり、ここで、オキシラニルまたはオキセタニルが 1 つまたは複数の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい、実施形態 4 6 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩。

4 9 . 式 ( I J ) の化合物が、式 ( I K ) :

50

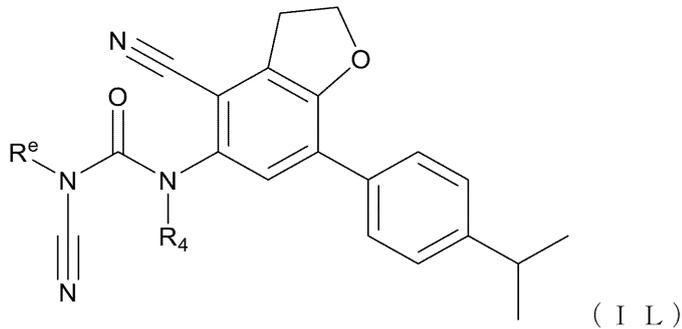


10

[ 式中、 $R_g$  は、H または  $C_{1-6}$  アルキルである ]  
 の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 48 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

50.  $R_1$  が  $N(R^e)(CN)$  である、実施形態 46 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

51. 式 (I J) の化合物が、式 (I L) :



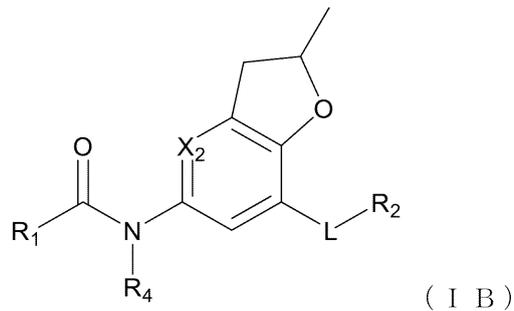
20

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 50 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

30

52.  $R^e$  が H または  $C_{1-6}$  アルキルである、実施形態 51 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容され得る塩。

53. 式 (B) の化合物が、式 (I B) :



40

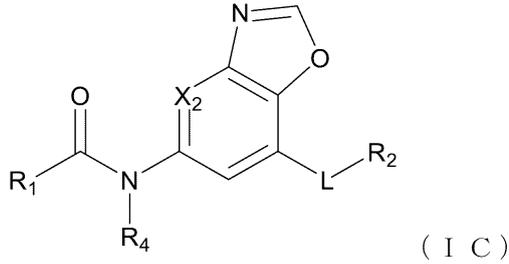
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 41 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

54.  $X_1$  が  $C-R_5$  であり、ここで、 $R_5$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、または  $NH(R^e)$  であり、

50

R<sub>3</sub>が、X<sub>1</sub>のR<sub>5</sub>およびそれらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロアリアルを形成し、ここで、5員ヘテロシクリルまたは5員ヘテロアリアルが1つまたは複数のC<sub>1</sub>~6アルキルで置換されていてもよく、ただし、X<sub>3</sub>がCHである、実施形態40に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

55. 式(B)の化合物が、式(IC)：



10

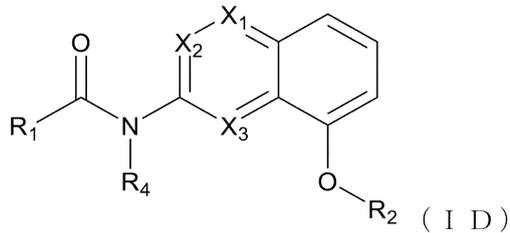
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態54に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

56. Lが\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、および

R<sub>3</sub>が、Lの\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、C<sub>6</sub>アリアルを形成する、実施形態40に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

20

57. 式(B)の化合物が、式(ID)：



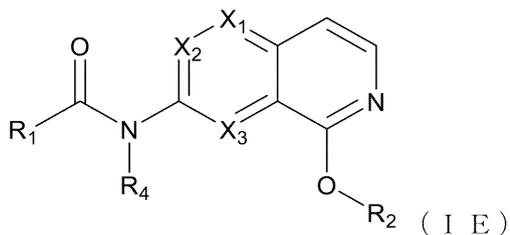
30

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態56に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

58. Lが\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*であり、および

R<sub>3</sub>が、Lの\* - CH<sub>2</sub> - O - \*\*の炭素原子およびそれらが結合している原子と一緒に、6員ヘテロアリアルを形成する、実施形態40に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

59. 式(B)の化合物が、式(IE)：



40

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態58に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

60. X<sub>3</sub>がCHであり、

50

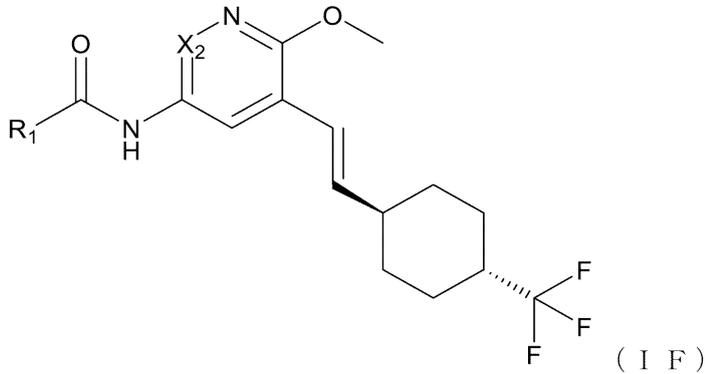
L が - C H = C H - であり、

R<sub>2</sub> が C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであり、ここで、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>) および O(R<sup>e</sup>) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub> が、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシであり、

R<sub>4</sub> が H である、実施形態 40 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

61. 式 (B) の化合物が、式 (IF) :



10

20

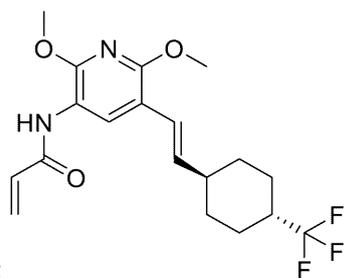
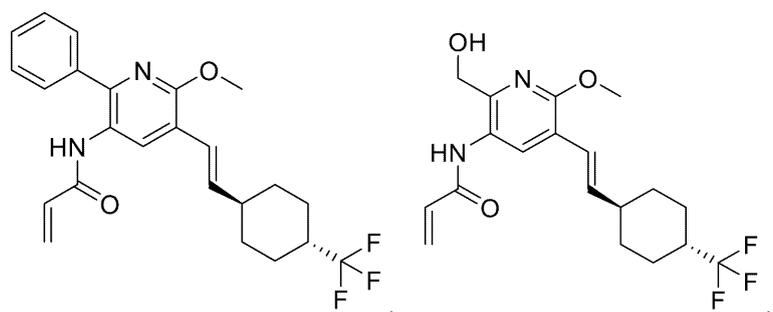
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 60 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

62. 式 (IF) の化合物が、

30

40

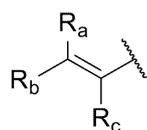
50



および

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 6 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

6 3 . R<sub>1</sub> が



であり、ここで、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub> および R<sub>c</sub> は、それぞれ独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 20 アリール、3 - 10 員ヘテロシクリルおよび 5 - 20 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub> - 6 アルキルがさらにヒドロキシルで置換されていてもよく、ただし、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> の少なくとも 2 つが H であり、L が存在しないか、または \* - CH<sub>2</sub> - O - \* \*、\* - O - CH<sub>2</sub> - \* \*、- CH = CH - および - C C - からなる群から選択され、ここで、\* \* は R<sub>2</sub> 部分への結合点を示し、\* は分子の残りの部分への結合点を示す、実施形態 4 0 ~ 4 2、4 4 ~ 4

10

20

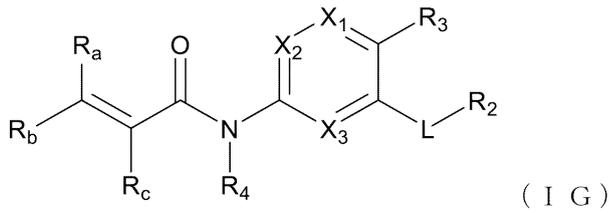
30

40

50

6 および 5 3 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

6 4 . 式 ( B ) の化合物が、式 ( I G ) :

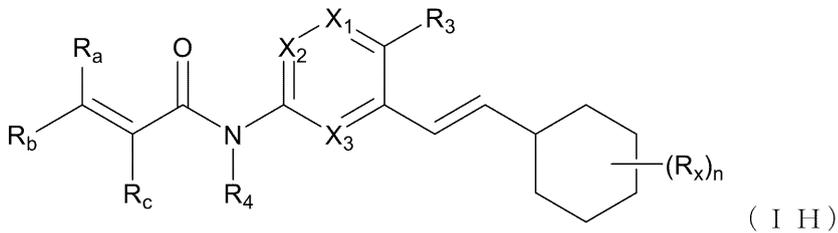


10

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 6 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

6 5 . L が - CH = CH - であり、R<sub>2</sub> が C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルであり、ここで、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキルは、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) および O ( R<sup>e</sup> ) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよい、実施形態 6 4 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

6 6 . 式 ( B ) の化合物が、式 ( I H ) :



20

[ 式中、

n が、0、1、または 2 であり、

各 R<sub>x</sub> が、存在する場合、独立して、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 10 シクロアルキル、NO<sub>2</sub>、N ( R<sup>e</sup> ) ( R<sup>f</sup> ) および O ( R<sup>e</sup> ) からなる群から選択される ]

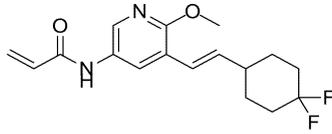
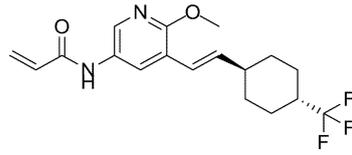
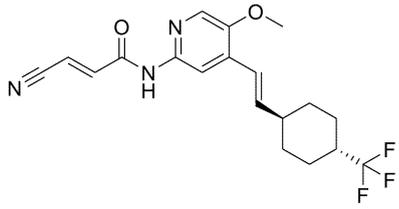
30

またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩である、実施形態 6 5 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

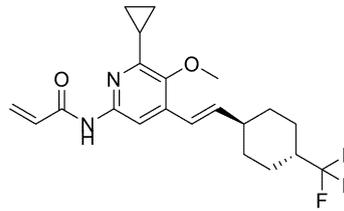
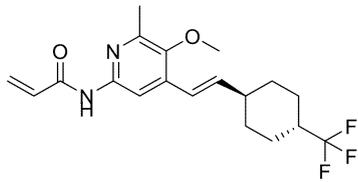
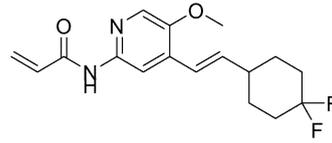
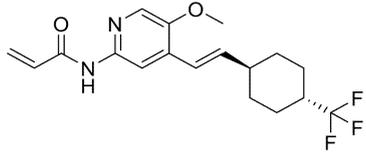
6 7 . 式 ( I H ) の化合物が、以下 :

40

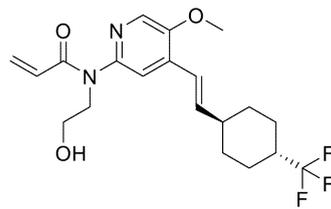
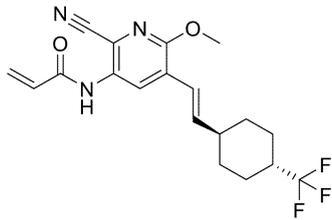
50



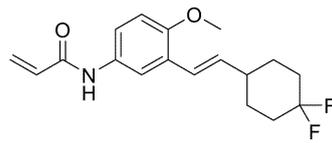
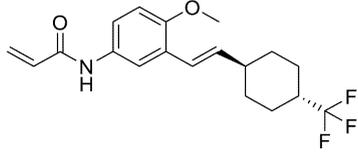
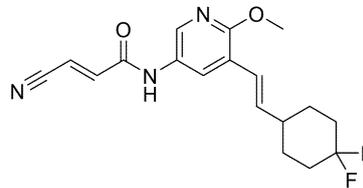
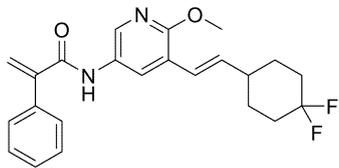
10



20

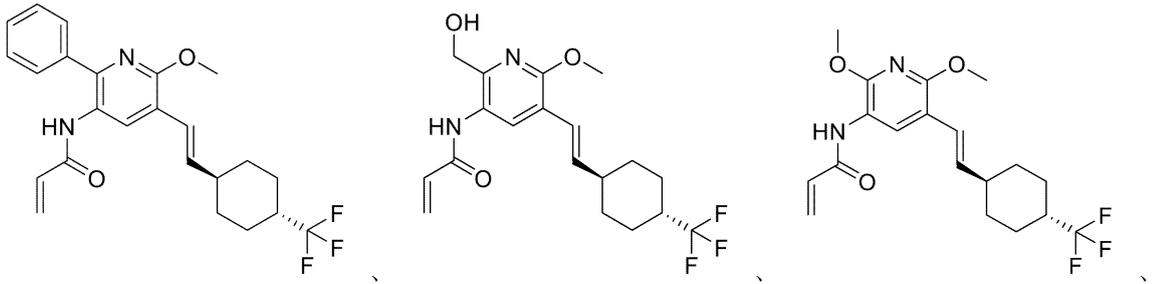


30

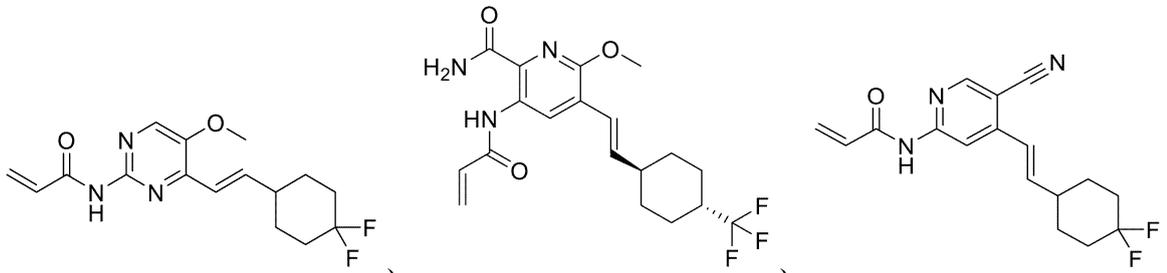


40

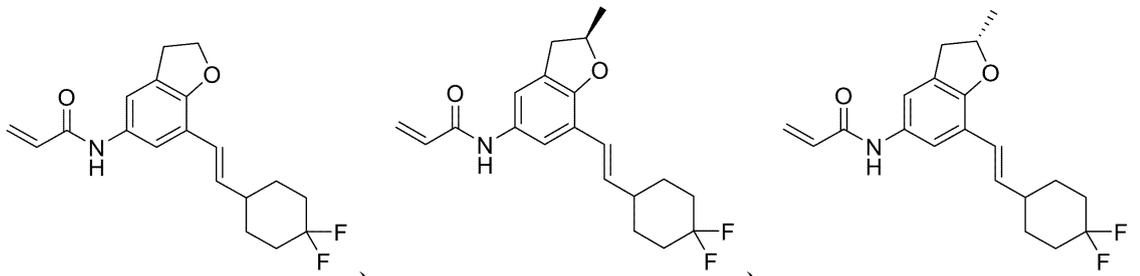
50



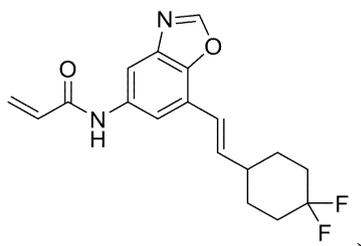
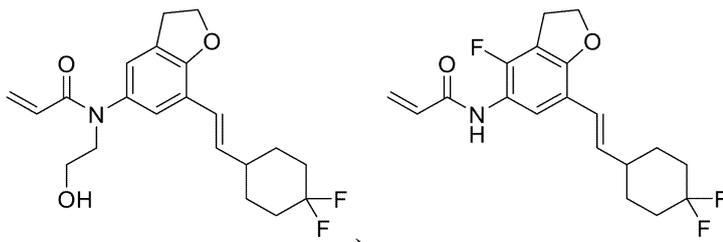
10



20



30



40

および

またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、実施形態 66 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

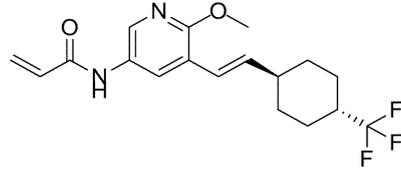
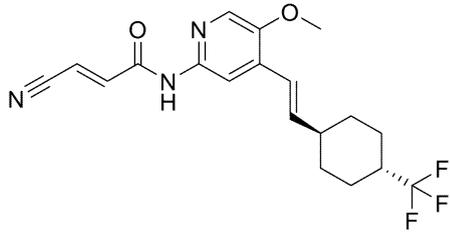
68.  $R_2$  が  $C_{1-12}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-12}$  アルキルは、独立して、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $NO_2$ 、 $N(R^e)$  ( $R^f$ ) および  $O(R^e)$  からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく、 $L$  が  $-CH=CH-$  または  $-C-C-$  である、実施形態 40 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩

50

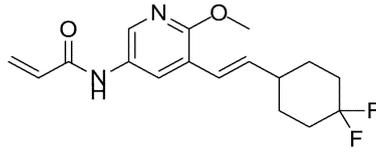
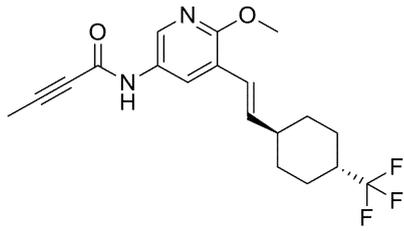
69. Lが -CH=CH- である、実施形態68に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

70. Lが -C≡C- である、実施形態69に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

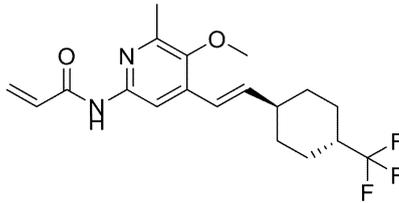
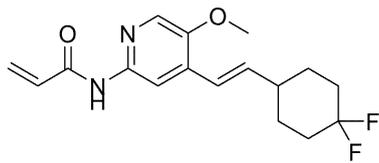
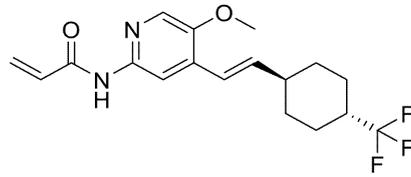
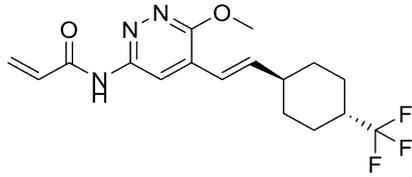
71.



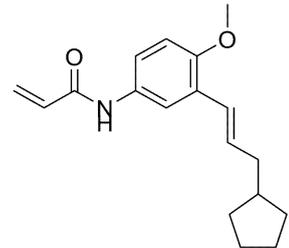
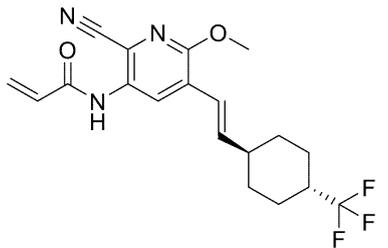
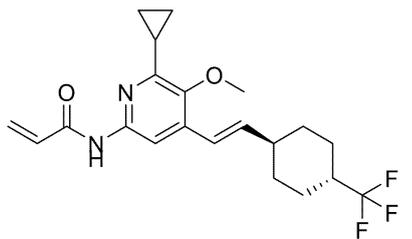
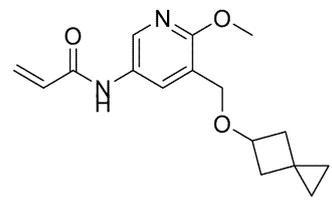
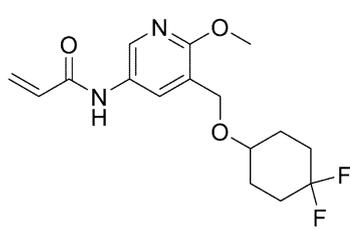
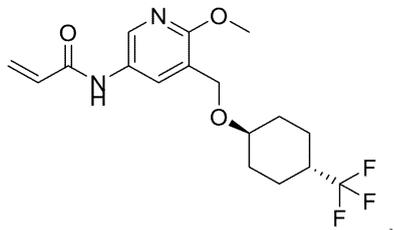
10



20

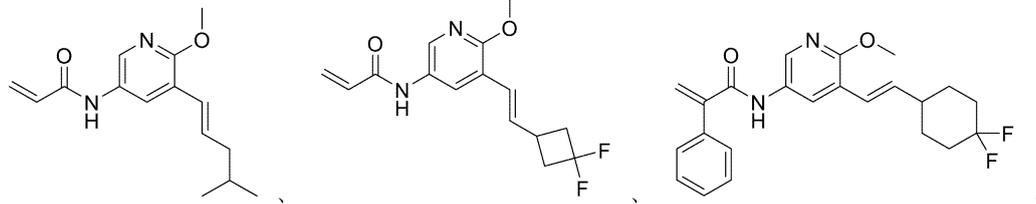
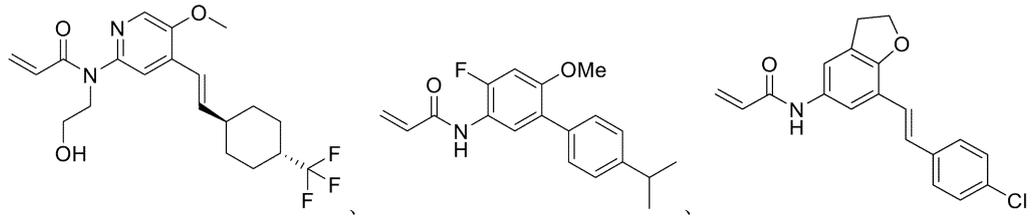


30

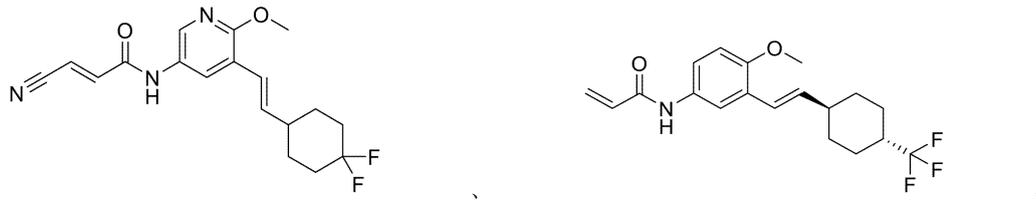


40

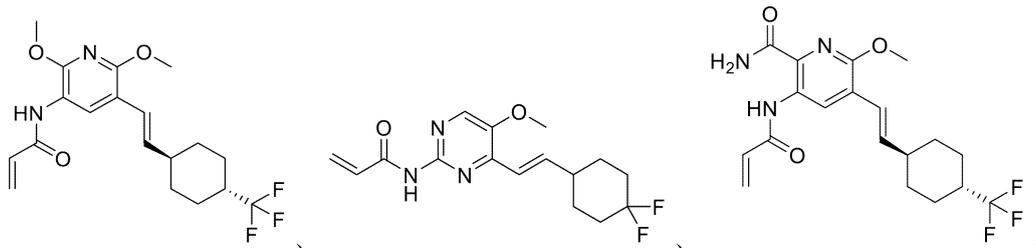
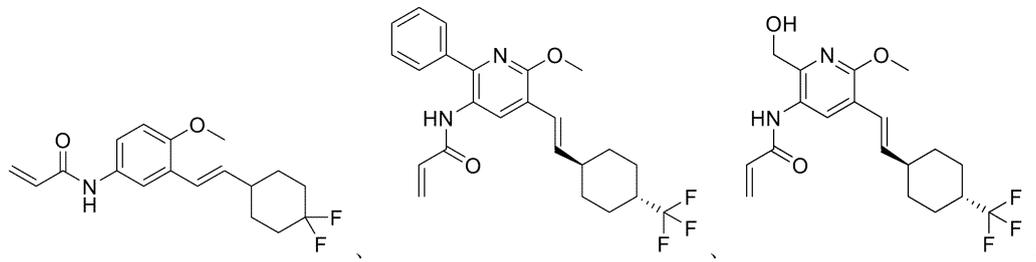
50



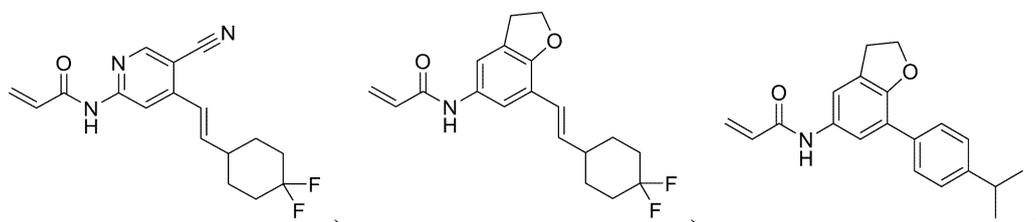
10



20

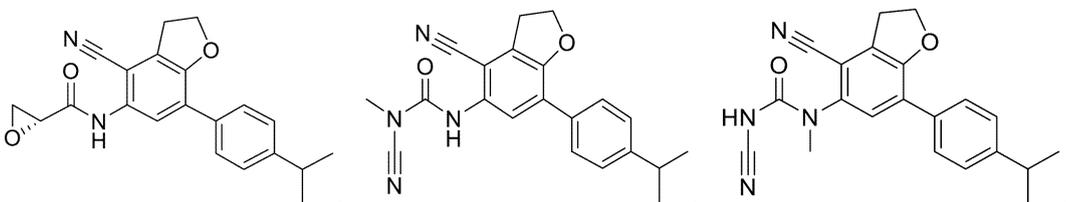
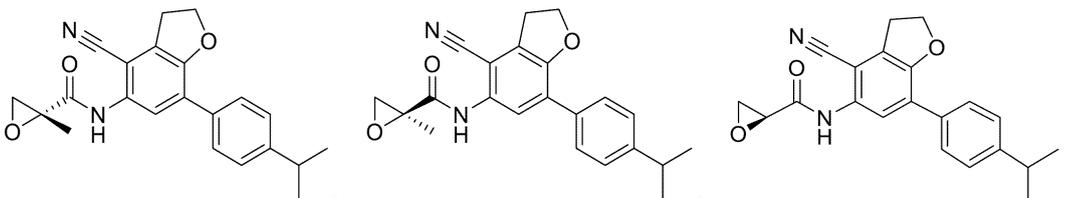
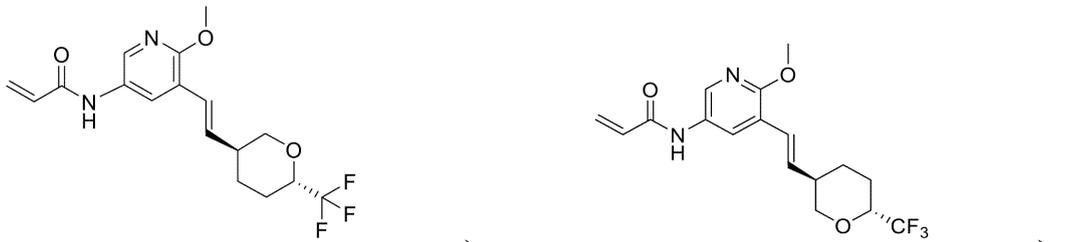
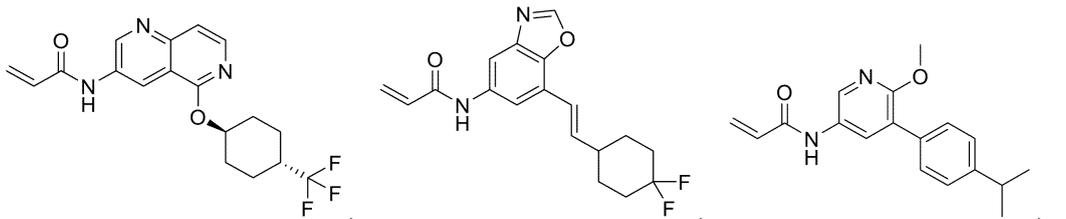
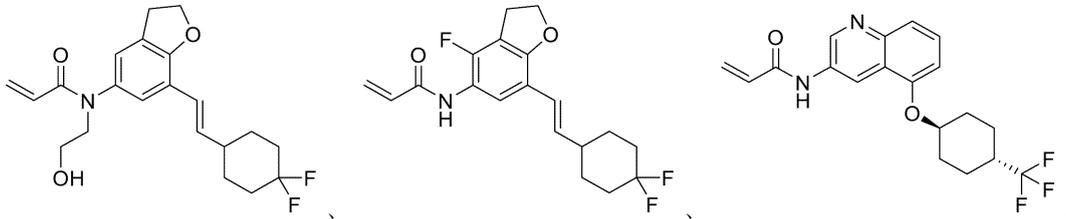
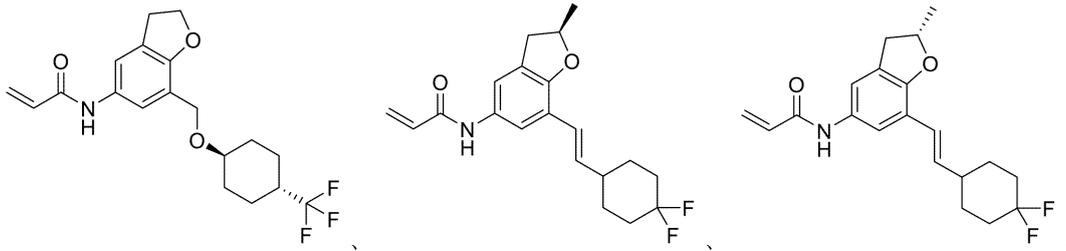


30



40

50



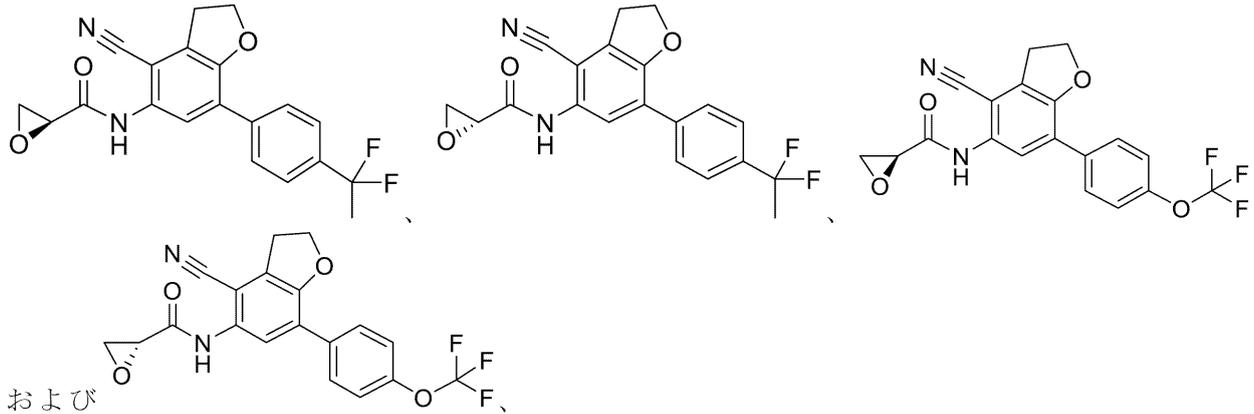
10

20

30

40

50



10

またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容され得る塩。

72. (i) 実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩、および(ii)薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

73. 医学的療法における使用のための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

20

74. 音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍の治療および/または予防における使用のための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

30

40

75. 哺乳動物のがんを治療するための方法であって、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

76. TEAD活性の調節における使用のための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

77. TEAD活性によって媒介される疾患または状態の治療および/または予防における使用のための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体

50

異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩。

78. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態77に記載の使用のための化合物。

10

20

79. TEAD活性によって媒介される疾患または状態を予防する治療のための医薬の調製のための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体（automer）もしくは薬学的に許容され得る塩の使用。

80. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態79に記載の使用。

30

40

81. TEAD活性を調節するための方法であって、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩をTEADに接触させることを含む、方法。

82. 哺乳動物におけるTEAD活性によって媒介される疾患または状態を治療するための方法であって、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学

50

的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、方法。

83. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髓様癌腫、髓芽腫、黒色腫、髓膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態82に記載の方法。

10

20

84. TEAD活性を調節するための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用。

85. TEAD活性によって媒介される疾患または状態の治療および/または予防のための、実施形態40~71のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩の使用。

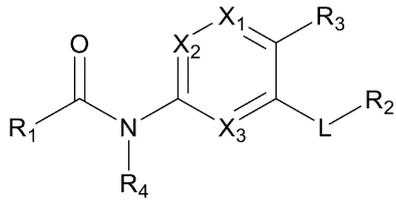
86. 疾患または状態が、音響神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌腫、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常変化（異形成および化生）、胚性癌腫、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング肉腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞がん、神経膠腫、神経膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖疾患、血管芽腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳部、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、髓様癌腫、髓芽腫、黒色腫、髓膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中線癌腫（NMIC）、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球血症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍である、実施形態85に記載の使用。

30

40

87. 式(C)：

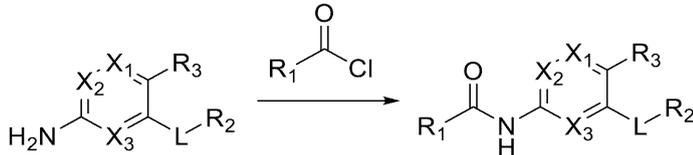
50



(C)

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスであって、塩化アシル化合物を使用して、アミノ (NH<sub>2</sub>) 基をアミド (NHC(O)R<sub>1</sub>) 基に変換すること

10



を含む、プロセス。

88. 実施形態 87 に記載のプロセスによって調製される化合物。

化合物の調製

【0350】

20

一般的スキームおよび実施例に詳述されている以下の合成反応スキームは、本開示の化合物（またはその実施形態もしくは態様）を合成することができる方法のいくつかの単なる例示である。これらの合成反応スキームに対する様々な変更を行うことができ、本出願に含まれる開示を参照した当技術分野の当業者に提示されるであろう。

【0351】

これらの化合物の調製に使用される出発物質および試薬は、一般的に、Aldrich Chemical Co. 等の商業的供給業者から入手可能であるか、または Fieser および Fieser の Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, 1991, 1~15 巻; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, 1 巻~5 巻および追記、および Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, 1 巻~40 巻に記載されている以下の手法に従って、当技術分野の当業者に公知の方法によって調製される。

30

【0352】

合成反応スキームの出発物質および中間体は、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含むがこれらに限定されない、従来技術を使用する場合に、単離および所望により精製することができる。このような物質は、物理的定数およびスペクトルデータを含む従来的手段を使用して同定することができる。

【0353】

40

別段に記載されないかぎり、本明細書に記載される反応は、不活性雰囲気下、大気圧にて、約 -78 ~ 約 150、より好ましくは約 0 ~ 約 125 の範囲の反応温度にて、実施されるのが好ましい。

【0354】

特定の例示的な実施形態を本明細書に図示および記載しているが、本開示の化合物（またはその実施形態もしくは態様）は、本明細書に一般的に記載の方法に従って適切な出発物質を使用して、および/または当業者が利用可能な方法によって調製することができる。

【0355】

中間体および最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィーによって、および/または

50

逆相分取 HPLC (高速液体クロマトグラフィー) によって、および/または超臨界流体クロマトグラフィーおよび/または分取薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) のいずれかによって精製した。

【0356】

質量分析 (MS) は、(1) ES+モードの Sciex 15 質量分析計、または (2) ESI+モードの Shimadzu 液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) 2020 質量分析計を使用して行った。質量スペクトルデータは概して、別段の記述がない限り、親イオンを示すに過ぎない。MS データまたは HRMS データは、示す場合、特定の中間体または化合物が提供される。

【0357】

核磁気共鳴分光法 (NMR) は、(1) Bruker AV III 300 NMR 分光計、(2) Bruker AV III 400 NMR 分光計、または (3) Bruker AV III 500 NMR 分光計を用いて実施し、テトラメチルシランに対して言及された。NMR データは、示す場合、詳細な中間体または化合物が提供される。

【0358】

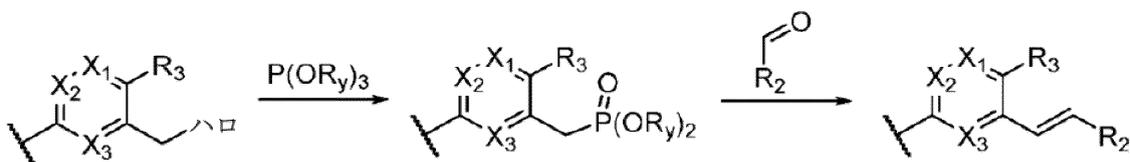
空気に敏感な試薬を伴う全ての反応は、不活性雰囲気下で実施した。試薬は、特に明記しない限り、市販供給業者の物をそのまま使用した。

【0359】

以下の一般化スキームを使用して、本開示の化合物、中間体およびその薬学的に許容され得る塩を調製する。開示される化合物および中間体は、標準的な有機合成技術を使用して、商業的に入手可能な出発物質および試薬から調製し得る。本開示の化合物および中間体の調製に使用される合成手順は、化合物または中間体に存在する特定の置換基に依存し、有機合成において標準的である様々な保護、脱保護、および変換工程が必要とされ得るが、以下の一般的なスキームには示されない場合もあることは理解されよう。以下の一般的なスキームのいずれかに示される工程のいずれも、所望の中間体または本開示の化合物を達成するために化学的に実行可能な任意の組合せおよび任意の順序で使用され得ることも理解されるべきである。

【0360】

スキーム 1



【0361】

スキーム 1 は、リン酸化合物およびアルデヒド化合物を使用して -CH<sub>2</sub>-ハロ基を -CH=CHR<sub>2</sub> 部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、塩素、臭素またはヨウ素である。いくつかの実施形態において、リン酸化合物は P(OR<sub>y</sub>)<sub>3</sub> であり、ここで、R<sub>y</sub> は、例えば C<sub>1</sub>-8 アルキルを含む任意の適切な原子または基である。特定の変形例において、リン酸化合物は P(OEt)<sub>3</sub> である。

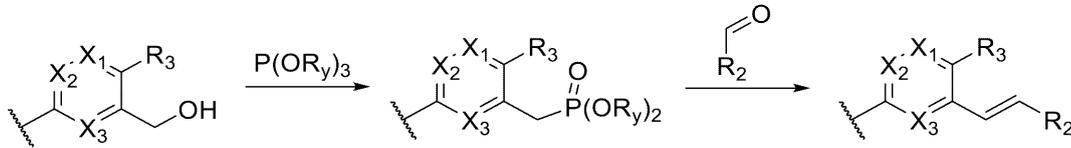


部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> (式中

、 $R^s$  および  $R^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である)を含む、任意の適切な原子または基であり得る。いくつかの変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は異なる。他の変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は同じである。一実施形態において、 $-NR^sR^t$  は  $-NO_2$  である。

【0362】

スキーム 2



10

【0363】

スキーム 2 は、リン酸化合物およびアルデヒド化合物を使用して  $-CH_2-OH$  基を  $-CH=CHR_2$  部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$  および  $X_3$  は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、塩素、臭素またはヨウ素である。いくつかの実施形態において、リン酸化合物は  $P(OR_y)_3$  であり、ここで、 $R_y$  は、例えば  $C_{1-8}$  アルキルを含む任意の適切な原子または基である。特定の変形例において、リン酸化合物は  $P(OEt)_3$  である。

20

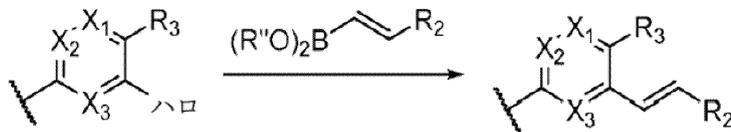


部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または  $-NR^sR^t$  (式中、 $R^s$  および  $R^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である)を含む、任意の適切な原子または基であり得る。いくつかの変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は異なる。他の変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は同じである。一実施形態において、 $-NR^sR^t$  は  $-NO_2$  である。

【0364】

30

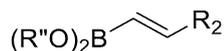
スキーム 3



【0365】

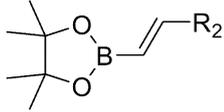
スキーム 3 は、ボロン酸またはボロン酸エステル化合物を使用してハロゲン (ハロ) 基を  $-CH=CHR_2$  部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲン基は、塩素、臭素またはヨウ素である。 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$  および  $X_3$  は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。 $R''$  は、例えば、水素を含む任意の適切な原子または基であり得る。特定の実施形態において、 $R''$  置換基は、それらが結合している原子と一緒に、環構造を形成し得る。いくつかの実施形態において、式

40



50

の化合物は



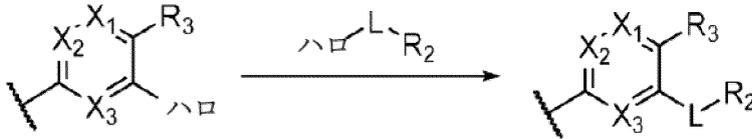
である。



部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または  $-NR^sR^t$  (式中、 $R^s$  および  $R^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である) を含む、任意の適切な原子または基であり得る。いくつかの変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は異なる。他の変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は同じである。一実施形態において、 $-NR^sR^t$  は  $-NO_2$  である。

【0366】

スキーム 4



【0367】

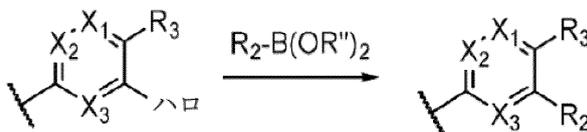
スキーム 4 は、ハロ化合物を使用して、ハロゲン (ハロ) 基を式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上で定義される  $-L-R_2$  部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、塩素、臭素またはヨウ素である。 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$  および  $X_3$  は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。



部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または  $-NR^sR^t$  (式中、 $R^s$  および  $R^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である) を含む、任意の適切な原子または基であり得る。いくつかの変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は異なる。他の変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は同じである。一実施形態において、 $-NR^sR^t$  は  $-NO_2$  である。

【0368】

スキーム 5



【0369】

スキーム 5 は、ボロン酸またはボロン酸エステル化合物を使用して、ハロゲン (ハロ)

10

20

30

40

50

基を式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上で定義される R<sub>2</sub> 部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲン基は、塩素、臭素またはヨウ素である。R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。R' は、例えば、水素を含む任意の適切な原子または基であり得る。

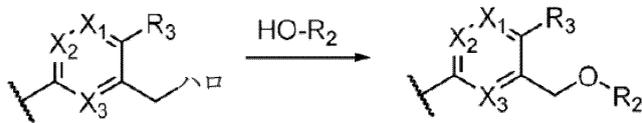


部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> (式中、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である) を含む、任意の適切な原子または基であり得る。いくつかの変形例において、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は異なる。他の変形例において、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は同じである。一実施形態において、-NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> は -NO<sub>2</sub> である。

10

【0370】

スキーム 6



20

【0371】

スキーム 6 は、ハロ化合物を使用して -CH<sub>2</sub>-ハロ基を -CH<sub>2</sub>-O-R<sub>2</sub> 部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、塩素、臭素またはヨウ素である。R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。

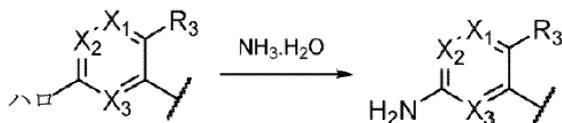


30

部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> (式中、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である) を含む、任意の適切な原子または基であり得る。いくつかの変形例において、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は異なる。他の変形例において、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は同じである。一実施形態において、-NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> は -NO<sub>2</sub> である。

【0372】

スキーム 7



40

【0373】

スキーム 7 は、ハロゲン (ハロ) 基をアミノ (NH<sub>2</sub>) 部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。ハロは、任意のハロゲンを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、塩素、臭素またはヨウ素である。R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りであ

50

る

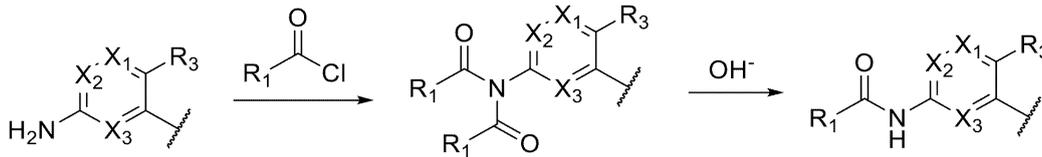


部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) もしくは (I) について上で定義される -L-R<sub>2</sub> 部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。一実施形態において、ハロゲン (ハロ) 基を、CuI 等の適切な触媒、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> および NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O、および N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ビス (5-メチル-[1,1'-ピフェニル]-2-イル) オキサリアミド等の適切な塩基の存在下でアミノ (NH<sub>2</sub>) 部分に変換する。

10

## 【0374】

スキーム 8



## 【0375】

スキーム 8 は、塩化アシル化合物を使用して、アミノ (NH<sub>2</sub>) 基をアミド (NHCO) R<sub>1</sub> 基に変換するための一般的な合成経路を記載する。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。

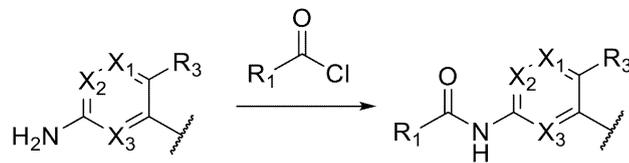
20



部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) もしくは (I) について上で定義される -L-R<sub>2</sub> 部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。

## 【0376】

スキーム 9



30

## 【0377】

スキーム 9 は、塩化アシル化合物を使用して、アミノ (NH<sub>2</sub>) 基をアミド (NHCO) R<sub>1</sub> 基に変換するための一般的な合成経路を記載する。R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> は、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) について上に定義される通りである。

40

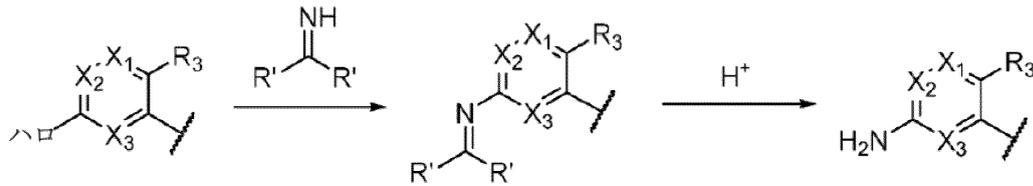


部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) もしくは (I) について上で定義される -L-R<sub>2</sub> 部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。

## 【0378】

50

スキーム 10



10

## 【0379】

スキーム 10 は、イミン化合物を使用してハロゲン（ハロ）基をアミノ（ $\text{NH}_2$ ）部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。 $\text{R}_3$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$  および  $\text{X}_3$  は、式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）または（I）について上に定義される通りである。 $\text{R}'$  は、例えば、 $\text{C}_6\text{-}20$  アリールを含む任意の適切な原子または基である。

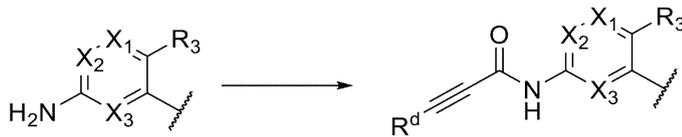


部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）もしくは（I）について上で定義される -L-R<sub>2</sub> 部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。

20

## 【0380】

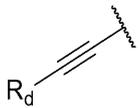
スキーム 11



## 【0381】

スキーム 11 は、アミノ（ $\text{NH}_2$ ）基を式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）または（I）について上で定義される

30



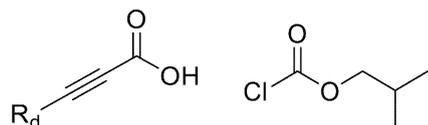
部分に変換するための一般的な合成経路を記載する。 $\text{R}_3$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$  および  $\text{X}_3$  は、式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）または（I）について上に定義される通りである。

40

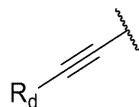


部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式（A）、（B）、（B-1）、（C）、（C-1）もしくは（I）について上で定義される -L-R<sub>2</sub> 部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。一実施形態において、アミノ（ $\text{NH}_2$ ）部分は、

50



および N - メチルモルホリンの存在下において

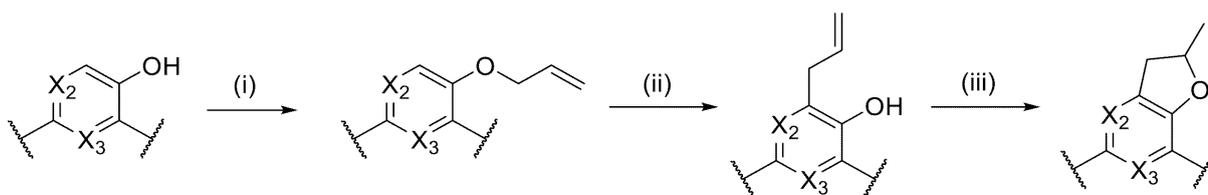


10

部分に変換される。

【 0 3 8 2 】

スキーム 1 2



20

【 0 3 8 3 】

スキーム 1 2 は、 $\text{R}_3$  が  $\text{X}_1$  の  $\text{R}_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $\text{X}_3$  が  $\text{CH}$  である、式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) または (I) の化合物を形成するための一般的な合成経路を記載する。 $\text{X}_2$  および  $\text{X}_3$  は、式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) または (I) について上に定義される通りである。



30

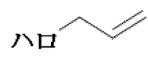
部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) もしくは (I) について上で定義される - L -  $\text{R}_2$  部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。



部分は、例えば：H、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または -  $\text{NR}^s\text{R}^t$  を含む任意の適切な原子または基であってよく、ここで、 $\text{R}^s$  および  $\text{R}^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である。いくつかの変形例において、 $\text{R}^s$  および  $\text{R}^t$  は異なる。他の変形例において、 $\text{R}^s$  および  $\text{R}^t$  は同じである。一実施形態において、-  $\text{NR}^s\text{R}^t$  は -  $\text{NO}_2$  である。一実施形態において、スキーム 1 2 に概説されている 3 つの工程は、

40

( i ) 適切な求電子剤、例えば

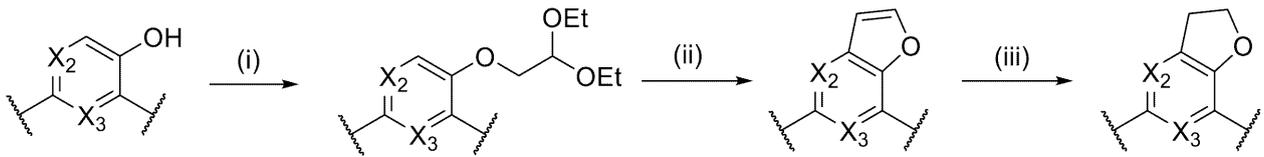


( i i ) 利用可能な酸、例えば、ジエチルアルミニウムクロリド、および ( i i i ) 適切な酸、例えば、アルミニウムトリフルオロメタンスルホネート (アルミニウムトリフレート) の存在下で順次行われる。

【 0 3 8 4 】

50

## スキーム 1 3



## 【 0 3 8 5 】

10

スキーム 1 3 は、 $R_3$  が  $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロシクリルを形成し、ただし、 $X_3$  が  $CH$  である、式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) または (I) の化合物を形成するための一般的な合成経路を記載する。 $X_2$  および  $X_3$  は、式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) または (I) について上に定義される通りである。



部分は、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) もしくは (I) について上で定義される - L -  $R_2$  部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。

20

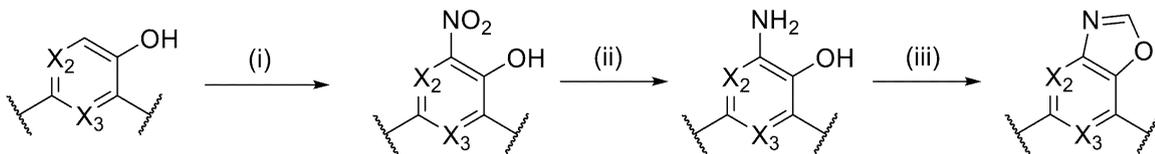


部分は、例えば： $H$ 、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または -  $NR^s R^t$  を含む任意の適切な原子または基であってよく、ここで、 $R^s$  および  $R^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である。いくつかの変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は異なる。他の変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は同じである。一実施形態において、-  $NR^s R^t$  は -  $NO_2$  である。一実施形態において、スキーム 1 3 に概説される 3 つの工程は、(i) 2 - プロモ - 1, 1 - ジエトキシエタン等の適切な求電子剤、(ii) フェニルプロパノールアミン (PPA) 等の適切な酸、および (iii)  $Rh/C$  等の適切な触媒の存在下で連続的に実施される。

30

## 【 0 3 8 6 】

## スキーム 1 4



40

## 【 0 3 8 7 】

スキーム 1 4 は、 $R_3$  が  $X_1$  の  $R_5$  およびそれらが結合している原子と一緒にあって、5 員ヘテロアリアルを形成し、ただし、 $X_3$  が  $CH$  である、式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) または (I) の化合物を形成するための一般的な合成経路を記載する。 $X_2$  および  $X_3$  は、式 (A)、(B)、(B - 1)、(C)、(C - 1) または (I) について上に定義される通りである。



部分は、例えば： $C_{1-6}$  アルキル、例えばメチル、ハロゲン、例えば塩素、臭素または

50

ヨウ素、または式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) もしくは (I) について上で定義される -L-R<sub>2</sub> 部分を含む、任意の適切な原子または基であり得る。

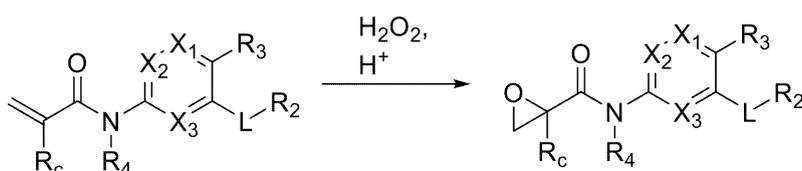


部分は、例えば：H、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、または -NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> を含む任意の適切な原子または基であってよく、ここで、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である。いくつかの変形例において、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は異なる。他の変形例において、R<sup>s</sup> および R<sup>t</sup> は同じである。一実施形態において、-NR<sup>s</sup>R<sup>t</sup> は -NO<sub>2</sub> である。一実施形態では、スキーム 14 に概説されている 3 つの工程は、(i) HNO<sub>3</sub> 等の適切な酸、(ii) Fe 等の適切な触媒、および (iii) NH<sub>4</sub>Cl 等の適切な求核剤の存在下で順次行われる。

10

【0388】

スキーム 15



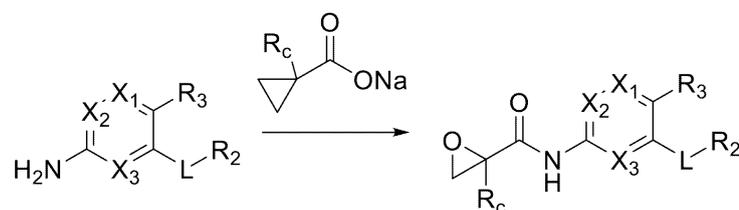
20

【0389】

スキーム 15 は、R<sub>1</sub> がオキセタニルであり、オキセタニルが任意に 1 つまたは複数の C<sub>1</sub>~6 アルキルで置換されている式 (B) または式 (C) の化合物を形成するための一般的な合成経路を記載する。いくつかの実施形態では、R<sub>c</sub> は H である。他の実施形態において、R<sub>c</sub> はメチルである。H<sup>+</sup> は、例えばトリフルオロ酢酸 (TFAA) を含む任意の適切な酸である。

【0390】

スキーム 16



30

【0391】

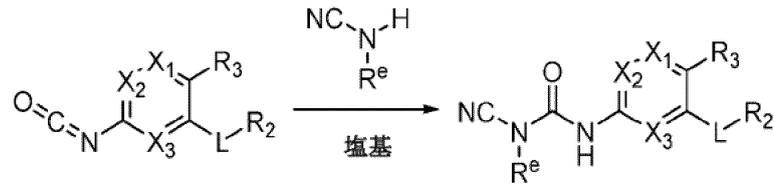
スキーム 16 は、R<sub>1</sub> がオキセタニルであり、オキセタニルが任意に 1 つまたは複数の C<sub>1</sub>~6 アルキルで置換されている式 (B) または式 (C) の化合物を形成するための一般的な合成経路を記載する。いくつかの実施形態では、R<sub>c</sub> は H である。他の実施形態において、R<sub>c</sub> はメチルである。

40

【0392】

50

## スキーム 17



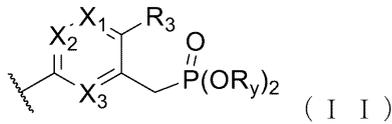
## 【0393】

10

スキーム 17 は、 $R_1$  が  $N(CN)(R^e)$  である式 (B) または式 (C) の化合物を形成するための一般的な合成経路を記載する。いくつかの実施形態において、 $R^e$  は H である。他の実施形態において、 $R^e$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。さらに別の実施形態において、 $R^e$  はメチルである。例えば、水酸化ナトリウムを含む任意の許容され得る塩基を使用し得る。

## 【0394】

式 (II) :



20

の構造を有する化合物、またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容され得る塩を含む特定の間体が本明細書に開示される。 $R_y$  は、例えば、 $C_{1-8}$  アルキルを含む任意の適切な原子または基である。特定の実施形態において、 $R_y$  は、エチルである。



部分は、例えば、ハロゲン、例えば塩素、臭素またはヨウ素、式 (A)、(B)、(B-1)、(C)、(C-1) または (I) に記載の  $-NHC(O)R_1$  部分、または  $-NR^sR^t$  を含む任意の適切な原子または基であってよく、ここで、 $R^s$  および  $R^t$  は、それぞれ独立して、例えば、保護基を含む任意の適切な原子または基である。いくつかの変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は異なる。他の変形例において、 $R^s$  および  $R^t$  は同じである。一実施形態において、 $-NR^sR^t$  は  $-NO_2$  である。

30

## 【0395】

他の実施形態において、以下の実施例に記載される中間体 A ~ M が本明細書に開示される。

## 【実施例】

## 【0396】

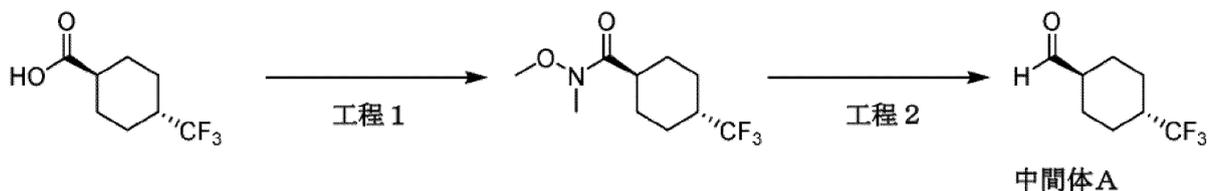
40

中間体 A

trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒドの調製

## 【0397】

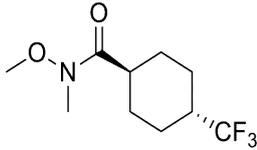
一般的な反応スキームは、以下の通りであった：



50

## 【0398】

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

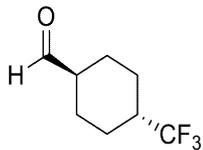


## 【0399】

trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸(50.0g、0.250mol)およびDMF 1滴のDCM(500mL)中の混合物に、塩化オキサリル(33.0mL、0.380mol)を0で滴加した。得られた混合物を0で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボニルクロリド(54.0g、99%)を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(73.6g、0.750mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(35.8g、0.270mmol)のDCM(500mL)中の混合物に、DCM(100mL)中のtrans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボニルクロリド(54.0g、0.250mmol)を0で滴加した。反応混合物を0で3時間撹拌し、次いで、反応混合物を飽和クエン酸水溶液(500mL)で希釈し、DCM(500mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~30% EtOAc)によって精製して、白色固体として表題化合物(56.0g、93%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.71(s, 3H), 3.19(s, 3H), 2.68-2.65(m, 1H), 2.08-2.02(m, 3H), 1.93-1.89(m, 2H), 1.59-1.53(m, 2H), 1.40-1.36(m, 2H).

## 【0400】

工程2：trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド



## 【0401】

trans-N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボキサミド(5.00g、20.9mmol)のDCM(50mL)中の混合物に、DIBAL-H(トルエン中1.0M、62.7mL、62.7mmol)を-78で滴加し、次いで、-78でさらに2時間撹拌した。反応物を次いでMeOH(5.0mL)および水(5.0mL)でクエンチした。反応混合物を室温に加温し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10% EtOAc)によって精製して、表題化合物(2.80g、74%)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.72-9.53(m, 1H), 2.29-1.95(m, 6H), 1.44-1.21(m, 4H).

中間体B

## 【0402】

4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒドの調製

## 【0403】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：



10

## 【0404】

エチル 4,4 - ジフルオロシクロヘキサンカルボキシレート (10.0 g、52.0 mmol) の DCM (200 mL) 中の攪拌溶液に、DIBAL - H (トルエン中 1.0 M、47.0 mL、47.0 mmol) を -78 で滴加した。反応混合物を -78 で 2 時間攪拌した。反応物を MeOH (5.0 mL) および水 (5.0 mL) でクエンチした。反応混合物を室温に加温し、Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、表題化合物 (8.00 g、83%) を淡黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.66 (s, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.88 - 1.79 (m, 4H) .

20

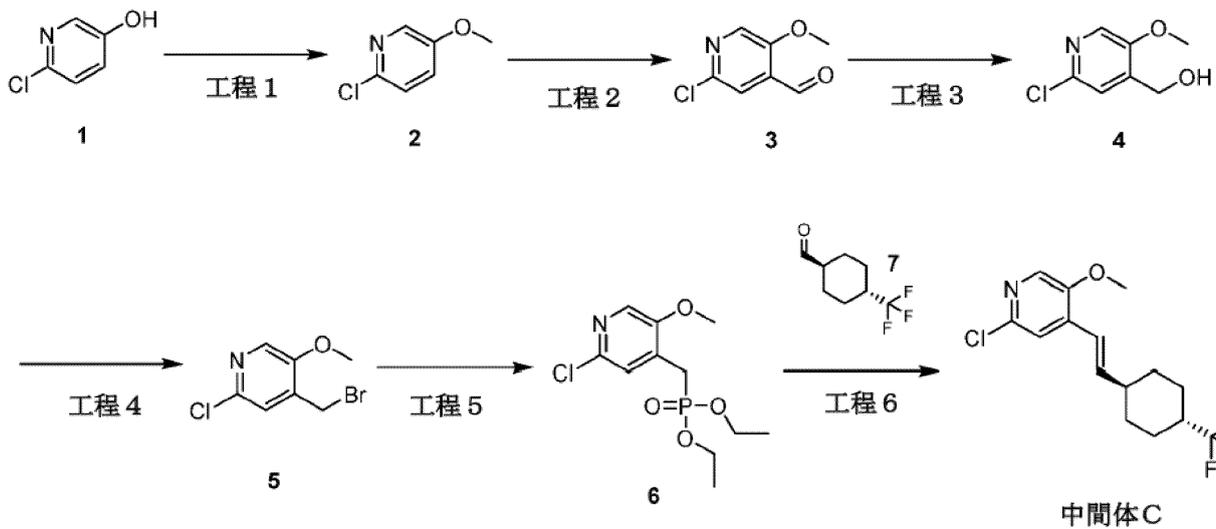
中間体 C

## 【0405】

2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( trans - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジンの調製

## 【0406】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

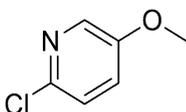


30

40

## 【0407】

工程 1 : 2 - クロロ - 5 - メトキシピリジン



50

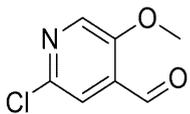
## 【0408】

6 - クロロピリジン - 3 - オール ( 89 . 0 g、0 . 69 mol ) の DMF ( 500 mL ) 中の溶液に、NaH ( 鉱油中 60 wt %、40 . 0 g、1 . 00 mol ) を 0 で添加した。反応溶液を 0 で 30 分間攪拌し、ヨードメタン ( 49 . 0 mL、0 . 79 mol ) の DMF ( 50 . 0 mL ) 中の溶液を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、その時点で、反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 500 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 400 mL × 3 ) で抽出した。有機層を合わせ、水 ( 300 mL × 3 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空で濃縮乾固した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中の 0 ~ 10 % EtOAc ) によって精製して、無色油状物として表題化合物 ( 82 . 0 g、83 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 04 ( d, J = 2 . 8 Hz, 1 H ), 7 . 24 - 7 . 15 ( m, 2 H ), 3 . 83 ( s, 3 H ); LCMS ( ESI ) : m / z 143 . 8 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

## 【0409】

工程 2 : 2 - クロロ - 5 - メトキシイソニコチンアルデヒド



## 【0410】

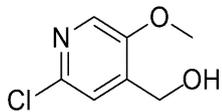
2 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリジン ( 25 . 0 g、0 . 17 mol ) の THF ( 250 mL ) 中の混合物に、LDA ( THF 中 2 . 0 M、175 mL、0 . 35 mol ) を - 78 で添加した。反応物を - 78 で 20 分間攪拌した。反応混合物に、- 78 で DMF ( 27 . 0 mL、0 . 35 mol ) を添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 100 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 400 mL × 3 ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 25 % EtOAc ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 24 . 0 g、80 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 41 ( s, 1 H ), 8 . 28 ( s, 1 H ), 7 . 59 ( s, 1 H ), 4 . 05 ( s, 3 H ).

20

30

## 【0411】

工程 3 : ( 2 - クロロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル ) メタノール



## 【0412】

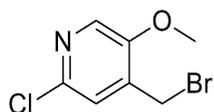
フラスコに 2 - クロロ - 5 - メトキシイソニコチンアルデヒド ( 26 . 0 g、0 . 15 mol ) を入れ、メタノール ( 250 mL ) で希釈し、0 に冷却した。この時点で、NaBH<sub>4</sub> ( 7 . 00 g、0 . 190 mol ) をゆっくり添加し、反応混合物を 3 時間攪拌した。反応溶液を水 ( 200 mL ) で希釈し、EtOAc ( 200 mL × 3 ) で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、表題化合物 ( 24 . 0 g、91 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 7 . 97 ( s, 1 H ), 7 . 45 ( s, 1 H ), 4 . 87 ( s, 2 H ), 3 . 93 ( s, 3 H ).

40

## 【0413】

工程 4 : 4 - ( プロモメチル ) - 2 - クロロ - 5 - メトキシピリジン

50



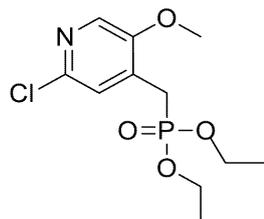
## 【0414】

(2-クロロ-5-メトキシピリジン-4-イル)メタノール(24.0g、0.140mol)のDCM(240mL)中の混合物に、0 でトリプロモホスフィン(4.50mL、47.4mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~20% EtOAc)によって精製し、表題化合物(18.0g、55%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.01(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.40(s, 2H), 3.99(s, 3H)。

10

## 【0415】

工程5: ジエチル((2-クロロ-5-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ホスホネート



20

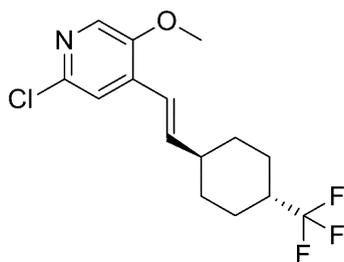
## 【0416】

4-(プロモメチル)-2-クロロ-5-メトキシピリジン(23.0g、97.3mmol)およびトリエチルホスファイト(30.0mL、0.51mol)の混合物を130 で3時間、還流下で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~50% EtOAc)によって精製し、表題化合物(27.0g、95%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93(s, 1H), 7.24(d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.07-4.00(m, 4H), 3.93(s, 3H), 3.19(d, J = 22.8 Hz, 2H), 1.26(t, J = 7.2 Hz, 6H)。

30

## 【0417】

工程6: 2-クロロ-5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン



40

## 【0418】

ジエチル((2-クロロ-5-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ホスホネート(12.0g、40.8mmol)のトルエン(180mL)中の溶液に、ナトリウムtert-ペントキシド(5.85g、53.1mmol)を0 で添加した。混合物を0 で20分間攪拌した後、trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバ

50

ルデヒド (14.7 g、81.7 mmol) の THF (180 mL) 中の溶液を滴加した。反応混合物を 0 で 1.5 時間攪拌した。反応完了時に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 10 % EtOAc) によって精製し、白色固体として表題化合物 (12 g、92 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.17 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 5H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 2H)。

10

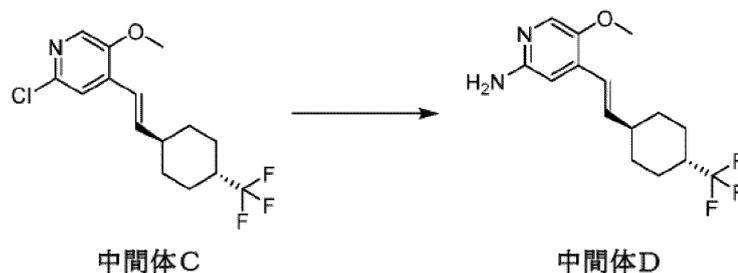
中間体 D

【0419】

5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - アミンの調製

【0420】

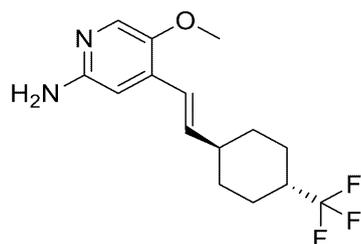
一般的な反応スキームは、以下の通りであった：



20

【0421】

工程 1 : 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - アミン



30

【0422】

2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( trans - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン ( 4.00 g、12.51 mmol ) の DMSO ( 40 mL ) 中の溶液に、CuI ( 239 mg、1.25 mmol )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 1.00 g、37.53 mmol )、NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O ( 1.9 mL、101.53 mmol、25 wt % ) および N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - ビス ( 5 - メチル - [ 1, 1' - ビフェニル ] - 2 - イル ) オキサリアミド ( 526 mg、1.25 mmol ) を添加した。溶液を、110 で 16 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合物を水 ( 100 mL ) で希釈し、EtOAc ( 100 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 50 % EtOAc ) によって精製し、褐色固体として表題化合物 ( 2.80 g、75 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7.75 ( s, 1H ), 6.52 ( s, 1H ), 6.46 ( d, J = 16.4 Hz, 1H

40

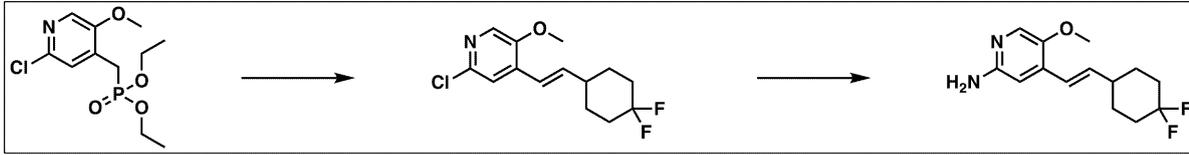
50

) , 6 . 2 6 ( d d , J = 1 6 . 4 , 6 . 8 H z , 1 H ) , 5 . 3 9 ( s , 2 H ) , 3 . 7 1 ( s , 3 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 1 3 ( m , 2 H ) , 1 . 9 2 - 1 . 8 3 ( m , 4 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 2 1 ( m , 4 H ) .

中間体 E

【 0 4 2 3 】

( E ) - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリジン - 2 - アミンの調製



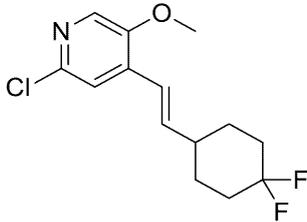
10

【 0 4 2 4 】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

【 0 4 2 5 】

工程 1 : ( E ) - 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリジン



20

【 0 4 2 6 】

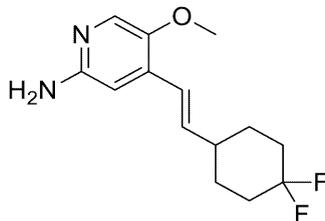
表題化合物 ( 4 . 0 0 g 、 8 1 % ) を無色油状物として得た。これは、中間体 C、工程 6 について概説した手順に従って、ジエチル ( ( 6 - クロロ - 3 - メトキシピリダジン - 4 - イル ) メチル ) ホスホネートジエチル ( ( 2 - クロロ - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル ) メチル ) ホスホネート ( 5 . 0 0 g 、 1 7 . 0 m m o l ) および 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド ( 中間体 2、5 . 0 0 g 、 3 4 . 0 m m o l ) から調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 9 6 ( s , 1 H ) , 7 . 2 9 ( s , 1 H ) , 6 . 6 1 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 3 8 ( d d , J = 1 6 . 0 , 6 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 9 2 ( s , 3 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 2 9 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 1 2 ( m , 2 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 8 4 ( m , 2 H ) , 1 . 7 9 - 1 . 7 1 ( m , 2 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 5 7 ( m , 2 H ) .

30

【 0 4 2 7 】

工程 2 : ( E ) - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリジン - 2 - アミン

40



【 0 4 2 8 】

表題化合物 ( 2 5 0 m g 、 5 3 % ) を褐色固体として得た。これは、中間体 D について

50

概説した手順に従って、(E)-2-クロロ-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン(500 mg、1.74 mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.23(m, 2H), 6.59(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.30(dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 4.23(br s, 2H), 3.83(s, 3H), 2.43-2.35(m, 1H), 2.35-2.23(m, 2H), 2.16-2.13(m, 2H), 2.00-1.88(m, 2H), 1.65-1.51(m, 2H).

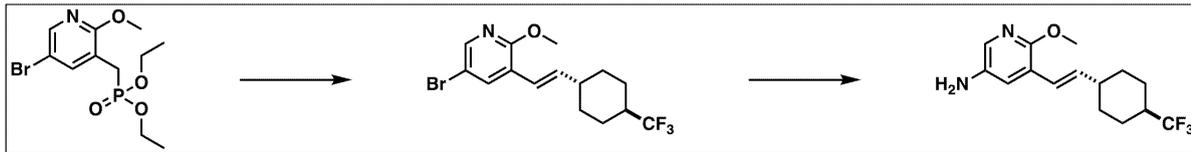
中間体 F

【0429】

6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-アミンの調製 10

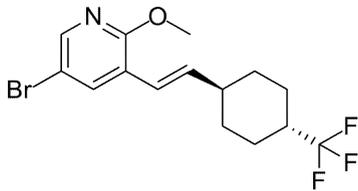
【0430】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：



【0431】

工程1：5-ブロモ-2-メトキシ-3-((E)-2-(trans-4(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン 20

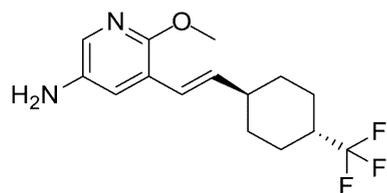


【0432】

ジエチル((5-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ホスホネート(1.15 g、3.41 mmol)のトルエン(15.0 mL)中の溶液に、ナトリウム tert-ペントキシド(0.490 g、4.43 mmol)を0 で添加した。0 で20分間攪拌した後、trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド(中間体1、1.23 g、6.81 mmol)のTHF(15.0 mL)中の溶液を滴加し、反応混合物を0 で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(100 mL X 2)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10% EtOAc)によって精製し、白色固体として表題化合物(1.04 g、83%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.05(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.20(dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.16-2.10(m, 1H), 2.08-1.92(m, 5H), 1.48-1.33(m, 2H), 1.31-1.16(m, 2H).

【0433】

工程2：6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-アミン 40



## 【0434】

5 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン ( 930 mg、2.55 mmol ) の DMSO ( 16 mL ) 中の溶液に、CuI ( 48.0 mg、0.26 mmol )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 2.04 g、7.66 mmol )、NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O ( 0.570 ml、7.66 mmol、25 wt % ) および N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - ビス ( 5 - メチル - [ 1, 1' - ビフェニル ] - 2 - イル ) オキサリルアミド ( 107 mg、0.26 mmol ) を添加した。反応混合物を 110 で 16 時間攪拌した。反応物を水 ( 50 mL ) で希釈し、EtOAc ( 50 mL × 3 ) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 % EtOAc ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 620 mg、80 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.52 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H ), 7.08 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H ), 6.51 ( d, J = 16.0 Hz, 1 H ), 6.14 ( d, J = 16.0, 6.8 Hz, 1 H ), 3.89 ( s, 3 H ), 3.32 ( s, 2 H ), 2.10 - 2.05 ( m, 1 H ), 2.03 - 1.91 ( m, 5 H ), 1.44 - 1.09 ( m, 4 H ) ; LCMS ( ESI ) : m/z 301.2 ( M + H )<sup>+</sup>.

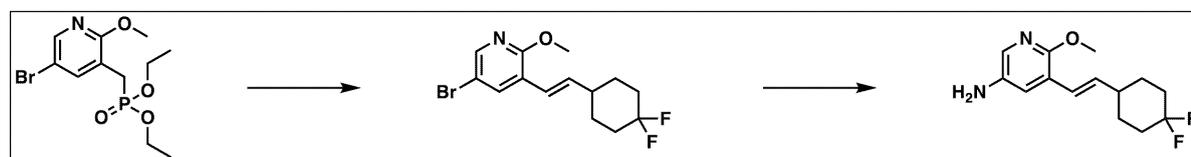
中間体 G

## 【0435】

( E ) - 5 - ( 2 - ( 4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - アミンの調製

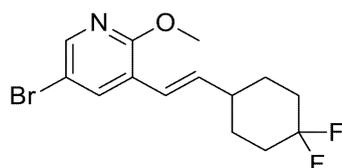
## 【0436】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった :



## 【0437】

工程 1 : ( E ) - 5 - プロモ - 3 - ( 2 - ( 4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メトキシピリジン



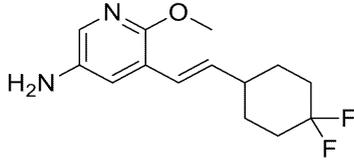
## 【0438】

表題化合物 ( 2.66 g、78 % ) を白色固体として得た。これは、中間体 F、工程 1 について概説した手順に従って、ジエチル ( ( 5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ) ホスホネート ( 3.00 g、8.90 mmol ) および 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド ( 中間体 2、2.64 g、17.8 mmol ) から調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.05 ( d, J = 2.0 Hz

, 1 H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 16.4, 7.2 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.32 - 2.22 (m, 1 H), 2.21 - 2.04 (m, 2 H), 1.93 - 1.82 (m, 4 H), 1.63 - 1.54 (m, 2 H).

## 【0439】

工程2：(E)-5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン



10

## 【0440】

表題化合物(544 mg、67%)を白色固体として得た。これは、中間体F、工程2について概説した手順に従って、(E)-5-ブromo-3-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2-メトキシピリジン(1.00 g、3.01 mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.36 - 2.29 (m, 1 H), 2.12 - 1.96 (m, 2 H), 1.94 - 1.88 (m, 1 H), 1.86 - 1.74 (m, 3 H), 1.51 - 1.31 (m, 2 H).

20

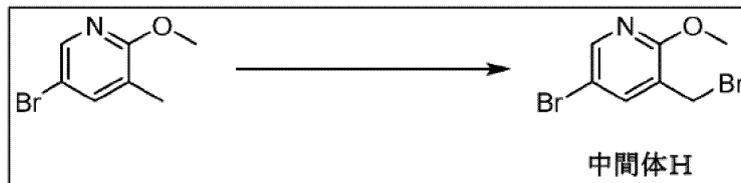
中間体H

## 【0441】

(E)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-アミンの調製

## 【0442】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：



30

## 【0443】

5-ブromo-2-メトキシ-3-メチルピリジン(3.00 g、14.93 mmol)のCCl<sub>4</sub>(20 mL)中の混合物に、(E)-2,2'-(ジアゼン-1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル)(36 mg、0.22 mmol)NBS(2.92 g、16.42 mmol)を添加した。反応物を80 で2時間攪拌した。次いで、反応物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(2.70 g、64%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H).

40

中間体I

## 【0444】

4,4,5,5-テトラメチル-2-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)-1,3,2-ジオキサボロランの調製

## 【0445】

50

LiTMPの原液の調製：2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (11.76 g、83.25 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液に、n-BuLi (33.3 mL、83.25 mmol、2.5 mol/L) を -78 で滴加した。

## 【0446】

ビス(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)メタン (17.85 g、66.6 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、溶液 LiTMP を -78 で滴加した。混合物を -78 で 30 分間攪拌した。trans-4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド (中間体 1、10.0 g、55.5 mmol) の THF (30 mL) 中の溶液を -78 で滴加した。混合物を -78 で 2 時間攪拌した。反応物を水 (200 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 2% EtOAc) によって精製し、白色固体として表題化合物 (9.2 g、55%、約 10% cis 異性体) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.54 (dd, J = 18.4, 6.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 6H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H).

10

中間体 J

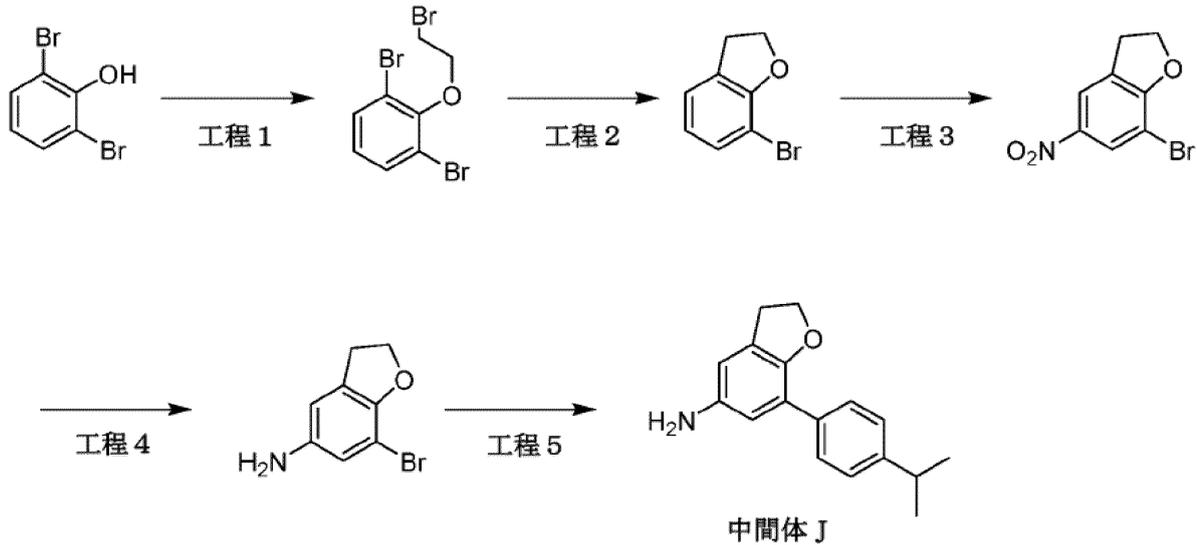
## 【0447】

7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミンの調製

20

## 【0448】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

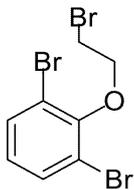


30

40

## 【0449】

工程 1：1, 3 - ジブromo - 2 - (2 - ブロモエトキシ) ベンゼンの調製



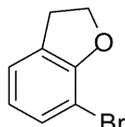
## 【0450】

50

2, 6 - ジブロモフェノール ( 5 2 5 g、 2 . 0 8 m o l )、 NaOH ( 9 1 . 7 g、 2 . 2 9 m o l ) および 1, 2 - ジブロモエタン ( 1 8 0 . 4 3 m L、 2 . 0 8 m o l ) の水 ( 1 . 5 L ) 中の混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、油状生成物を分離漏斗を介して分離し、NaOH ( 1 M ) ( 2 0 0 m L × 2 ) で洗浄して出発物質を除去した。生成物を石油エーテル ( 8 0 0 m L ) に溶解し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、表題化合物 ( 5 2 0 g、 6 9 % ) を黄色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7 . 6 8 ( d d、 J = 8 . 0、 2 . 4 H z、 2 H )、 7 . 0 7 ( t、 J = 8 . 0 H z、 1 H )、 4 . 2 8 ( t、 J = 5 . 6 H z、 2 H )、 3 . 8 5 ( t、 J = 5 . 6 H z、 2 H ) .

## 【 0 4 5 1 】

工程 2 : 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフランの調製



10

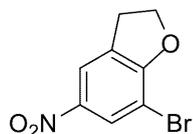
## 【 0 4 5 2 】

1, 3 - ジブロモ - 2 - ( 2 - ブロモエトキシ ) ベンゼン ( 2 0 0 g、 5 5 7 . 3 4 m m o l ) の THF ( 1 . 5 L ) 中の混合物に、n - BuLi ( ヘキサン中 2 2 7 . 3 9 m L、 5 6 8 . 4 8 m m o l、 2 . 5 m o l / L ) を - 7 8 で滴加した。混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 5 0 0 m L ) でクエンチした。混合物を水 ( 1 L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 L × 2 ) で抽出し、有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 ( 1 0 0 g、 9 0 % ) を無職油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、 C D C l<sub>3</sub> ) : 7 . 3 0 - 7 . 2 3 ( m、 1 H )、 7 . 1 0 ( d d、 J = 7 . 2、 1 . 2 H z、 1 H )、 6 . 7 1 ( t、 J = 7 . 6 H z、 1 H )、 4 . 6 5 ( t、 J = 8 . 8 H z、 2 H )、 3 . 3 0 ( t、 J = 8 . 8 H z、 2 H ) .

20

## 【 0 4 5 3 】

工程 3 : 7 - ブロモ - 5 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフランの調製



30

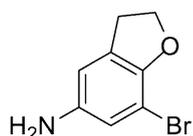
## 【 0 4 5 4 】

DCM ( 1 L ) 中の 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 1 0 0 g、 5 0 2 . 4 1 m m o l ) の混合物に、0 で濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液 ( 7 0 m L ) および濃 HNO<sub>3</sub> 水溶液 ( 6 8 . 6 m L ) の混合溶液を添加した。混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。混合物を水 ( 5 0 0 m L ) でクエンチし、25% NaOH 溶液で pH を 9 に慎重に調整し、EtOAc ( 1 L × 3 ) で抽出した。有機層を水 ( 1 L × 3 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、表題化合物 ( 9 8 g、 8 0 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、 C D C l<sub>3</sub> ) : 8 . 3 0 ( d、 J = 2 . 4 H z、 1 H )、 8 . 0 4 ( d、 J = 2 . 4 H z、 1 H )、 4 . 8 5 ( t、 J = 8 . 8 H z、 2 H )、 3 . 4 3 ( t、 J = 8 . 8 H z、 1 H ) .

40

## 【 0 4 5 5 】

工程 4 : 7 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミンの調製



50

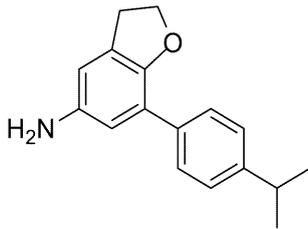
## 【0456】

7-ブロモ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(100g、409.77 mol)、NH<sub>4</sub>Cl(110g、2.05 mol)および鉄粉(115g、2.05 mol)の水:エタノール(1:1)(2.5L)中の溶液を80℃で3時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をフィルタにかけ、濃縮した。次いで、混合物をEtOAc(500mL×3)で抽出し、有機層を水(500mL×5)で洗浄した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。粗製生成物をDCM(200mL)に溶解した後、石油エーテル(400mL)を添加した。固体を回収し、表題化合物(70.2g、80%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.64(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.59(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42(br s, 2H), 3.23(t, J = 8.8 Hz, 2H).

10

## 【0457】

工程5: 7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミンの調製



20

## 【0458】

7-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(100g、467.16 mol)、(4-イソプロピルフェニル)ボロン酸(78.15g、476.5 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(17.09g、23.36 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(149g、1.41 mol)の1,4-ジオキサン(1L)および水(100mL)中の混合物を100℃で2時間、N<sub>2</sub>雰囲気下で撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~30% EtOAc)によって精製し、黄色固体として表題化合物(116g、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.61(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.18(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.00-2.92(m, 1H), 1.30(d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS(ESI): m/z 254.1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

中間体K

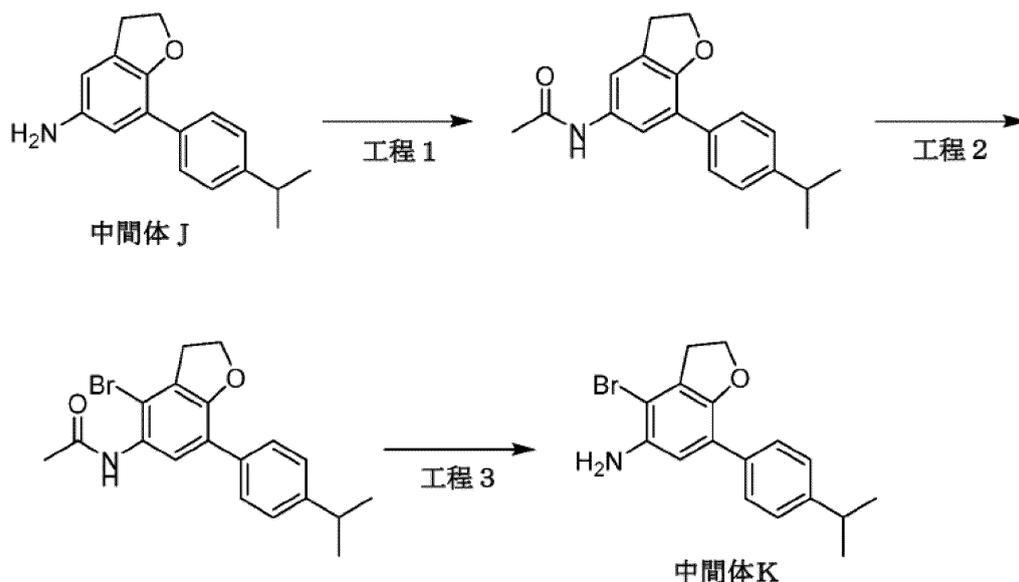
## 【0459】

4-ブロモ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミンの調製

40

## 【0460】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった:

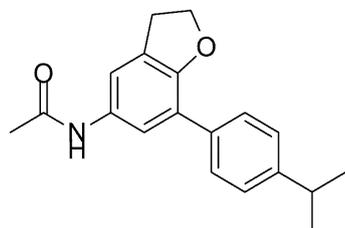


10

## 【0461】

工程1：N-(7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アセトアミドの調製

20



## 【0462】

7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(150g、592.09mmol)およびTEA(99.03mL、710.51mmol)のDCM(1.5L)中の溶液に、塩化アセチル(46.31mL、651.3mmol)を-78で滴加した。反応物を-78で2時間攪拌した。反応物を水(200mL)でクエンチし、ジクロロメタン(1L×2)で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をDCMおよびヘキサン(1:10)で粉碎し、フィルタにかけて、表題化合物(222g、83%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 7.19(s, 1H), 4.60(t, J=8.8Hz, 2H), 3.24(t, J=8.8Hz, 2H), 2.96-2.90(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H); LCMS(ESI): m/z 296.1(M+H)<sup>+</sup>.

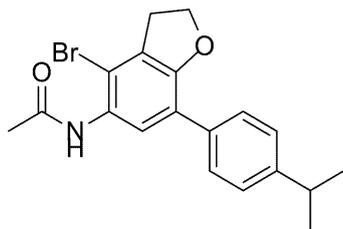
30

40

## 【0463】

工程2：N-(4-プロモ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アセトアミドの調製

50



## 【0464】

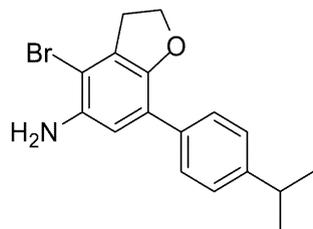
酢酸 (500 mL) 中の N - ( 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アセトアミド ( 100 g、338.55 mmol ) および臭素 ( 19.08 mL、372.4 mmol ) の混合物を 50 で 10 分間攪拌した。反応混合物を水 ( 1 L ) で希釈し、2 M NaOH 水溶液で pH を 7 に調整した。混合物を EtOAc ( 1 L x 3 ) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を DCM ( 200 mL ) に溶解し、沈殿が現れるまで MTBE を添加した。不均一な混合物を 0 に 20 分間冷却した。次いで、沈殿物をフィルタにかけ、表題化合物 ( 38 g、30% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.09 ( s, 1H ), 7.62 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 7.27 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 4.65 ( t, J = 8.8 Hz, 2H ), 3.28 ( t, J = 8.8 Hz, 2H ), 2.93 - 2.88 ( m, 1H ), 2.22 ( s, 3H ), 1.28 ( d, J = 6.8 Hz, 6H ) ; LCMS ( ESI ) : m / z 374.1 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

20

## 【0465】

工程 3 : 4 - プロモ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミンの調製



30

## 【0466】

エタノール ( 1.5 L ) 中の 12 M 塩酸水溶液 ( 334 mL、4.01 mol ) および N - ( 4 - プロモ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アセトアミド ( 150 g、400.78 mmol ) の混合物を 80 で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、2 M NaOH 水溶液で pH を 9 に調整した。混合物を EtOAc ( 1 L x 3 ) で抽出し、次いで、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物 ( 124 g、93% ) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.54 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 7.25 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 6.72 ( s, 1H ), 4.58 ( t, J = 8.8 Hz, 2H ), 3.78 ( s, 2H ), 3.23 ( t, J = 8.8 Hz, 2H ), 2.93 - 2.89 ( m, 1H ), 1.25 ( d, J = 6.8 Hz, 6H ) ; LCMS ( ESI ) : m / z 332.1 ( M + H )<sup>+</sup>.

40

中間体 L

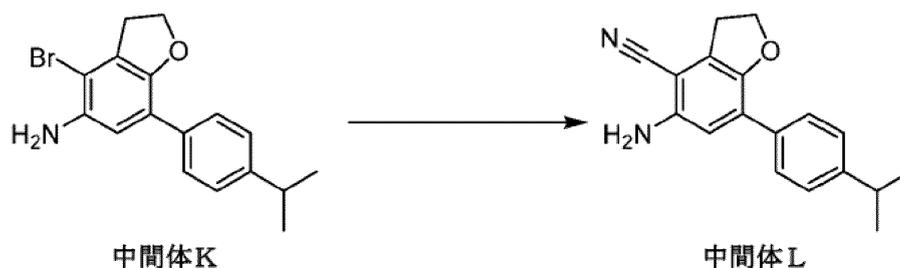
## 【0467】

5 - アミノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリルの調製

## 【0468】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった :

50



## 【0469】

10

t-BuXPhos Pd G3 (19.0 g、23.92 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (176.7 g、1.51 mol) および 4-ブromo-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン (100 g、301 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1 L) 中の混合物を 140 で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液を水 (2 L) に添加した。混合物溶液をフィルタにかけ、フィルタケーキを水 (2 L) で洗浄した。フィルタケーキを EtOAc (2 L) に溶解し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 50% EtOAc) によって精製し、粗製生成物 80 g を得た。粗製生成物を DCM : ヘキサン (1 : 10) を用いて粉碎し、フィルタにかけ、表題化合物 (59 g、70%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.95 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 279.1 (M + H)<sup>+</sup>.

20

中間体 M

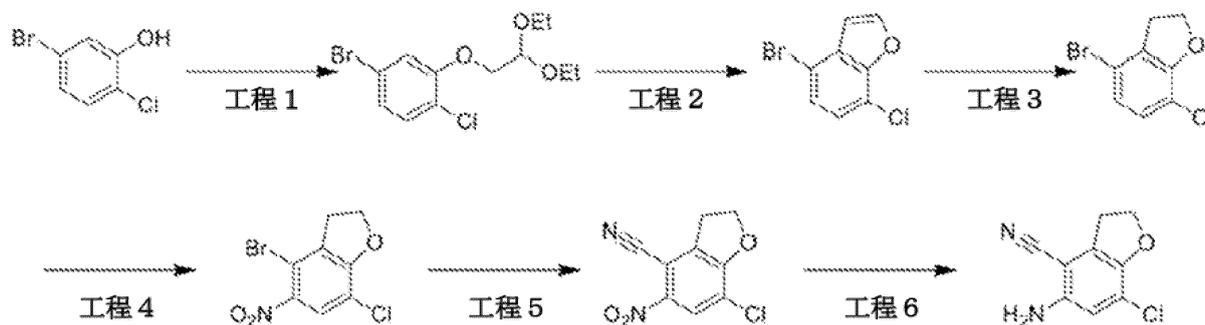
## 【0470】

5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリルの調製

## 【0471】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

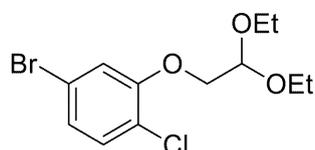
30



40

## 【0472】

工程 1 : 4-ブromo-1-クロロ-2-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンゼンの調製



50

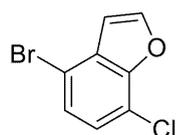
## 【0473】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェノール ( 90 g、433.8 mmol )、 $K_2CO_3$  ( 90 g、650.8 mmol ) および 2 - ブロモ - 1,1 - ジエトキシエタン ( 94 g、477.2 mmol ) の DMF ( 900 mL ) 中の混合溶液を 135 で 16 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAc ( 600 mL ) で希釈し、ブライン ( 500 mL x 5 ) で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、表題化合物 ( 140 g、99% ) を褐色油状物として得た。粗製物を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) : 7.22 ( d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H ), 7.10 ( d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H ), 7.04 ( dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H ), 4.87 ( t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H ), 4.05 ( d,  $J = 5.2$  Hz, 2 H ), 3.87 - 3.76 ( m, 2 H ), 3.73 - 3.62 ( m, 2 H ), 1.26 ( t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H ) .

10

## 【0474】

工程 2 : 4 - ブロモ - 7 - クロロベンゾフランの調製



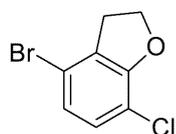
## 【0475】

トルエン ( 1.4 L ) 中の 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ( 2,2 - ジエトキシエトキシ ) ベンゼン ( 140 g、432.6 mmol ) および PPA ( 140 g ) の反応混合物を 110 で 5 時間加熱した。反応混合物を飽和  $NaHCO_3$  水溶液でクエンチし、EtOAc ( 1.0 L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル 100% ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 44.0 g、44% ) を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) : 7.74 ( d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H ), 7.35 ( d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H ), 7.20 ( d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H ), 6.87 ( d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H ) .

20

## 【0476】

工程 3 : 4 - ブロモ - 7 - クロロ - 2,3 - ジヒドロベンゾフランの調製



30

## 【0477】

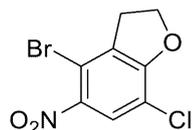
Rh/C ( 10.0 g、95.0 mmol ) および 4 - ブロモ - 7 - クロロベンゾフラン ( 44.0 g、190 mmol ) の EtOH ( 440 mL ) 中の混合物を、 $H_2$  ( 15 psi ) の雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル 100% ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 33.0 g、74% ) を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) : 7.01 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H ), 6.93 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H ), 4.72 ( t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H ), 3.30 ( t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H ) .

40

## 【0478】

工程 4 : 4 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2,3 - ジヒドロベンゾフランの調製

50



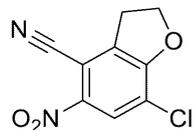
## 【0479】

4 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 30 . 0 g 、 128 . 5 mmol ) の TFA ( 300 mL ) 中の混合物に、HNO<sub>3</sub> ( 11 . 4 mL 、 257 . 0 mmol ) を 0 でゆっくり滴加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。この時点で、反応混合物を 1 M NaOH 水溶液でクエンチし、混合物を EtOAc ( 1 . 0 L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中の 0 ~ 10 % EtOAc ) によって精製して、白色固体として表題化合物 ( 27 . 0 g 、 76 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 97 ( s , 1 H ) , 4 . 88 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 42 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) .

10

## 【0480】

工程 5 : 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリルの調製



20

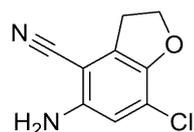
## 【0481】

4 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 12 . 0 g 、 43 . 1 mmol ) の DMF ( 100 mL ) 中の溶液に、CuCN ( 8 . 0 g 、 86 . 2 mmol ) を添加した。混合物を 80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 200 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 500 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 300 mL × 2 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 10 % EtOAc ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 5 . 3 g 、 55 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 26 ( s , 1 H ) , 4 . 98 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 64 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) .

30

## 【0482】

工程 6 : 5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリルの調製



40

## 【0483】

7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル ( 5 . 3 g 、 23 . 6 mmol ) の HOAc ( 50 mL ) 中の混合物に、Fe ( 6 . 6 g 、 118 . 0 mmol ) を添加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH = 8 に調整し、EtOAc ( 300 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーゲル ( 石油エーテル中 0 ~ 10 % EtOAc ) によって精製し、表題化合物 ( 4 . 0 g 、 87 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 6 . 58 ( s , 1 H ) , 4 . 68 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H )

50

, 4.10 (s, 2H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H). LCMS (ESI)  
: m/z 195.0 (M+H)<sup>+</sup>.

【0484】

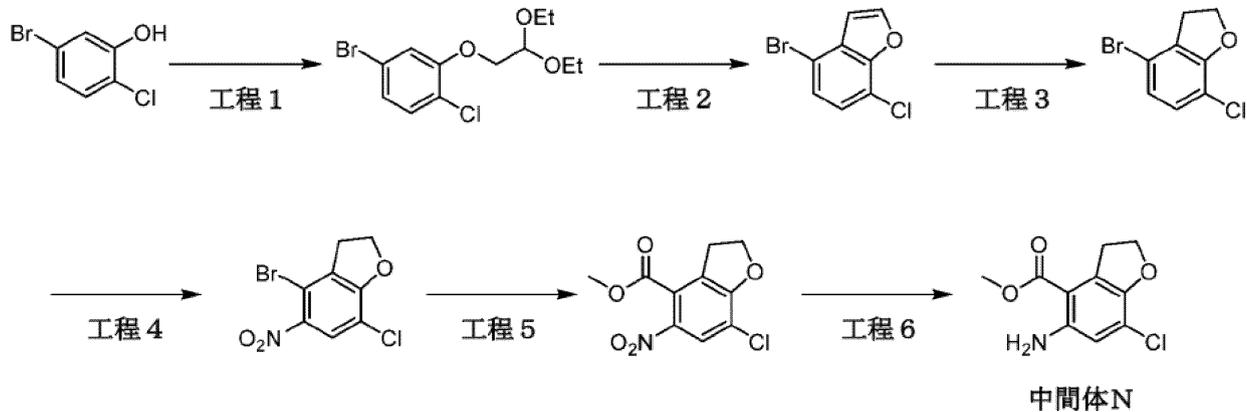
中間体 N

【0485】

メチル 5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレー  
トの調製

【0486】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

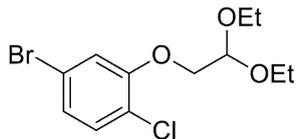


10

20

【0487】

工程 1 : 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) ベンゼンの調  
製



30

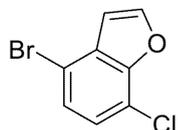
【0488】

5 - ブロモ - 2 - クロロフェノール ( 90.0 g、433.8 mmol )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
( 90 g、650.8 mmol ) および 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン ( 94.  
0 g、477.2 mmol ) の DMF ( 900 mL ) 中の反応混合物を 135 で 16 時  
間加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAc ( 1 L ) で希釈し、ブライン ( 1 L x 5 )  
で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、表題化合物  
( 140.0 g、99% ) を褐色油状物として得た。粗製生成物を、さらに精製すること  
なく、次の工程で使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.22  
( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 7.10 ( d, J = 2.0 Hz, 1H ), 7.04 ( d  
d, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H ), 4.87 ( t, J = 5.2 Hz, 1H ), 4.0  
5 ( d, J = 5.2 Hz, 2H ), 3.83 - 3.76 ( m, 2H ), 3.73 - 3.6  
8 ( m, 2H ), 1.26 ( t, J = 7.2 Hz, 6H ) .

40

【0489】

工程 2 : 4 - ブロモ - 7 - クロロベンゾフランの調製



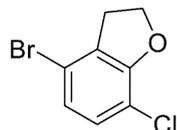
【0490】

50

4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) ベンゼン ( 1 4 0 . 0 g 、 4 3 2 . 6 m m o l ) および P P A ( 1 4 0 g ) のトルエン ( 1 . 4 L ) 中の反応混合物を 1 1 0 で 5 時間加熱した。反応混合物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、E t O A c ( 1 L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル 1 0 0 % ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 4 4 . 0 g 、 4 4 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 7 4 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 8 7 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) .

## 【 0 4 9 1 】

工程 3 : 4 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフランの調製



10

## 【 0 4 9 2 】

R h / C ( 1 0 . 0 g 、 9 5 . 0 m m o l ) および 4 - ブロモ - 7 - クロロベンゾフラン ( 4 4 . 0 g 、 1 9 0 m m o l ) の E t O H ( 4 4 0 m L ) 中の混合物を、H<sub>2</sub> ( 1 5 p s i ) の雰囲気下、室温で 2 時間撹拌した。反応物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル 1 0 0 % ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 3 3 . 0 g 、 7 4 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 7 2 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 3 0 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) .

20

## 【 0 4 9 3 】

工程 4 : 4 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフランの調製



30

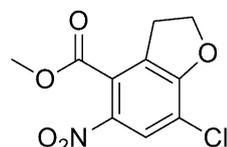
## 【 0 4 9 4 】

4 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 3 0 . 0 g 、 1 2 8 . 5 m m o l ) の T F A ( 3 0 0 m L ) 中の混合物に、H N O <sub>3</sub> ( 1 1 . 4 m L 、 2 5 7 . 0 m m o l ) を 0 でゆっくり滴加した。次いで、反応混合物を 2 時間撹拌した。反応混合物を飽和 N a O H 水溶液でクエンチし、混合物を E t O A c ( 1 L x 3 ) で抽出し、合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 1 0 % E t O A c ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 2 7 . 0 g 、 7 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 9 7 ( s , 1 H ) , 4 . 8 8 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 4 2 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) .

40

## 【 0 4 9 5 】

工程 5 : メチル 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレートの調製



50

## 【0496】

4 - ブロモ - 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 1 . 0 g 、 3 . 5 9 m m o l ) 、 Pd ( O A c ) <sub>2</sub> ( 8 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) 、 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 1 4 g 、 1 0 . 7 7 m m o l ) およびキサントホス ( 2 0 8 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) の DMF ( 5 m L ) および MeOH ( 5 m L ) 中の溶液を、CO ( 1 5 p s i ) 雰囲気下にて 8 0 ° で 1 6 時間撹拌した。反応溶液を水 ( 2 0 0 m L ) でクエンチし、EtOAc ( 2 0 0 m L ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 0 % EtOAc ) によって精製し、褐色固体として表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 3 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 0 2 ( s , 1 H ) , 4 . 8 8 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 9 4 ( s , 3 H ) , 3 . 4 2 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) .

10

## 【0497】

工程 6 : メチル 5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレートの調製



20

## 【0498】

メチル 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g 、 1 . 1 6 m m o l ) の HOAc ( 5 m L ) 中の溶液に、Fe 粉末 ( 3 2 6 m g 、 5 . 8 2 m m o l ) を添加した。反応物を 5 0 ° にて 1 時間撹拌した。反応混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈し、2 M NaOH 水溶液で pH を 8 に調整した。混合物を EtOAc ( 5 0 m L x 3 ) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 5 0 % EtOAc ) によって精製し、黄色固体として表題化合物 ( 1 9 6 m g 、 7 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 5 5 ( s , 1 H ) , 5 . 3 9 ( s , 2 H ) , 4 . 5 9 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 8 7 ( s , 3 H ) , 3 . 5 3 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) .

30

## 実施例 1

## 【0499】

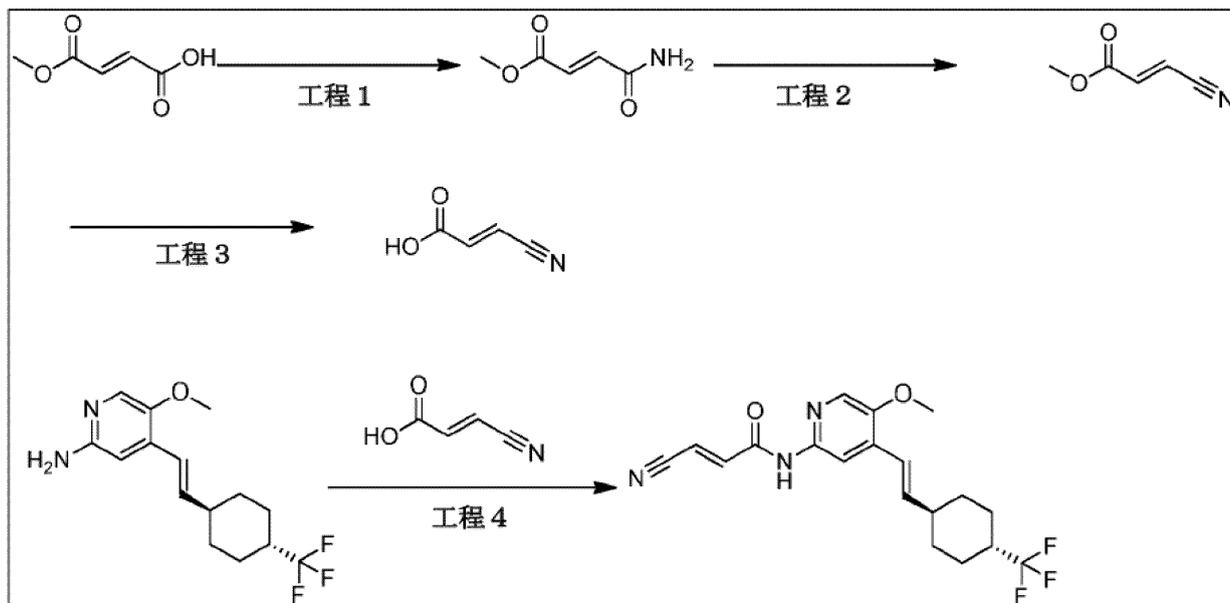
( E ) - 3 - シアノ - N - ( 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) アクリルアミドの調製

## 【0500】

反応スキームは、以下の通りであった。

40

50



10

## 【0501】

工程1：(E)-メチル4-アミノ-4-オキソブタ-2-エノエート

20

## 【0502】

(2E)-4-メトキシ-4-オキソ-2-ブテン酸(20.0g、153mmol)および塩化チオニル(25.0mL、344mmol)の混合物を、80℃、窒素雰囲気下で48時間攪拌し、その時点で反応混合物を濃縮した。残渣をトルエン(100mL)で希釈して濃縮し、メチル(E)-メチル4-クロロ-4-オキソブタ-2-エノエート(20.0g、87%)を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。アンモニア(15.0g、21mmol)を-78℃でTHF(300mL)中に濃縮し、その時点で反応物を0℃に加熱した。次いで、反応温度を0℃に維持しながら、THF(30mL)中の(E)-メチル4-クロロ-4-オキソブタ-2-エノエート(20.0g、134mmol)を滴加した。添加が完了すると、反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製物質をEtOAc(300mL)で希釈し、フィルタにかけて濃縮し、表題化合物(5.00g、29%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.91(s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.97(d, J=15.6Hz, 1H), 6.57(d, J=15.6Hz, 1H), 3.72(s, 3H).

30

## 【0503】

工程2：(E)-メチル3-シアノアクリレート

## 【0504】

(E)-メチル4-アミノ-4-オキソブタ-2-エノエート(4.00g、31.0mmol)を窒素雰囲気下、0℃でピリジン(34.0mL)に溶解し、次いで、オキシ塩化リン(4.40mL、47.2mmol)をゆっくり添加した。1時間後、混合物をさらに1.5時間室温に加熱した。反応混合物を氷水(100mL)でクエンチし、DCM(100mL×3)で抽出した。有機層をHCl(2.0M、100mL)、次いで、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)で洗浄し、次いで、有機相を濃縮し、表題化合物(1.50g、44%)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.72(d, J=16.4Hz, 1H), 6.51(d, J=16.4Hz, 1H), 3.85(s, 3H).

40

## 【0505】

工程3：(E)-3-シアノアクリル酸

## 【0506】

50

ジエチル亜鉛メチル(E)-3-シアノプロパ-2-エノート(500mg、4.5mmol)の水(1.0mL)およびTHF(2.0mL)中の溶液に、水酸化リチウム一水和物(800mg、19.0mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)で希釈し、HCl(1.0M)でpH6.0に調整した。溶液をEtOAc(40mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、標題化合物(270mg、62%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.94(d, J=16.4Hz, 1H), 6.73-6.61(m, 1H).

## 【0507】

工程4: (E)-3-シアノ-N-(5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド

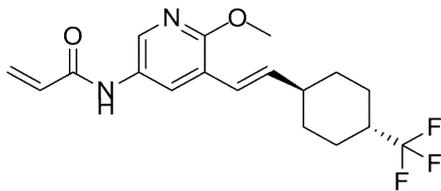
## 【0508】

(E)-3-シアノプロパ-2-エン酸(130mg、1.33mmol)、HATU(760mg、2mmol)および5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-アミン(中間体D、200mg、0.67mmol)のDMF(10mL)中の混合物に、DIPEA(1.0mL、5.94mmol)を添加した。反応物を0にて2時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中50% EtOAc)によって精製し、さらにSFC(daiacel chiralcel OD(250mm×30mm、10μm)、Neu-EtOH、20%-20%)および分取TLC(石油エーテル中50% EtOAc)によって精製して、表題化合物(6.29mg、2%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.69(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.90(s, 1H), 6.90(d, J=16.0Hz, 1H), 6.71-6.57(m, 2H), 6.48(dd, J=16.0, 6.8Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 2.25-2.14(m, 1H), 2.06-1.95(m, 5H), 1.46-1.35(m, 2H), 1.30-1.23(m, 2H). LCMS(ESI): m/z 380.2(M+H)<sup>+</sup>.

## 実施例2

## 【0509】

N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製



## 【0510】

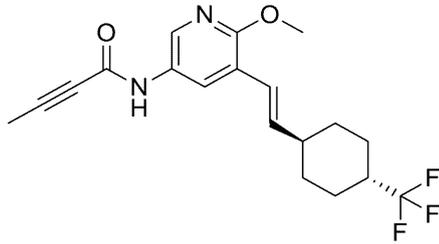
6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-アミン(中間体F、200mg、0.670mmol)およびDIPEA(0.500mL、3.00mmol)のジクロロメタン(2.0mL)中の混合物に、塩化アクリロイル(0.120mL、1.47mmol)を0で添加した。反応物を0で2時間撹拌した。反応混合物を水(40mL)で希釈し、DCM(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中25% EtOAc)により精製し、表題化合物(58.37mg、23%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.18(s, 1H), 8.27(dd, J=9.6, 2.4Hz, 1

H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 - 6.35 (m, 2H), 6.31 - 6.17 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 355.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 3

##### 【0511】

N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)ブタ-2-イナミドの調製



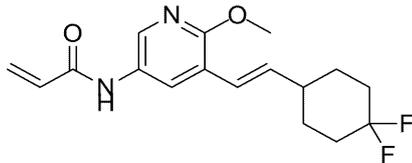
##### 【0512】

ブタ-2-イン酸 (70.0 mg、0.83 mmol) および N-メチルモルホリン (152 mg、1.50 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 中の混合物に、クロロギ酸イソブチル (109 mg、0.80 mmol) を 0 で滴加した。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌した。反応混合物を、6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-アミン (中間体 F、100 mg、0.33 mmol)、ピリジン (1.0 mL) および 4-ジメチルアミノピリジン (1.00 mg、0.01 mmol) の混合物に添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、これを H<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (50 mL × 2) で抽出し、H<sub>2</sub>O (100 mL × 2) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中 20% EtOAc) により精製し、表題化合物 (44.11 mg、35%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 8H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 367.1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 4

##### 【0513】

(E)-N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製



##### 【0514】

表題化合物 (97.9 mg、41%) を白色固体として得た。これは、実施例 2 について概説した手順に従って、(E)-5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン (200 mg、0.75 mmol) および塩化アクリロイル (60.29 μL、0.75 mmol) から調製した。これを分取 HPLC

10

20

30

40

50

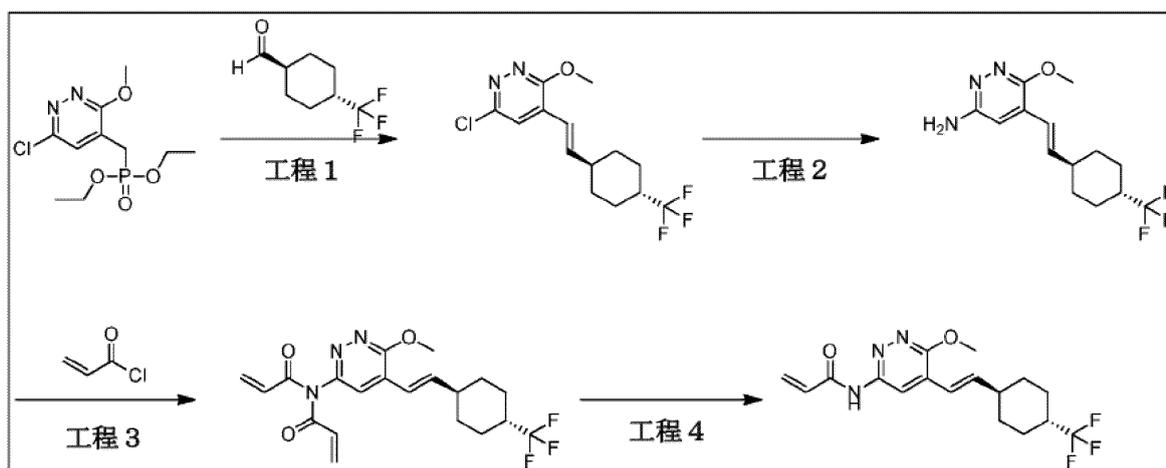
(Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5 μm、水 (0.2% FA) - ACN、60 ~ 90%) によって精製し、表題化合物 (97.9 mg、41%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.18 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.22 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 323.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### 実施例 5

#### 【0515】

N-(6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリダジン-3-イル)アクリルアミドの調製

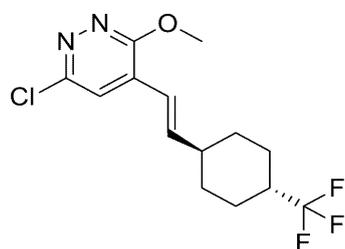


20

#### 【0516】

工程 1: 6-クロロ-3-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリダジン

30



#### 【0517】

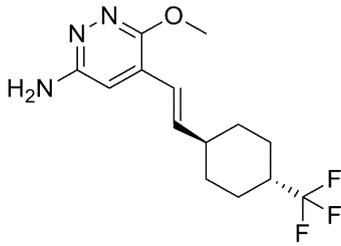
表題化合物 (2.70 g、83%) を白色固体として得た。これは、中間体 C、工程 6 について概説した手順に従って、ジエチル((6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)ホスホネート (3.00 g、10.18 mmol) および Trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド (中間体 A、3.70 g、20.36 mmol) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.34 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 5H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H).

40

#### 【0518】

50

工程 2 : 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリダジン - 3 - アミン



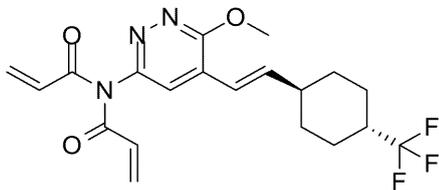
10

## 【 0 5 1 9 】

表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 3 2 % ) を黄色固体として得た。これは、中間体 D について概説した手順に従って、6 - クロロ - 3 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリダジン ( 1 . 0 0 g 、 3 . 1 2 m m o l ) から調製した。LCMS (ESI) :  $m/z$  302.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【 0 5 2 0 】

工程 3 : N - アクリロイル - N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリダジン - 3 - イル ) アクリルアミド



20

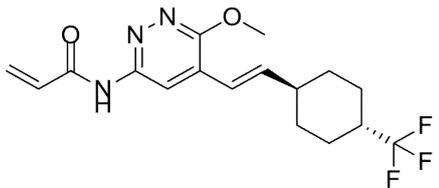
## 【 0 5 2 1 】

6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリダジン - 3 - アミン ( 2 0 0 m g 、 0 . 6 6 0 m m o l ) の D C M ( 6 . 0 m L ) 中の混合物に、DIPEA ( 0 . 7 0 0 m L 、 3 . 8 7 m m o l ) および塩化アクリロイル ( 0 . 1 2 0 m L 、 1 . 3 2 m m o l ) を 0 で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下 ( 1 5 p s i ) 、 0 で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製化合物 ( 2 7 0 m g ) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS (ESI) :  $m/z$  410.2 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【 0 5 2 2 】

工程 4 : N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリダジン - 3 - イル ) アクリルアミド



40

## 【 0 5 2 3 】

N - アクリロイル - N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリダジン - 3 - イル ) アクリルアミド ( 2 7 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l ) の T H F ( 3 . 0 m L ) 中の溶液に、水酸化ナトリウム溶液 ( 2 . 0 M 、 3 . 0 m L 、 6 . 0 m m o l ) を添加した。反応物を 0 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を水 ( 1 0 m L ) で希釈し、EtOAc ( 1 0 m L × 2 ) で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC

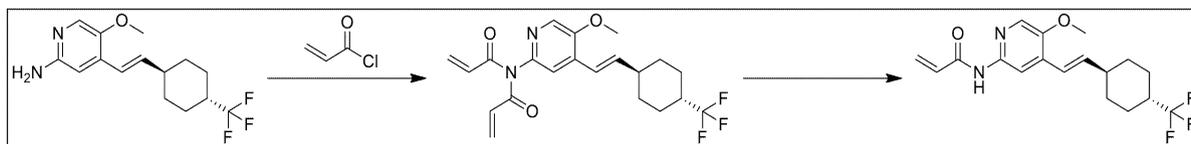
50

(水中アセトニトリル 45 ~ 75 / 0.2%、Xtimate C18 150 \* 40 mm \* 10 μm) によって精製し、表題化合物 (28.2 mg、11%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.46 (m, 2H), 5.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 5H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 356.2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 6

#### 【0524】

N - (5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミドの調製

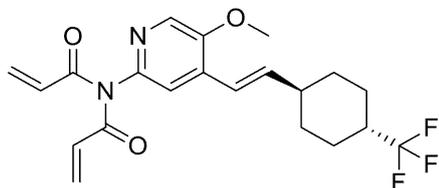


10

#### 【0525】

工程 1: N - アクリロイル - N - (5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド

20



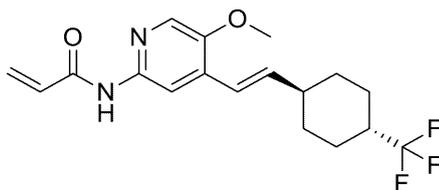
#### 【0526】

表題化合物 (81.0 mg) を黄色油状物として得た。これは、実施例 5、工程 3 について概説した手順に従って、5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - アミン (中間体 D、60.0 mg、0.20 mmol) から調製した。LCMS (ESI): m/z 409.2 (M + H)<sup>+</sup>.

30

#### 【0527】

工程 2: N - (5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド



40

#### 【0528】

表題化合物 (9.82 mg、14%) を白色固体として得た。これは、実施例 5、工程 4 について概説した手順に従って、N - アクリロイル - N - (5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド (81 mg、0.20 mmol) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H),

50

6.68 (d, J = 16.0 Hz <sup>1</sup>H), 6.54 - 6.44 (m, 2H), 6.40 (dd, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.48 - 1.26 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 355.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 7

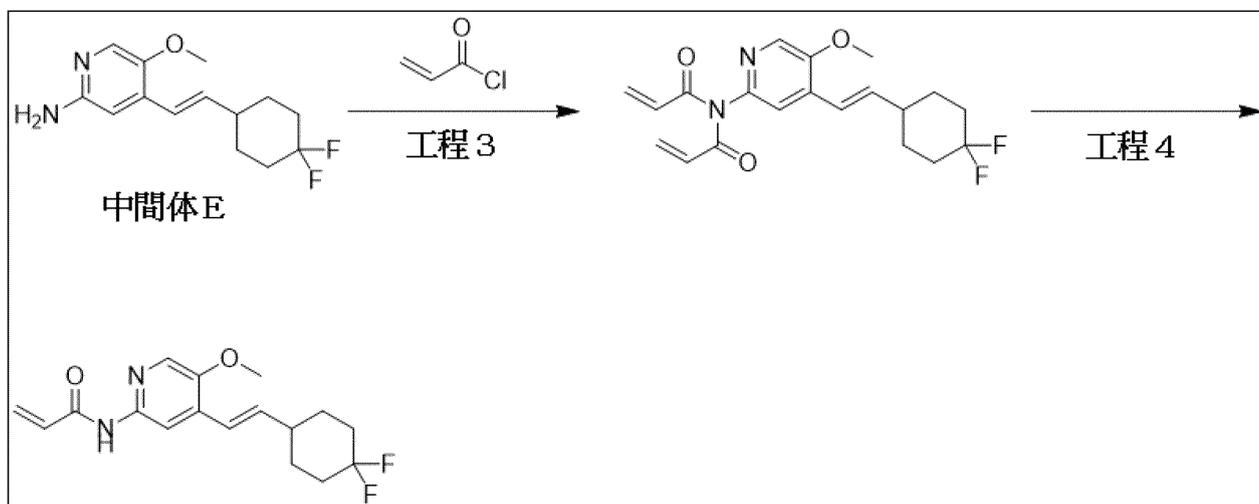
#### 【0529】

(E)-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アクリルアミドの調製

#### 【0530】

反応スキームは、以下の通りであった。

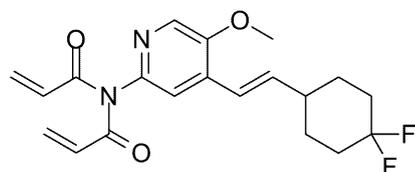
10



20

#### 【0531】

工程 1 : (E)-N-アクリロイル-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アクリルアミド



30

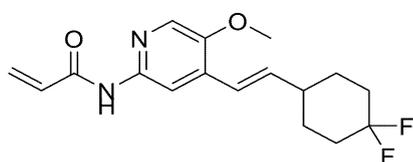
#### 【0532】

表題化合物 (210 mg) を黄色油状物として得た。これは、実施例 5、工程 3 について概説した手順に従って、4-[ (E)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル ] - 5 - メトキシピリジン - 2 - アミン (中間体 E、150 mg、0.560 mmol) から調製した。LCMS (ESI): m/z 377.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

#### 【0533】

工程 2 : (E)-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アクリルアミド



#### 【0534】

50

表題化合物 (51.2 mg、40%) を白色固体として得た。これは、実施例 5、工程 4 について概説した手順に従って、(E)-N-アクリロイル-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリジン-2-イル)アクリルアミド (210 mg、0.560 mmol) から調製した。これを分取 TLC (石油エーテル中 50% EtOAc) によって精製し、さらに SFC (daicel chiral pak AD-H (250 mm \* 30 mm、5 μm)、0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O-EtOH、30% - 30%) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.69 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.41 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H). LCMS (ESI) : m/z 323.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

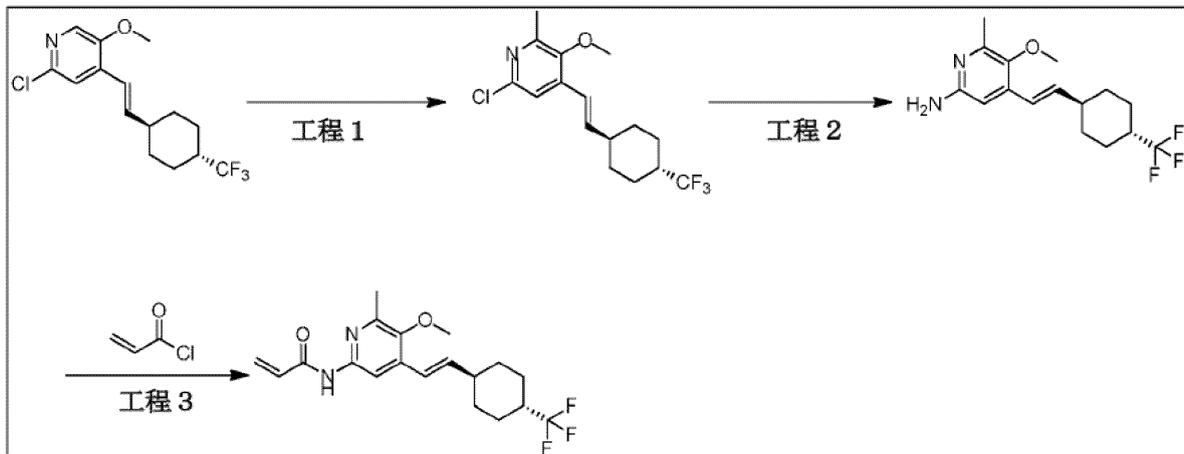
### 実施例 8

#### 【0535】

N-(5-メトキシ-6-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミドの調製

#### 【0536】

反応スキームは、以下の通りであった。

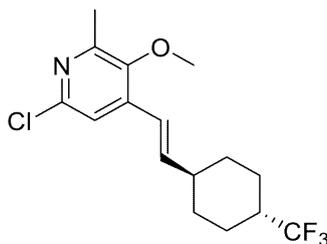


20

30

#### 【0537】

工程 1 : 6-クロロ-3-メトキシ-2-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン



40

#### 【0538】

2-クロロ-5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン (中間体 C、300 mg、0.94 mmol) の THF (5 mL) 中の混合物に、n-BuLi (THF 中 2.5 M、0.52 mL、1.03 mmol) を -78 °C で滴加した。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。次いで、MeI (266 mg、1.88 mmol) を混合物に添加した。反応物を室温まで加

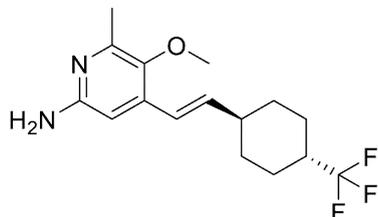
50

温し、1時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL × 2)で希釈した。得られた溶液をEtOAc(50 mL × 2)で抽出し、有機層を合わせた。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中30% EtOAc)により精製し、表題化合物(220 mg、70%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.20(s, 1H), 6.55(d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.36(dd, J = 16.4, 7.2 Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.25 - 2.21(m, 1H), 2.08 - 1.93(m, 5H), 1.50 - 1.35(m, 2H), 1.30 - 1.19(m, 2H)。

## 【0539】

工程2: 5-メトキシ-6-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-アミン

10



## 【0540】

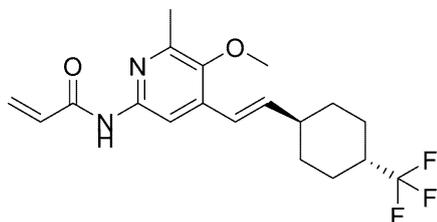
表題化合物(75 mg、80%)を白色固体として得た。これは、中間体Dについて概説した手順に従って、6-クロロ-3-メトキシ-2-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン(100 mg、0.30 mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.53(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.26(dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 3.64(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.26 - 2.13(m, 1H), 2.07 - 1.93(m, 5H), 1.47 - 1.34(m, 2H), 1.29 - 1.17(m, 2H)。

20

## 【0541】

工程3: 5-メトキシ-6-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-アミン

30



## 【0542】

表題化合物(25.7 mg、30%)を白色固体として得た。これは、0 でDCM(4.4 mL)中の5-メトキシ-6-メチル-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-アミン(70 mg、0.22 mmol)から調製し、塩化アクリロイル(0.015 mL、0.28 mmol)を滴加した。反応混合物を0 で4時間攪拌した。混合物を水(30 mL)で希釈し、DCM(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中10% EtOAc)により精製し、表題化合物(12.29 mg、27%)を白色固体として得た。次いで、これを分取HPLC(Xtimate C18 150 \* 40 mm \* 10 μm; 水(0.2% HCO<sub>2</sub>H) - ACN; 48/78)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.25(s, 1H), 8.01(s, 1H), 6.60(d, J = 1

40

50

6.0 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 5H), 1.48 - 1.35 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 369.2 (M+H)<sup>+</sup>.

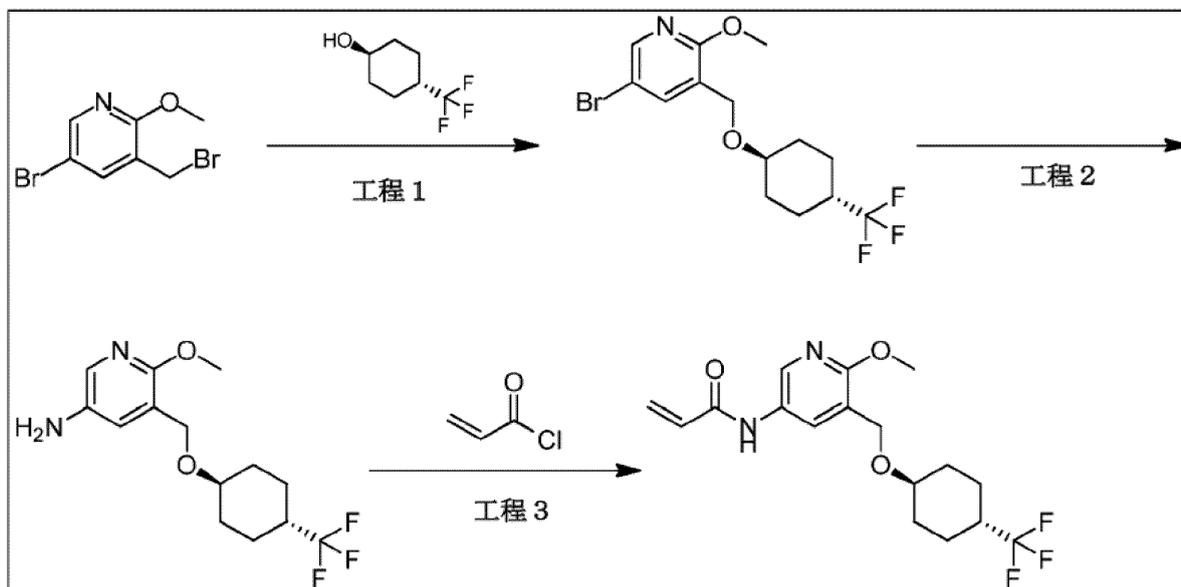
#### 実施例 9

##### 【0543】

N-(6-メトキシ-5-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

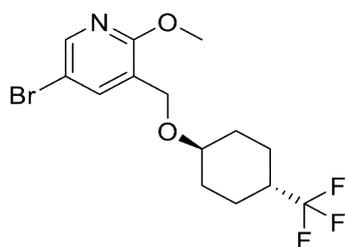
##### 【0544】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：



##### 【0545】

工程 1：5-プロモ-2-メトキシ-3-((trans-4(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン



##### 【0546】

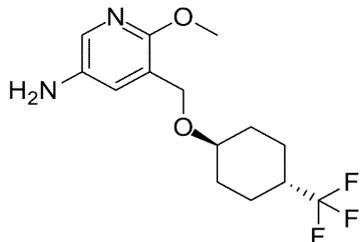
trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノール (300 mg、1.78 mmol) の THF (8.0 mL) 中の攪拌溶液に 0 で NaH (鋇油中 60%、43 mg、1.78 mmol) を添加した。10 分後、5-プロモ-3-(プロモメチル)-2-メトキシピリジン (550 mg、1.96 mmol) を反応物に添加し、混合物を 60 で 3 時間攪拌した。混合物を H<sub>2</sub>O (10 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄した。反応混合物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 2.5% EtOAc) によって精製し、表題化合物 (360 mg、45%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.

5.0 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 4H).

【0547】

工程2：6-メトキシ-5-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-アミン



10

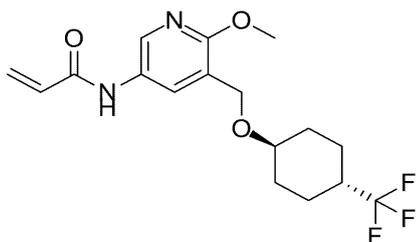
【0548】

表題化合物(150mg、62%)を褐色固体として得た。これは、中間体Dについて概説した手順に従って、5-ブromo-2-メトキシ-3-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン(360mg、0.80mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.38 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 5H).

20

【0549】

工程3：N-(6-メトキシ-5-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド



30

【0550】

表題化合物(113mg、64%)を白色固体として得た。これは、実施例2について概説した手順に従って、6-メトキシ-5-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピリジン-3-アミン(150mg、0.49mmol)および塩化アクリロイル(0.050mL、0.59mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.17 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.40 (dd, J=16.8, 10.0Hz, 1H), 6.25 (d, J=16.8, 2.0Hz, 1H), 5.76 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.13 (m, 2H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 4H). LCMS(ESI): m/z 359.1 (M+H)<sup>+</sup>.

40

実施例10

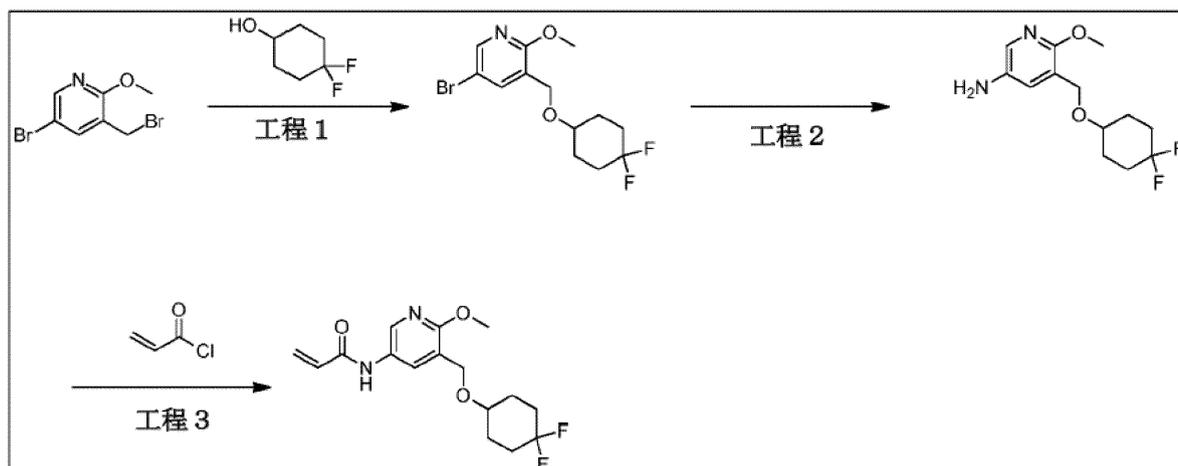
【0551】

N-(5-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

50

## 【0552】

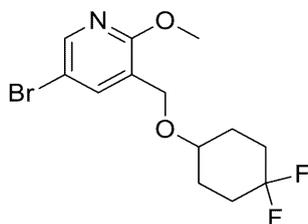
全体的な反応スキームは以下の通りであった：



10

## 【0553】

工程 1：5 - プロモ - 3 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 - メトキシピリジン



20

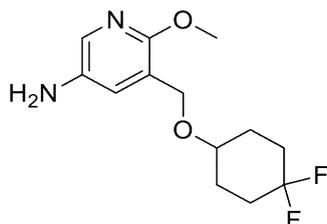
## 【0554】

表題化合物 ( 775 mg、79% ) を無色油状物として得た。これは、実施例 9、工程 1 について概説した手順に従って、4,4-ジフルオロシクロヘキサノール ( 400 mg、2.94 mmol ) および 5 - プロモ - 3 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシピリジン ( 908 mg、3.23 mmol ) から調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.11 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H ), 7.77 ( d, J = 2.4 Hz, 1 H ), 4.45 ( s, 2 H ), 3.93 ( s, 3 H ), 3.65 - 3.62 ( m, 1 H ), 2.15 - 2.05 ( m, 2 H ), 1.95 - 1.82 ( m, 6 H ) .

30

## 【0555】

工程 2：5 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - アミン



40

## 【0556】

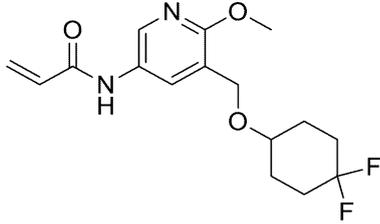
表題化合物 ( 340 mg、70% ) を白色固体として得た。これは、中間体 D について概説した手順に従って、5 - プロモ - 3 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 - メトキシピリジン ( 600 mg、1.78 mmol ) から調製した

50

。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 - 3.58 (m, 1 H), 3.39 (s, 2 H), 2.21 - 2.04 (m, 2 H), 1.99 - 1.82 (m, 6 H) .

【0557】

工程3：N - (5 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アクリルアミド



10

【0558】

表題化合物 (135 mg、75%) を白色固体として得た。これは、実施例2について概説した手順に従って、5 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - アミン (150.0 mg、0.550 mmol) および塩化アクリロイル (0.05 mL、0.660 mmol) から調製した。これを分取 HPLC (Xtimate C18 150 \* 40 mm \* 10  $\mu\text{m}$ 、水 (0.2% FA) - ACN、35 ~ 65%) によって精製した。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 10.19 (s, 1 H), 8.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.98 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.41 (dd,  $J = 16.8, 10.0$  Hz, 1 H), 6.25 (dd,  $J = 16.8, 2.0$  Hz, 1 H), 5.76 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.65 - 3.63 (m, 1 H), 2.07 - 1.74 (m, 8 H) . LCMS (ESI) :  $m/z$  327.1 (M+H)<sup>+</sup> .

20

実施例 11

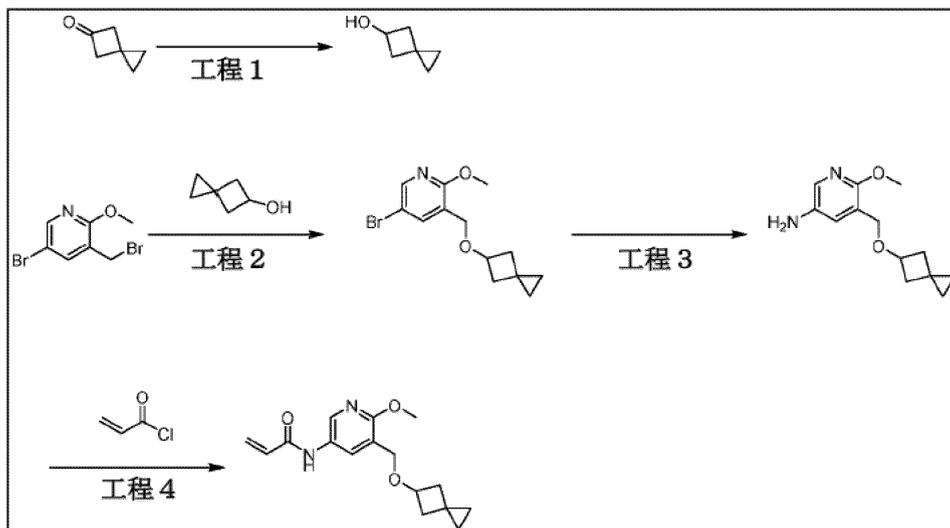
【0559】

N - (6 - メトキシ - 5 - ((スピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イルオキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

30

【0560】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

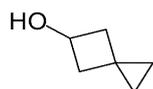


40

50

## 【0561】

工程1：スピロ[2.3]ヘキサン-5-オール



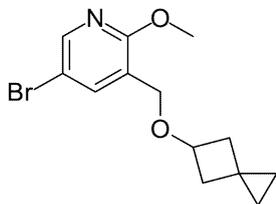
## 【0562】

スピロ[2.3]ヘキサン-5-オン(500mg、5.2mmol)のMeOH(2.5ml)およびTHF(5.0ml)中の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(393mg、10.4mmol)を0で添加した。次いで、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(490mg、96%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.57-4.50(m, 1H), 2.29-2.17(m, 4H), 0.45-0.36(m, 4H).

10

## 【0563】

工程2：5-ブロモ-2-メトキシ-3-((スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ)メチル)ピリジン



20

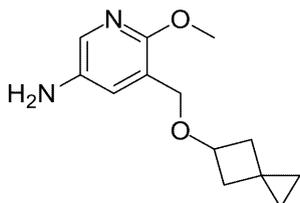
## 【0564】

表題化合物(380mg、50%)を無色油状物として得た。これは、実施例9、工程1について概説した手順に従って、スピロ[2.3]ヘキサン-5-オール(250mg、2.55mmol)および5-ブロモ-3-(プロモメチル)-2-メトキシピリジン(787mg、2.80mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.11(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.81(d, J = 2.4Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 4.36-4.31(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.33-2.26(m, 2H), 2.24-2.17(m, 2H), 0.50-0.44(m, 2H), 0.43-0.38(m, 2H).

30

## 【0565】

工程3：6-メトキシ-5-((スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-アミン



40

## 【0566】

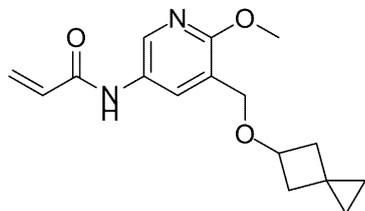
表題化合物(220mg、73%)を褐色油状物として得た。中間体Dについて概説した手順に従って、5-ブロモ-2-メトキシ-3-((スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ)メチル)ピリジン(380mg、1.27mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.54(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.25(d, J = 2.4Hz, 1H)、4.35(s, 2H)、4.32-4.26(m,

50

1 H)、3.85 (s, 3 H)、2.31 - 2.24 (m, 2 H)、2.22 - 2.14 (m, 2 H)、0.49 - 0.44 (m, 2 H)、0.42 - 0.37 (m, 2 H)。LCMS (ESI): m/z 235.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0567】

工程4: N-(6-メトキシ-5-((スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド



10

## 【0568】

表題化合物(88.0 mg、68%)を白色固体として得た。実施例2について概説した手順に従って、6-メトキシ-5-((スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-アミン(100 mg、0.43 mmol)および塩化アクリロイル(0.05 mL、0.64 mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.20 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 16.8, 2.0, 1 H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 4.32 - 4.26 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.24 - 2.17 (m, 4 H), 0.47 - 0.42 (m, 2 H), 0.41 - 0.35 (m, 2 H)。LCMS (ESI): m/z 289.2 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 実施例12

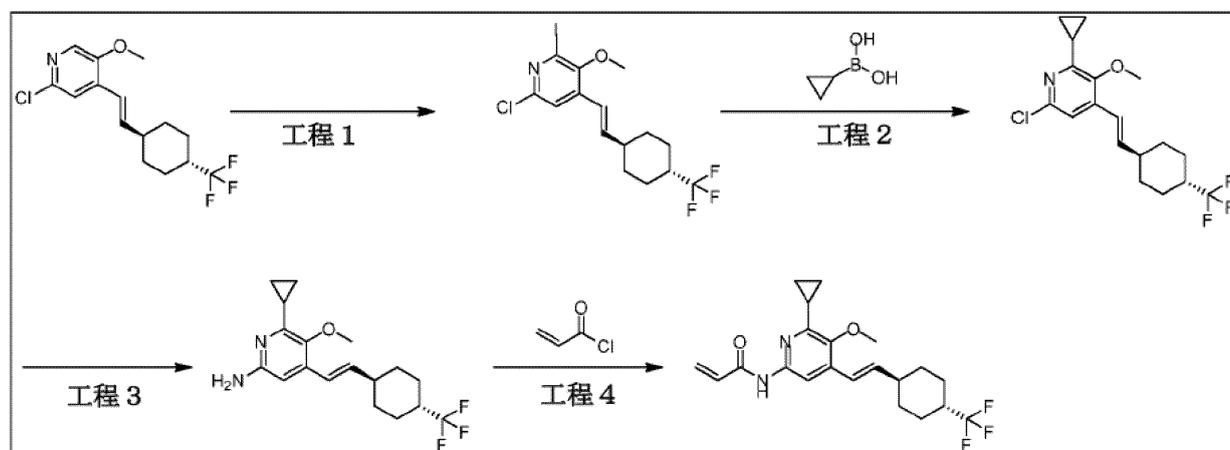
## 【0569】

N-6-シクロプロピル-5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミドの調製

30

## 【0570】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

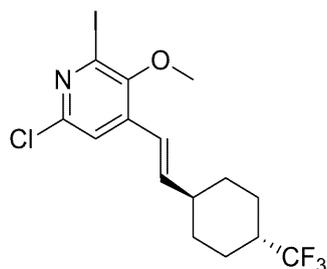


40

## 【0571】

工程1: 6-クロロ-2-ヨード-3-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン

50



## 【0572】

10

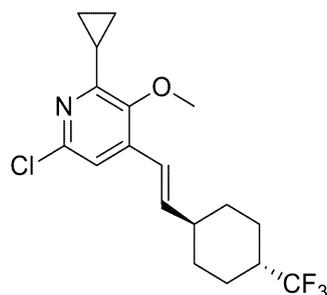
2-クロロ-5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン(中間体C、500mg、1.56mmol)のTHF(10mL)中の混合物に、n-BuLi(THF中2.5M、0.80mL、2.0mmol)を-78で添加した。混合物をN<sub>2</sub>下、-78で30分間撹拌した。THF(5.0mL)中のI<sub>2</sub>(400mg、1.58mmol)を反応物に-78で添加した。反応物をN<sub>2</sub>下、-78にて2時間撹拌した。反応物を水(100mL)でクエンチした。溶液をEtOAc(200mL×3)で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~10% EtOAc)によって精製し、黄色油状物として表題化合物(500mg、72%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

20

7.69(s, 1H), 6.75(dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 6.46(d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.31-2.16(m, 2H), 1.98-1.80(m, 4H), 1.40-1.20(m, 4H).

## 【0573】

工程2: 6-クロロ-2-シクロプロピル-3-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン



30

## 【0574】

6-クロロ-2-ヨード-3-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン(500mg、1.12mmol)のトルエン(12mL)中の溶液に、Pd(OAc)<sub>2</sub>(25.0mg、0.11mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(715mg、3.37mmol)、Cy<sub>3</sub>P(32.0mg、0.11mmol)およびシクロプロピルボロン酸(200mg、2.33mmol)を添加した。次いで、反応混合物を窒素雰囲気下に置き、100で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~10% EtOAc)によって精製し、白色固体として表題化合物(350mg、86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):

40

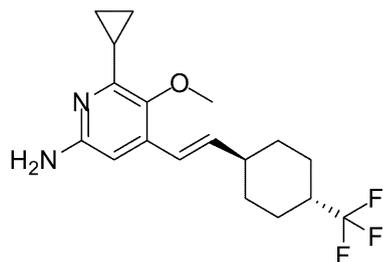
7.07(s, 1H), 6.57(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.34(dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 2.28-2.25(m, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.97-1.86(m, 4H), 1.42-1.27(m, 3H), 1.215-1.20(m, 2H), 1.05-0.98(m, 2H), 0.95-0

50

. 8 8 ( m , 2 H ) .

【 0 5 7 5 】

工程 3 : 6 - シクロプロピル - 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - アミン



10

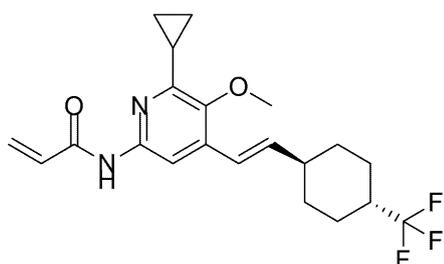
【 0 5 7 6 】

表題化合物 ( 4 0 . 0 m g 、 1 2 % ) を褐色固体として得た。中間体 D について概説した手順に従って、6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 3 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン ( 3 5 0 m g 、 0 . 9 7 0 m m o l ) から調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 5 5 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 2 9 ( s , 1 H ) , 6 . 2 5 ( d d , J = 1 6 . 0 , 6 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 0 6 ( s , 2 H ) , 3 . 7 2 ( s , 3 H ) , 2 . 3 4 - 2 . 2 5 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 1 6 ( m , 1 H ) , 2 . 0 7 - 1 . 9 5 ( m , 5 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 2 5 - 1 . 2 1 ( m , 2 H ) , 0 . 9 9 - 0 . 9 8 ( m , 2 H ) , 0 . 8 9 - 0 . 8 6 ( m , 2 H ) .

20

【 0 5 7 7 】

工程 4 : N - ( 6 - シクロプロピル - 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) アクリルアミド



30

【 0 5 7 8 】

化合物 6 - シクロプロピル - 5 - メトキシ - 4 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - アミン ( 4 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) の D C M ( 3 m L ) 中の溶液に、0 で塩化アクリロイル ( 0 . 0 1 0 m L 、 0 . 1 5 m m o l ) を滴加した。反応混合物を 0 で 4 時間攪拌した。混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈し、D C M ( 3 0 m L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取 T L C ( 石油エーテル中 1 0 % E t O A c ) により精製して、表題化合物 ( 1 2 . 2 9 m g 、 収率 2 7 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 6 ( s , 1 H ) , 6 . 6 3 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 5 1 - 6 . 3 7 ( m , 2 H ) , 6 . 3 2 - 6 . 1 6 ( m , 1 H ) , 5 . 8 0 ( d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 7 8 ( s , 3 H ) , 2 . 4 0 - 2 . 3 1 ( m , 1 H ) , 2 . 2 5 - 2 . 1 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 7 - 1 . 9 2 ( m , 5 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 3 6 ( m , 2 H ) , 1 . 2 7 - 1 . 2 3 ( m , 2 H ) , 1 . 0 0 - 0 . 9 3 ( m , 4 H ) . L C M S ( E S I

40

50

) :  $m/z$  395.2 (M+H)<sup>+</sup>.

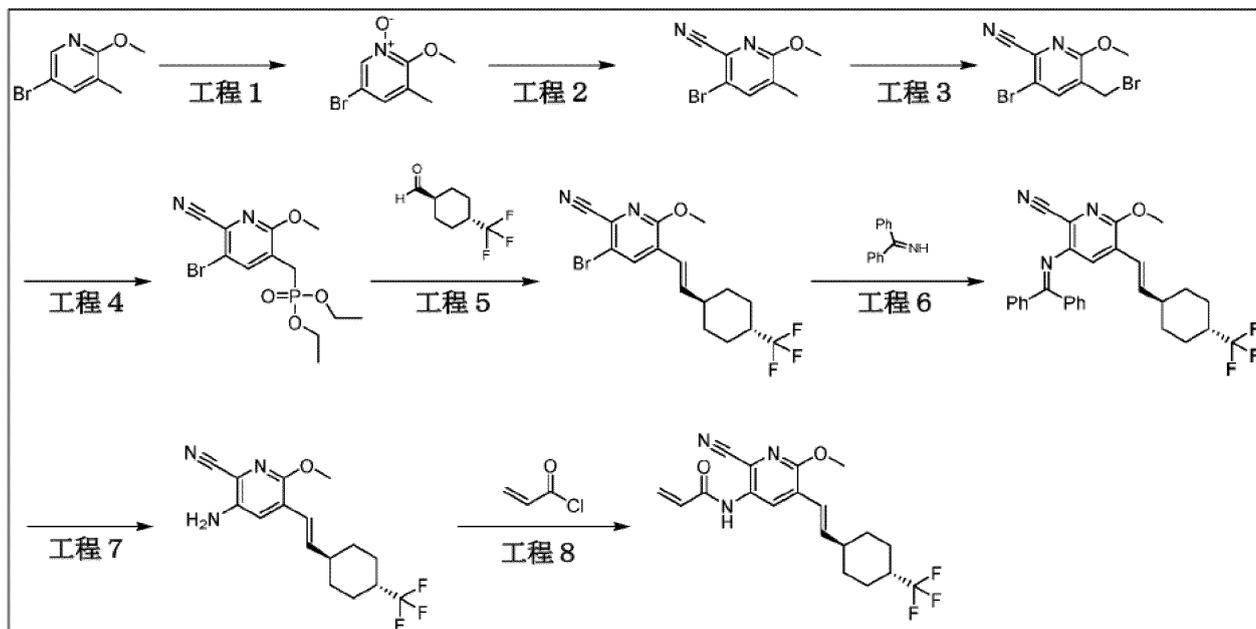
実施例 13

【0579】

N-(2-シアノ-6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

【0580】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

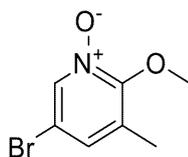


10

20

【0581】

工程 1 : 5 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン 1 - オキシド



30

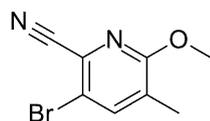
【0582】

DCM (145 mL) 中の 5 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン (14.5 g、71.76 mmol) の混合物に、3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (58.3 g、287.06 mmol) を分割して添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応溶液をフィルタにかけ、固体を除去した。濾液をシリカゲル (30 g) でフィルタにかけ、シリカゲルを用いて粗製化合物を吸収した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 4 % MeOH) によって精製し、白色固体として表題化合物 (2.20 g、14%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.19 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS (ESI) :  $m/z$  217.9 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0583】

工程 2 : 3 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチルピコリノニトリル



50

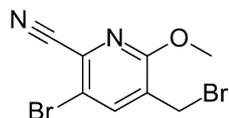
## 【0584】

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン 1 - オキシド ( 2 . 0 0 g 、 9 . 1 7 mmol ) のアセトニトリル ( 2 0 mL ) 中の溶液に、トリメチルシランカルボニトリル ( 3 . 6 0 g 、 3 6 . 6 9 mmol ) およびトリエチルアミン ( 3 . 8 1 mL 、 2 7 . 5 2 mmol ) を添加した。得られた溶液を 8 0 で 1 6 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中の 0 ~ 1 0 % EtOAc ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 1 . 1 8 g 、 5 6 % ) を得た。LCMS (ESI) :  $m/z$  227.8 (M+H)<sup>+</sup> .

## 【0585】

工程 3 : 3 - ブロモ - 5 - ( ブロモメチル ) - 6 - メトキシピコリノニトリル

10



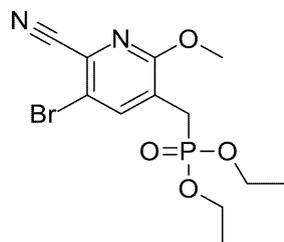
## 【0586】

3 - ブロモ - 6 - メトキシ - 5 - メチルピコリノニトリル ( 1 . 1 8 g 、 5 . 2 0 mmol ) の CCl<sub>4</sub> ( 2 0 mL ) 中の混合物に、(E)-2,2'-(ジアゼン-1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル) ( 9 mg 、 0 . 0 5 0 mmol ) および NBS ( 9 2 4 mg 、 5 . 2 0 mmol ) を添加した。反応物を 8 0 で 2 時間攪拌した。水 ( 5 0 mL ) を溶液に添加し、混合物を EtOAc ( 5 0 mL x 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 0 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 % EtOAc ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 8 2 0 mg 、 5 1 % ) を得た。LCMS (ESI) :  $m/z$  306.8 (M+H)<sup>+</sup> .

20

## 【0587】

工程 4 : ジエチル ( ( 5 - ブロモ - 6 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ) ホスホネート



30

## 【0588】

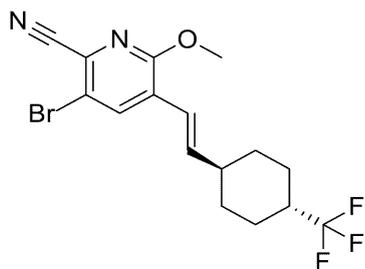
3 - ブロモ - 5 - ( ブロモメチル ) - 6 - メトキシピコリノニトリル ( 8 2 0 mg 、 2 . 2 6 mmol ) およびトリエチルホスファイト ( 1 . 5 5 mL 、 2 1 . 2 0 mmol ) の混合物を還流下、130 で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 3 0 % EtOAc ) によって精製し、表題化合物 ( 1 . 3 5 g 、 純度 7 0 % ) を得た。LCMS (ESI) :  $m/z$  362.9 (M+H)<sup>+</sup> .

40

## 【0589】

工程 5 : 3 - ブロモ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル

50



## 【0590】

10

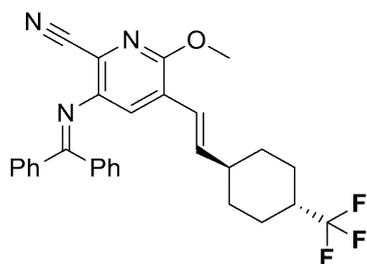
ジエチル（（5 - プロモ - 6 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル）メチル）ホスホネート（1.35 g、3.72 mmol）のトルエン（10 mL）中の溶液に、ナトリウム *tert* - ペントキシド（0.54 g、4.82 mmol）を0 で添加した。得られた混合物を0 で20分間攪拌し、その時点で、*trans* - 4 - （トリフルオロメチル）シクロヘキサンカルバルデヒド（1.35 g、7.44 mmol）のTHF（10 mL）中の溶液を0 で滴加した。反応混合物を0 でさらに1.5時間攪拌した。反応完了時に、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（100 mL）に注ぎ入れ、EtOAc（100 mL × 2）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0 ~ 4 % EtOAc）によって精製し、白色固体として表題化合物（850 mg、58 %）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 7.82（s, 1H）, 6.50（d, J = 16.4 Hz, 1H）, 6.36（dd, J = 16.4, 6.8 Hz, 1H）, 3.99（s, 3H）, 2.24 - 2.22（m, 1H）, 2.21 - 2.20（m, 1H）, 2.19 - 2.00（m, 4H）, 1.43 - 1.39（m, 2H）, 1.27 - 1.23（m, 2H）；LCMS（ESI）：m/z 389.1（M + H）<sup>+</sup>.

20

## 【0591】

工程6：3 - （（ジフェニルメチレン）アミノ） - 6 - メトキシ - 5 - （（E） - 2 - （*trans* - 4 - （トリフルオロメチル）シクロヘキシル）ビニル）ピコリノニトリル

30



## 【0592】

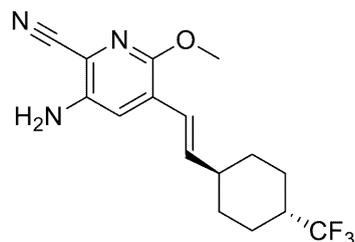
3 - プロモ - 6 - メトキシ - 5 - （（E） - 2 - （*trans* - 4 - （トリフルオロメチル）シクロヘキシル）ビニル）ピコリノニトリル（640 mg、1.64 mmol）の1, 2 - ジメトキシエタン（30 mL）中の混合物に、ジフェニルメタンイミン（0.83 mL、4.93 mmol）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（1.4 g、6.58 mmol）、*t* - BuXphos（69 mg、0.16 mmol）およびPd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（150 mg、0.16 mmol）を添加した。溶液を窒素雰囲気下にて80 で3時間攪拌した。水（80 mL）を反応物に添加し、得られた混合物をEtOAc（80 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の0 ~ 2 % EtOAc）によって精製し、黄色固体として表題化合物（800 mg、99 %）を得た。LCMS（ESI）：m/z 490.7（M + H）<sup>+</sup>.

40

50

## 【0593】

工程7：3 - アミノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル



10

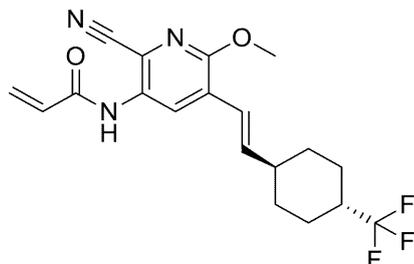
## 【0594】

3 - ( ( ジフェニルメチレン ) アミノ ) - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル ( 800 mg、1.63 mmol ) の THF ( 8 mL ) 中の溶液に、2 N HCl 水溶液 ( 1.0 mL、2.00 mmol ) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 8 に調整し、EtOAc ( 60 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中の 0 ~ 8 % EtOAc ) によって精製し、黄色固体として表題化合物 ( 310 mg、58 % ) を得た。LCMS (ESI) : m/z 326.0 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## 【0595】

工程8：N - ( 2 - シアノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド



30

## 【0596】

DIPEA ( 0.030 mL、0.20 mmol ) および 3 - アミノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル ( 50 mg、0.15 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中の混合物に、塩化アクリロイル ( 0.010 mL、0.18 mmol ) を添加した。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水 ( 40 mL ) で希釈し、DCM ( 40 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC ( 石油エーテル中 20 % EtOAc ) により精製し、表題化合物 ( 23 mg、36 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1.0 - 1.41 ( s, 1 H ), 8.08 ( s, 1 H ), 6.61 - 6.43 ( m, 3 H ), 6.31 ( d, J = 16.8 Hz, 1 H ), 5.86 ( dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1 H ), 3.93 ( s, 3 H ), 2.24 - 2.14 ( m, 2 H ), 1.92 - 1.81 ( m, 4 H ), 1.35 - 1.19 ( m, 4 H ). LCMS (ESI) : m/z 380.2 (M + H)<sup>+</sup>.

40

実施例 14

## 【0597】

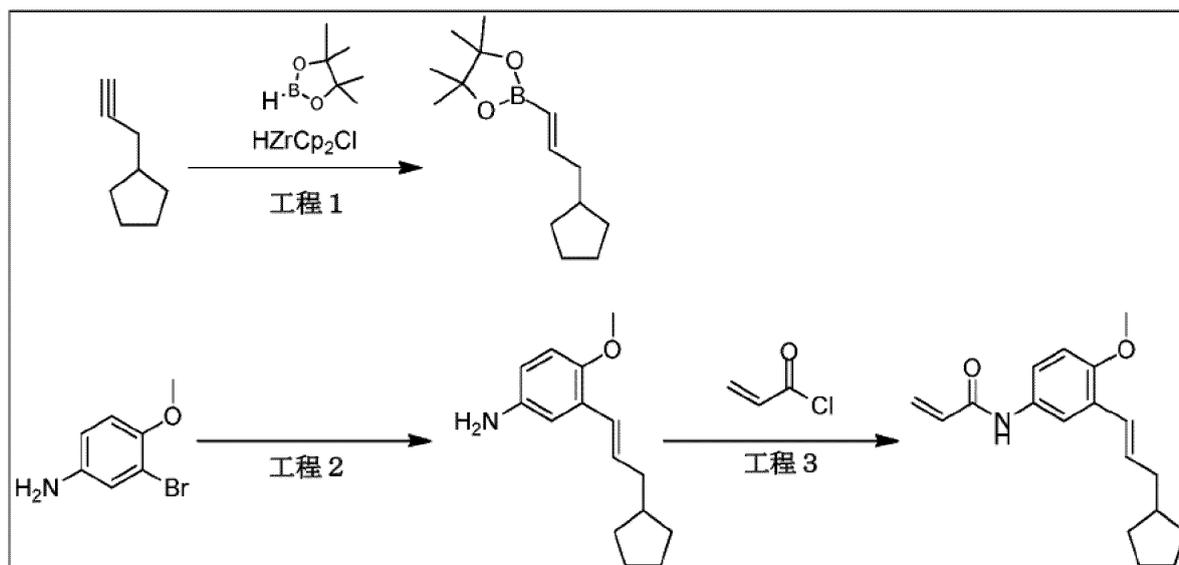
( E ) - N - ( 3 - ( 3 - シクロペンチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 4 - メトキ

50

シフェニル) アクリルアミドの調製

【0598】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：



10

20

【0599】

工程1：(E)-2-(3-シクロペンチルプロパ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【0600】

HZrCp<sub>2</sub>Cl (602 mg、2.34 mmol)、プロパ-2-イン-1-イルシクロペンタン (1.23 mL、8.6 mmol) および 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.13 mL、7.81 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、60 で16時間撹拌した。残渣をシリカゲル(石油エーテル中0~20%酢酸エチル)を通してフィルタにかけ、表題化合物(100 mg、純度10%)を無色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

30

【0601】

工程2：(E)-3-(3-シクロペンチルプロパ-1-エン-1-イル)-4-メトキシアニリン

【0602】

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (54 mg、0.070 mmol)、(E)-2-(3-シクロペンチルプロパ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (351 mg、1.48 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (726 mg、2.23 mmol) および 3-プロモ-4-メトキシアニリン (150 mg、0.74 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中の混合物を、窒素雰囲気下にて80 で16時間撹拌した。得られた溶液を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中30% EtOAc)により精製し、表題化合物 (30 mg、18%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) : m/z 232.3 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0603】

工程3：(E)-N-(3-(3-シクロペンチルプロパ-1-エン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド

【0604】

(E)-3-(3-シクロペンチルプロパ-1-エン-1-イル)-4-メトキシアニリン (20 mg、0.09 mmol) のDCM (2 mL) 中の混合物に、0 でDIPE

50

A (0.030 mL、0.17 mmol) を添加し、次いで、塩化アクリロイル (10 uL、0.13 mmol) を混合物に添加した。反応物を 2 時間攪拌した後、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (30 mL × 2) で抽出し、有機層を合わせた。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中 30% EtOAc) により精製し、表題化合物 (6 mg、23%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.19 (m, 2H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 286.2 (M + H)<sup>+</sup>.

10

#### 実施例 15

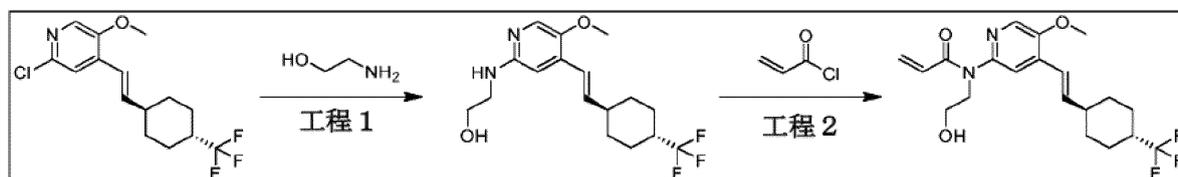
#### 【0605】

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミドの調製

#### 【0606】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

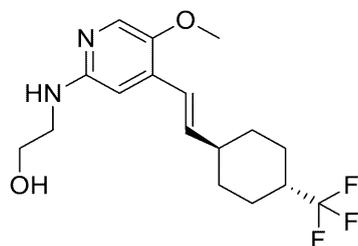
20



#### 【0607】

工程 1: 2 - ((5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) エタノール

30



#### 【0608】

2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) ビニル) ピリジン (2.0 g、6.25 mmol) の DMSO (25 mL) 中の混合物に、2 - アミノエタノール (0.56 mL、9.38 mmol)、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - ビス (2, 4, 6 - トリメトキシフェニル) オキサリルアミド (132 mg、0.31 mmol)、CuI (60 mg、0.31 mmol) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.33 g、6.25 mmol) を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、130 °C で 16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、得られた混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。この有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 70% EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.0 g、46%) を褐色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.68 (s, 1H), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 16.0

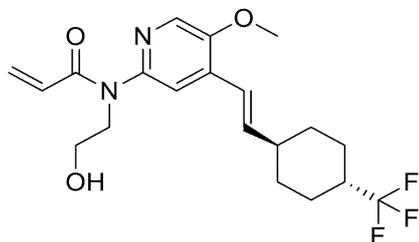
40

50

, 7.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H).

【0609】

工程2: N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド



10

【0610】

2-((5-メトキシ-4-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタノール(240 mg、0.70 mmol)のDCM(6 mL)中の混合物に、DIPEA(0.23 mL、1.39 mmol)を添加した。混合物を0 で5分間攪拌した後、塩化アクリロイル(70  $\mu$ L、0.84 mmol)を混合物に添加した。反応物を0 で1時間攪拌し、水(40 mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(40 mL X 2)で抽出し、有機層を合わせた。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中30% EtOAc)によって精製して粗製生成物を得、これを逆相クロマトグラフィー(Phenomenex Gemini NX-C18(75\*30 mm\*3  $\mu$ m); 水(0.2% FA)-ACN; 35/75)によってさらに精製し、表題化合物(18 mg、6%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.30 (m, 2H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.93 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 5H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 2H); LCMS(ESI): m/z 399.2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

実施例16

【0611】

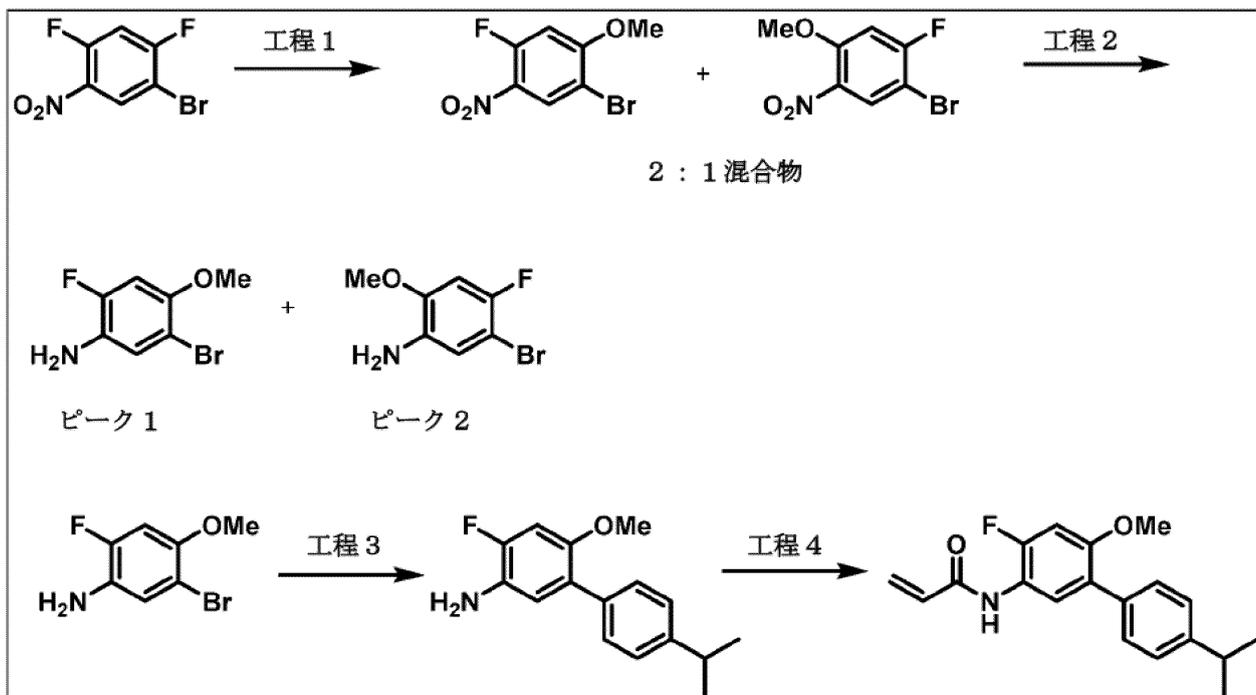
N-(4-フルオロ-4'-イソプロピル-6-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミドの調製

【0612】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

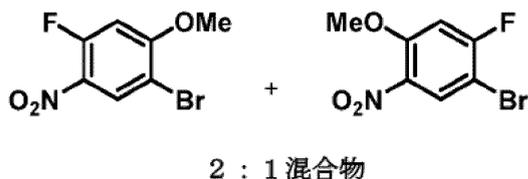
40

50



## 【 0 6 1 3 】

工程 1 : 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼンおよび 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロ - ベンゼン



## 【 0 6 1 4 】

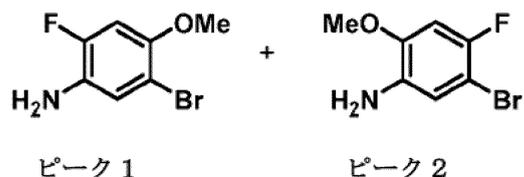
1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン ( 12 . 1 g 、 50 . 8 mmol ) の MeOH ( 100 mL ) 中の攪拌溶液に、0 で MeOH ( 12 mL 、 53 . 4 mmol 、 12 mL ) 中 25 % ナトリウムメトキシドを添加し、反応混合物を 0 で 2 時間、次いで室温で 20 時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を iPrOAc と水との間で分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> : iPrOAc / ヘプタン ) によって精製し、1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - ベンゼンおよび 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロ - ベンゼンの混合物 10 . 9 g ( 収率 86 % ) を得た ( 約 2 : 1 の比率 ) 。 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 36 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 77 ( d , J = 12 . 3 Hz , 1 H ) , 4 . 00 ( s , 3 H ) . 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 16 ( d , J = 7 . 1 Hz , 1 H ) , 6 . 89 ( d , J = 9 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 97 ( s , 3 H ) .

40

## 【 0 6 1 5 】

工程 2 : 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリンおよび 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン

50

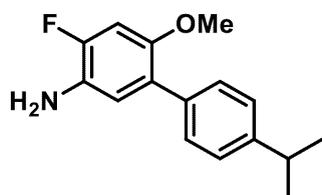


## 【0616】

EtOH (162 mL) に溶解した 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - ベンゼン および 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロ - ベンゼン (約 2 : 1 の比率) (6.1 g、24.3 mmol) の混合物に、水 (49 mL) 中の塩化アンモニウム (13.0 g、243.2 mmol)、次いで鉄粉 (6.8 g、121.6 mmol) を添加した。反応混合物を還流で 20 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、Celite (登録商標) のパッドを通してフィルタにかけた。パッドを DCM および EtOH で十分にすすいだ。濾液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で約 pH 7 になるまで塩基性化した後、iPrOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : iPrOAc / ヘプタン) によって精製し、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン 3.3 g (収率 61%)、次いで 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン 2.0 g (収率 36%) を得た。5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>。5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0617】

工程 3 : 2 - フルオロ - 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 - メトキシアニリン



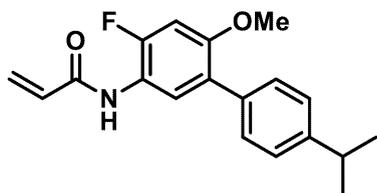
## 【0618】

ねじ付き上部フラスコに、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - アニリン (700 mg、3.2 mmol)、(4 - イソプロピルフェニル) ボロン酸 (678 mg、4.1 mmol)、リン酸カリウム (1.4 g、6.4 mmol)、SPhos プレ触媒 G3 (248 mg、0.32 mmol)、SPhos (234 mg、0.54 mmol)、トルエン (10 mL) および水 (1 mL) を入れた。反応混合物を真空ページ / 窒素で再充填した (3x)。フラスコをキャップで密栓し、反応混合物を 95 °C で 18 時間攪拌した。冷却した反応混合物を iPrOAc で希釈し、Celite (登録商標) のパッドを通してフィルタにかけた。パッドを追加の iPrOAc ですすいだ。濾液を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : iPrOAc / ヘプタン) によって精製し、2 - フルオロ - 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 - メトキシ - アニリン (825 mg、収率 86.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.80 (d, J = 10.0

1 H z , 1 H ) , 6 . 7 4 ( d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 7 3 ( s , 3 H ) , 3 . 4 8 ( s , 2 H ) , 3 . 0 3 - 2 . 9 1 ( m , 1 H ) , 1 . 3 2 ( d , J = 6 . 9 H z , 6 H ) ; M S ( E S I + ) m / z 2 6 0 ( M + H ) + .

【 0 6 1 9 】

工程 4 : N - ( 4 - フルオロ - 4 ' - イソプロピル - 6 - メトキシ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) アクリルアミド



10

【 0 6 2 0 】

2 - フルオロ - 5 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 4 - メトキシ - アニリン ( 9 0 m g 、 0 . 3 4 7 m m o l ) 、 アクリル酸 ( 5 0 . 5 m g 、 0 . 6 9 m m o l 、 0 . 0 5 m L ) および H A T U ( 2 9 6 m g 、 0 . 7 6 m m o l ) の無水 D M F ( 3 . 5 m L ) 中の混合物に、 D I P E A ( 2 2 4 m g 、 1 . 7 m m o l 、 2 2 4 m g 、 0 . 3 0 m L ) を添加し、反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を *i* P r O A c で希釈し、有機層を水、50% ブライン ( 2 x ) 、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> : *i* P r O A c / ヘプタン ) 、続いて逆相分取 H P L C によって精製し、表題化合物 3 2 m g ( 収率 2 9 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> )

20

9 . 8 4 ( s , 1 H ) , 7 . 7 6 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 3 2 ( m , 2 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 2 4 ( m , 2 H ) , 7 . 1 0 ( d , J = 1 2 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 5 6 ( d d , J = 1 7 . 0 , 1 0 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 2 3 ( d d , J = 1 7 . 1 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 7 4 ( d d , J = 1 0 . 2 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 7 7 ( s , 3 H ) , 2 . 9 7 - 2 . 8 5 ( m , 1 H ) , 1 . 2 3 ( d , J = 6 . 9 H z , 6 H ) ; L C M S ( E S I ) : m / z 3 1 4 . 2 ( M + H ) + .

実施例 1 7

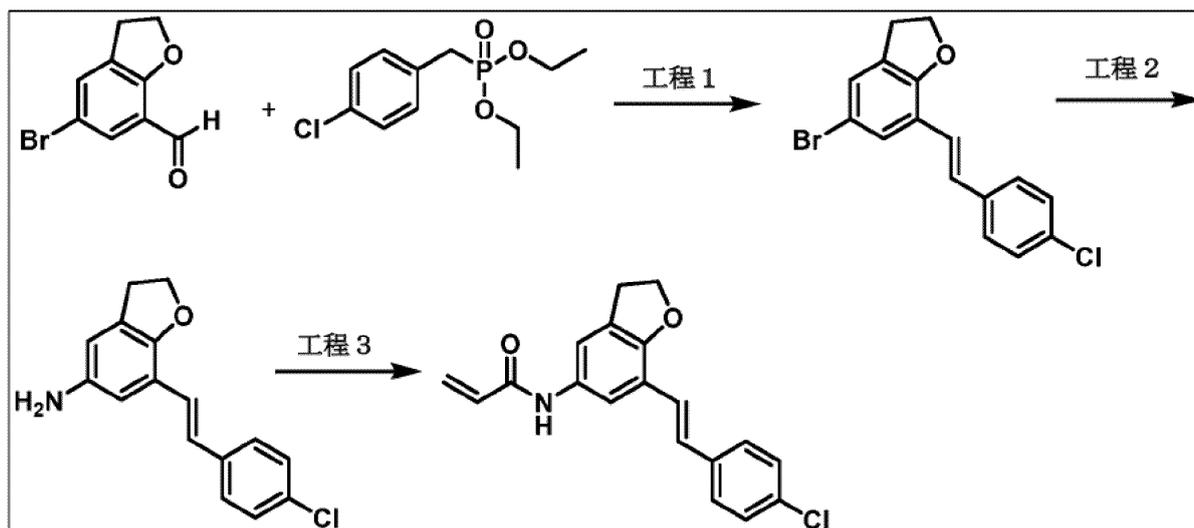
30

【 0 6 2 1 】

( E ) - N - ( 7 - ( 4 - クロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミドの調製

【 0 6 2 2 】

全体的な反応スキームは以下の通りであった :

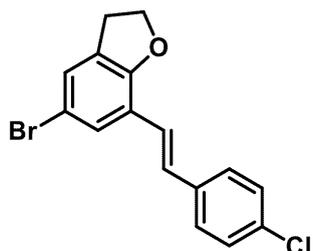


40

50

## 【0623】

工程1：(E)-5-ブromo-7-(4-クロロステリル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン



10

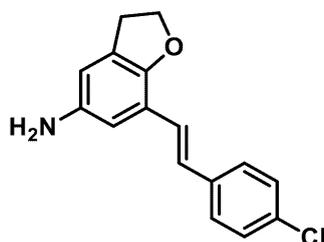
## 【0624】

5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルバルデヒド(2.50g、11.0mmol)1-クロロ-4-(ジエトキシホスホリルメチル)ベンゼン(5.78g、22mmol)の無水THF(55mL)中の混合物に、カリウムtert-ブトキシド(3.7g、33.0mmol、3743.9mg)を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。揮発性溶媒を除去し、粗製残渣をiPrOAcで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:iPrOAc/ヘプタン)によって精製し、(E)-5-ブromo-7-(4-クロロステリル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(3.70g、91.3%)を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.39(m, 2H), 7.36(d, J=2.1Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.24(d, J=16.5Hz, 1H), 7.18(q, J=1.4Hz, 1H), 7.00(d, J=16.5Hz, 1H), 4.66(t, J=8.8Hz, 2H), 3.22(t, J=8.7Hz, 2H). LCMS(ESI): m/z 335(M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0625】

工程2：(E)-7-(4-クロロステリル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン



30

## 【0626】

20mLバイアルに、5-ブromo-7-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン(257mg、0.77mmol)、ジフェニルメタンイミン(194mg、1.1mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(147mg、1.54mmol)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル(41mg、0.076mmol)およびトリス(ジベンジリデンテアクトン)ジパラジウム(0)(35mg、0.04mmol)を入れた。脱気したトルエン(11mL)を添加した。バイアルを真空パージ/窒素で再充填(3x)し、蓋をした。反応混合物を120で18時間攪拌した。反応混合物をiPrOAcおよび水で希釈し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通してフィルタにかけた。二相層を分離した。有機相を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:iPrOAc/ヘプタン)によって精製し、中間体(E)-N-7-(4-クロロステリル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5

40

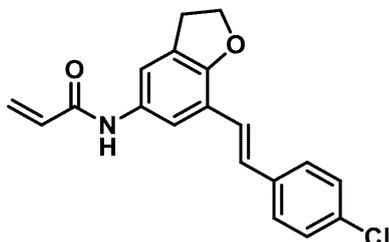
50

-イル) - 1, 1-ジフェニルメタンイミンを油状物として得た。THF (7.6 mL) に溶解した (E) - N - (7 - (4 - クロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 1, 1 - ジフェニルメタンイミンに、1 N HCl (3.8 mL、3.8 mmol) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物をDCMで希釈し、pH 8に達するまで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性化し、DCM (3x) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : iPrOAc / ヘプタン) によって精製し、(E) - 7 - (4 - クロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン (208 mg、収率63%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.00 (s, 2H), 3.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 272 (M + H)<sup>+</sup>.

10

## 【0627】

工程3: (E) - N - (7 - (4 - クロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アクリルアミド



20

## 【0628】

表題化合物 (41 mg、38.5%) を白色固体として得た。実施例16、工程4について概説した手順に従って、(E) - 7 - (4 - クロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン (34 mg、0.13 mmol) およびアクリル酸 (45 mg、0.63 mmol、0.04 mL) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.00 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.47 (br s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 326.1 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 実施例18

## 【0629】

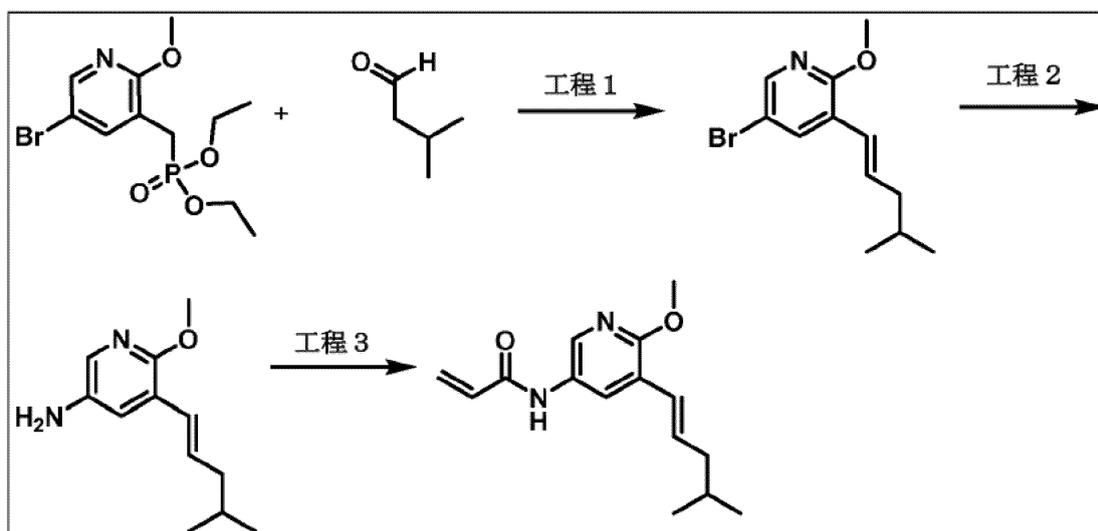
(E) - N - (6 - メトキシ - 5 - (4 - メチルペンタ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

40

## 【0630】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

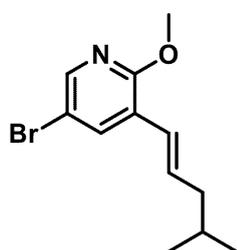
50



10

## 【0631】

工程 1 : ( E ) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ( 4 - メチルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) ピリジン



20

## 【0632】

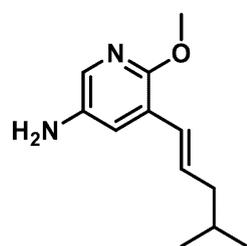
( E ) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ( 4 - メチルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) ピリジン ( 633 mg、91% ) を、実施例 17、工程 1 について概説した手順に従って、ジエチル ( ( 5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ) ホスホネート ( 873 mg、2.6 mmol ) および 3 - メチルブタナール ( 667 mg、7.8 mmol ) から調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.02 ( d, J = 2.5 Hz, 1H ), 7.71 ( dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H ), 6.45 ( dt, J = 15.9, 1.4 Hz, 1H ), 6.27 ( dt, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H ), 3.94 ( s, 3H ), 2.14 - 2.09 ( m, 2H ), 1.79 - 1.67 ( m, 1H ), 0.94 ( d, J = 6.7 Hz, 6H ); LCMS ( ESI ) : m/z 332 ( M + H )<sup>+</sup>.

30

## 【0633】

工程 2 : ( E ) - 6 - メトキシ - 5 - ( 4 - メチルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - アミン

40



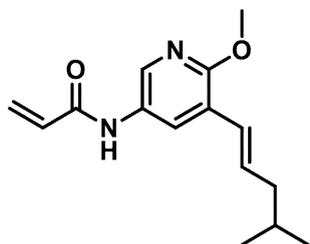
## 【0634】

50

(E)-6-メトキシ-5-(4-メチルペンタ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-アミン(148 mg、51%)を、実施例17、工程2について概説した手順に従って、(E)-5-ブロモ-2-メトキシ-3-(4-メチルペンタ-1-エン-1-イル)ピリジン(380 mg、1.4 mmol)から調製した。LCMS(ESI): m/z 207 (M+H)<sup>+</sup>.

【0635】

工程3: (E)-N-(6-メトキシ-5-(4-メチルペンタ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド



10

【0636】

表題化合物(9.1 mg、8.7%)を白色固体として得た。これは、実施例17、工程3について概説した手順に従って、(E)-6-メトキシ-5-(4-メチルペンタ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-アミン(83 mg、0.40 mmol)およびアクリル酸(146 mg、2.0 mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.0, 1H), 6.40 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS(ESI): m/z 261.2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

実施例19

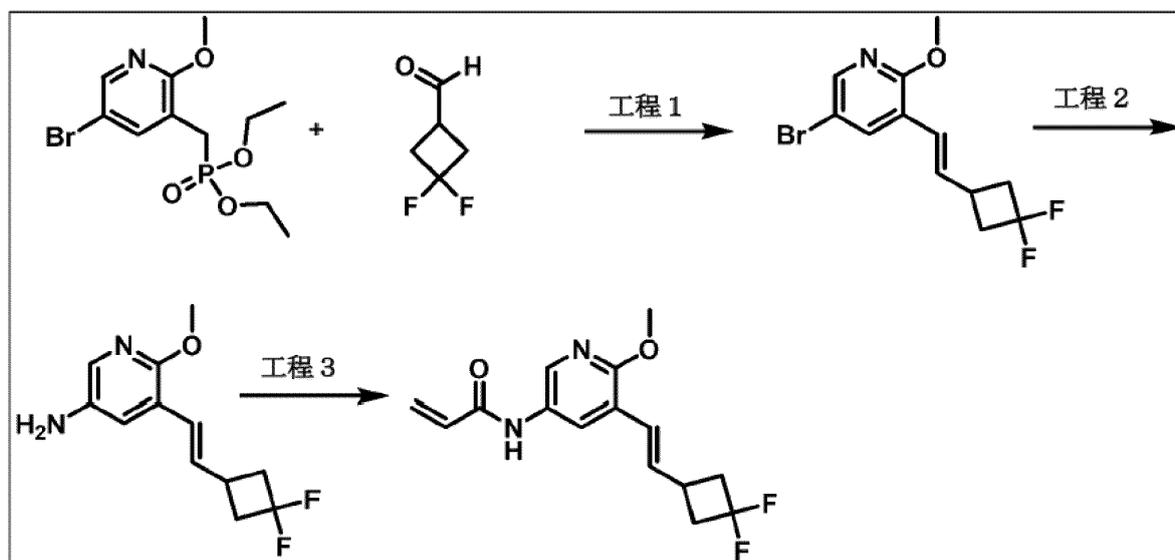
【0637】

(E)-N-(5-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

30

【0638】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

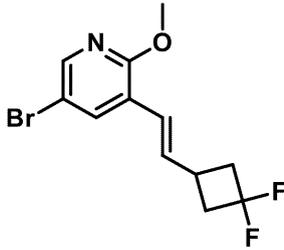


40

50

## 【0639】

工程1：(E)-5-ブromo-3-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-2-メトキシピリジン



10

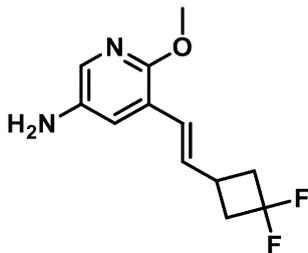
## 【0640】

(E)-5-ブromo-3-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-2-メトキシピリジン(630mg、96.5%)を、実施例17、工程1について概説した手順に従って、ジエチル((5-ブromo-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ホスホネート(700mg、2.1mmol)および3,3-ジフルオロシクロブタンカルバルデヒド(2486mg、20.7mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.48(dd, J = 16.0, 1.0 Hz, 1H), 6.33(dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.90-2.75(m, 2H), 2.56-2.40(m, 2H); LCMS(ESI): m/z 304(M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0641】

工程2：(E)-5-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン



30

## 【0642】

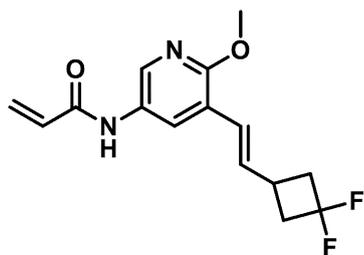
(E)-5-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン(210mg、58%)を、実施例17、工程2について概説した手順に従って、(E)-5-ブromo-3-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-2-メトキシピリジン(456mg、1.5mmol)から調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.56(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09(dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 6.53(dd, J = 15.9, 1.1 Hz, 1H), 6.29(dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.35(s, 2H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.90-2.76(m, 2H), 2.57-2.40(m, 2H); LCMS(ESI): m/z 241(M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0643】

工程3：(E)-N-(5-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミド

50



## 【0644】

表題化合物 (21 mg、28.7%) を白色固体として得た。これは、実施例 17、工程 3 について概説した手順に従って、(E)-5-(2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン (60 mg、0.25 mmol) およびアクリル酸 (91 mg、1.3 mmol) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.18 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.48 - 6.35 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 295.2 (M+H)<sup>+</sup>.

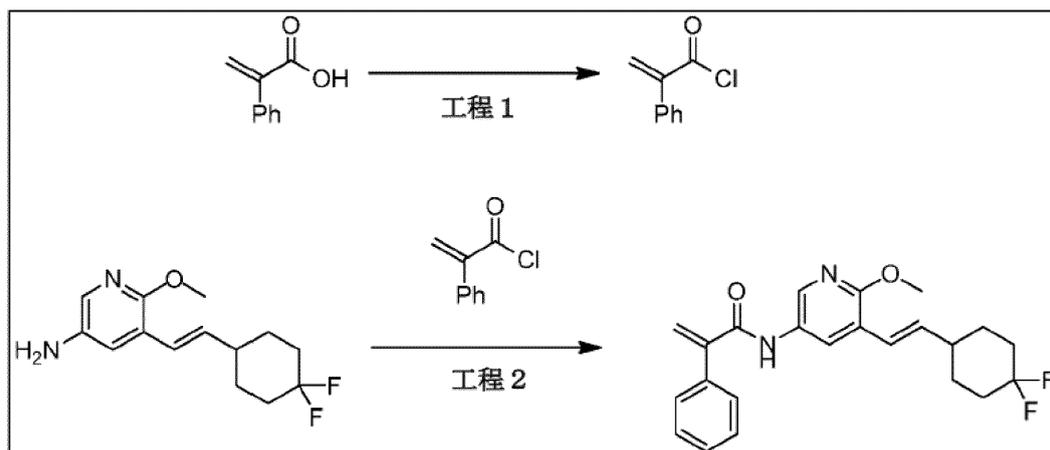
## 実施例 20

## 【0645】

(E)-N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-フェニルアクリルアミドの調製

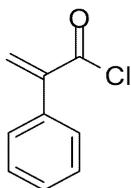
## 【0646】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：



## 【0647】

工程 1：2-フェニルアクリロイルクロリド



## 【0648】

2-フェニルアクリル酸 (500 mg、3.37 mmol) および 1 滴の DMF のジ

10

20

30

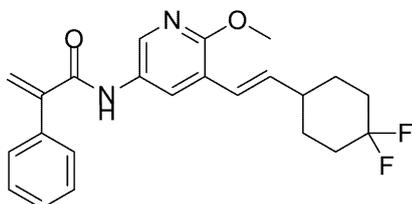
40

50

クロロメタン (5 mL) 中の混合物に、 $(\text{COCl})_2$  (0.57 mL、6.75 mmol) を 0 で滴加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、表題化合物 (400 mg、71%) を無色油状物として得た。粗製物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

## 【0649】

工程 2: (E)-N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-フェニルアクリルアミド



10

## 【0650】

(E)-5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン (中間体 G、150 mg、0.56 mmol)、DIPEA (0.28 mL、1.68 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (3.42 mg、0.03 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、2-フェニルアクリロイルクロリド (400 mg、2.40 mmol) を 0 で滴加した。得られた混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶液を  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (20 mL x 2) で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL x 2) で洗浄した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5  $\mu\text{m}$ 、水 (0.2% FA) - ACN、65 ~ 95%) によって精製し、表題化合物 (30.52 mg、14%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.22 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 6.53 (d,  $J = 16.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.28 (dd,  $J = 16.0, 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.94 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.52 - 1.34 (m, 2H). LCMS (ESI):  $m/z$  399.2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

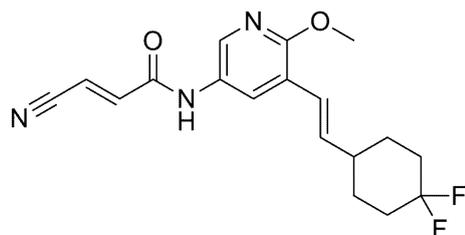
20

30

## 実施例 21

## 【0651】

(E)-3-シアノ-N-(5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製



40

## 【0652】

表題化合物 (75.05 mg、39%) を白色固体として得た。これは、実施例 1、工程 4 について概説した手順に従って、(E)-5-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン (中間体 G、150 mg、0.56 mmol) および (E)-3-シアノアクリル酸 (100 mg、1.03 mmol) から調製した。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (d,  $J = 2.0$

50

4 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.72 - 6.51 (m, 2 H), 6.26 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.35 - 2.22 (m, 1 H), 2.19 - 2.10 (m, 2 H), 1.90 - 1.84 (m, 2 H), 1.85 - 1.71 (m, 2 H), 1.59 - 1.51 (m, 2 H). LCMS (ESI): m/z 348.1 (M + H)<sup>+</sup>.

### 実施例 22

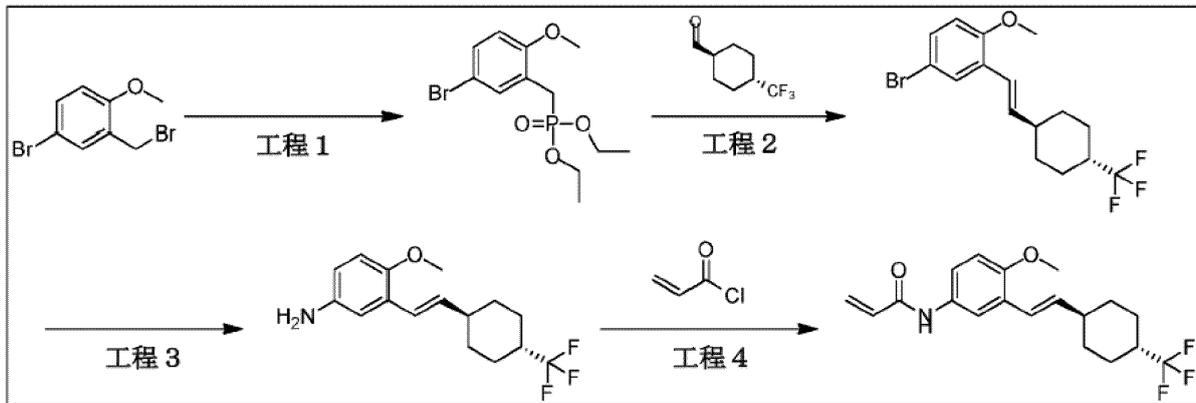
#### 【0653】

N-(4-メトキシ-3-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)フェニル)アクリルアミドの調製

10

#### 【0654】

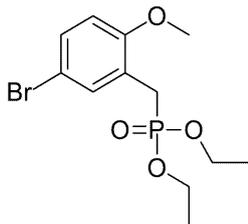
全体的な反応スキームは以下の通りであった：



20

#### 【0655】

工程 1：ジエチル 5-ブロモ-2-メトキシベンジルホスホネート



30

#### 【0656】

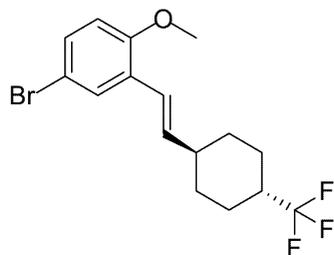
4-ブロモ-2-(プロモメチル)-1-メトキシベンゼン (4.0 g、14.29 mmol) およびトリエチルホスファイト (9.00 mL、155.17 mmol) の混合物を 130 で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 50% EtOAc) によって精製し、表題化合物 (5.3 g、88%) を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 6.97 - 6.95 (m, 1 H), 3.98 - 3.89 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 3.18 (d, J = 22.0, 2 H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6 H).

40

#### 【0657】

工程 2：4-ブロモ-1-メトキシ-2-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ベンゼン

50



## 【0658】

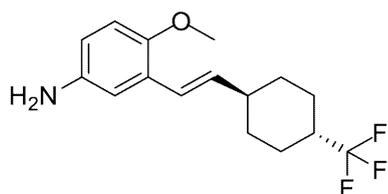
ジエチル 5 - プロモ - 2 - メトキシベンジルホスホネート ( 5 0 0 m g 、 1 . 4 8 m m o l ) のトルエン ( 1 0 m L ) 中の溶液に 0 でナトリウム *tert* - ペントキシド ( 7 1 m g 、 2 . 9 7 m m o l ) を添加した。0 で 2 0 分間攪拌した後、*trans* - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルバルデヒド ( 中間体 A 、 2 6 7 m g 、 1 . 4 8 m m o l ) の THF ( 1 0 m L ) 中溶液を滴加し、反応混合物を 0 で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 2 0 m L ) に注ぎ入れ、EtOAc ( 3 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 5 % EtOAc ) によって精製し、表題化合物 ( 5 4 0 m g 、 9 0 % ) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7 . 5 7 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 5 4 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 2 6 ( d d , J = 1 6 . 0 , 6 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 7 8 ( s , 3 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 1 7 ( m , 1 H ) , 2 . 1 7 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 1 . 9 1 - 1 . 8 2 ( m , 4 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 2 0 ( m , 4 H ) .

10

20

## 【0659】

工程 3 : 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - インドール



30

## 【0660】

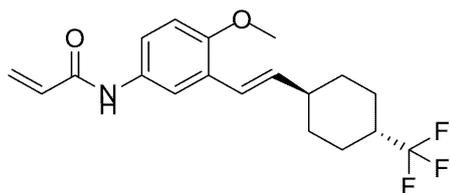
4 - プロモ - 1 - メトキシ - 2 - ( ( E ) - 2 - ( *trans* - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ベンゼン ( 5 4 0 m g 、 1 . 4 9 m m o l ) の DMSO ( 2 m L ) 中の溶液に、CuI ( 2 9 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) 、 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 1 1 8 8 m g 、 4 . 4 6 m m o l ) 、 NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O ( 0 . 2 7 m L 、 3 . 5 7 m m o l ) および N<sup>1</sup> , N<sup>2</sup> - ビス ( 5 - メチル - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - イル ) オキサリアミド ( 6 2 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を N<sub>2</sub> 下、1 2 0 で 1 6 時間攪拌した。反応物を水 ( 1 0 m L ) で希釈し、EtOAc ( 2 0 m L × 3 ) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 % EtOAc ) によって精製し、表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 6 7 % ) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 6 . 7 2 - 6 . 6 3 ( m , 2 H ) , 6 . 5 1 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 4 6 - 6 . 3 9 ( m , 1 H ) , 5 . 9 9 ( d d , J = 1 6 . 0 , 6 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 5 8 ( s , 2 H ) , 3 . 6 4 ( s , 3 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 1 7 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 0 3 ( m , 1 H ) , 1 . 9 2 - 1 . 8 2 ( m , 4 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 2 3 ( m , 4 H ) .

40

## 【0661】

50

工程 4 : N - ( 4 - メトキシ - 3 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) フェニル ) アクリルアミド



【 0 6 6 2 】

10

表題化合物 ( 9 0 . 6 m g 、 7 7 % ) を白色固体として得た。これは、実施例 2 について概説した手順に従って、4 - メトキシ - 3 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) アニリン ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l ) および塩化アクリロイル ( 0 . 0 6 m L 、 0 . 7 5 m m o l ) から調製した。これを分取 T L C ( 石油エーテル中 3 % E t O A c ) によって精製した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 0 . 0 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 4 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 6 0 ( d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 3 5 ( d d , J = 1 5 . 6 , 1 0 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 2 0 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 0 7 ( d d , J = 1 6 . 0 , 7 . 2 H z , 1 H ) , 5 . 7 2 ( d d , J = 1 0 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 7 6 ( s , 3 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 0 7 ( m , 2 H ) , 1 . 9 1 - 1 . 8 4 ( m , 4 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 2 2 ( m , 4 H ) . L C M S ( E S I ) : m / z 3 5 4 . 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

20

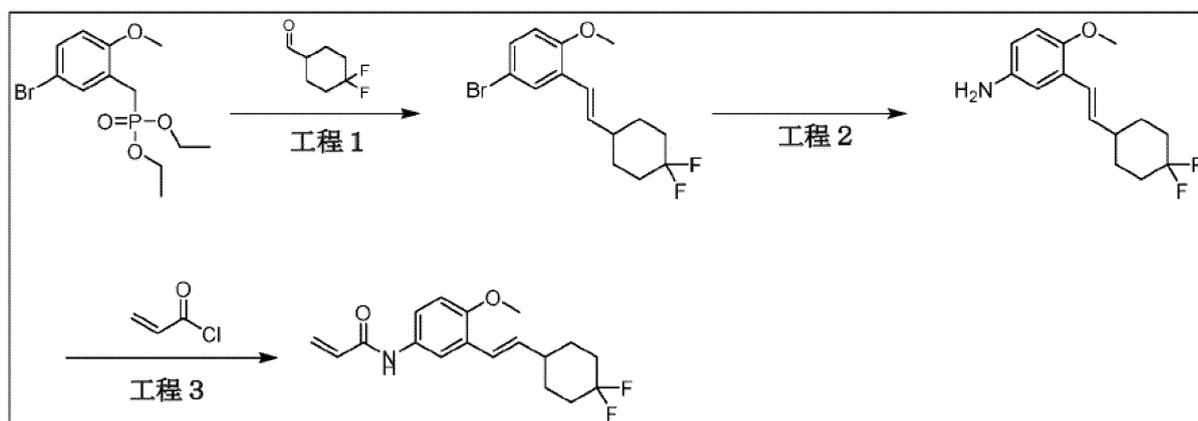
実施例 2 3

【 0 6 6 3 】

( E ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリルアミドの調製

【 0 6 6 4 】

全体的な反応スキームは以下の通りであった :



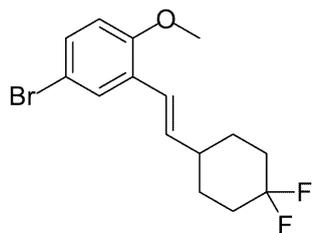
30

40

【 0 6 6 5 】

工程 1 : ( E ) - 4 - プロモ - 2 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 1 - メトキシベンゼン

50



## 【0666】

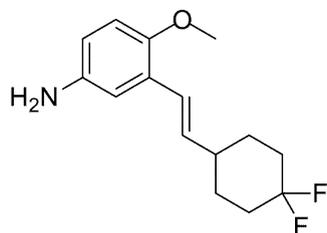
表題化合物 (140 mg、14%) を無色油状物として得た。これは、実施例 22、工程 2 について概説した手順に従って、ジエチル 5 - プロモ - 2 - メトキシベンジルホスホネート (1.0 g、2.97 mmol) および 4,4 - ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド (中間体 B、880 mg、2.97 mmol) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 4H), 1.44 - 1.38 (m, 2H) .

10

## 【0667】

工程 2 : (E) - 3 - (2 - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 4 - メトキシアニリン

20



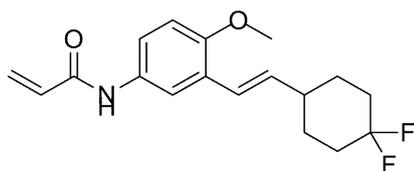
## 【0668】

表題化合物 (50 mg、41%) を褐色固体として得た。これは、実施例 22、工程 3 について概説した手順に従って、(E) - 4 - プロモ - 2 - (2 - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 1 - メトキシベンゼン (140 mg、0.45 mmol) から調製した。LCMS (ESI) : m/z 268.2 (M + H)<sup>+</sup> .

30

## 【0669】

工程 3 : (E) - N - (3 - (2 - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド



40

## 【0670】

表題化合物 (32.41 mg、54%) を白色固体として得た。これは、実施例 22、工程 4 について概説した手順に従って、(E) - 3 - (2 - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 4 - メトキシアニリン (50 mg、0.19 mmol) および塩化アクリロイル (0.02 mL、0.22 mmol) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8

50

. 8 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1 H, 1 H), 6.20 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.33 - 2.30 (m, 1 H), 2.04 - 1.95 (m, 2 H), 1.91 - 1.80 (m, 4 H), 1.46 - 1.37 (m, 2 H). LCMS (ESI): m/z 322.1 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 24

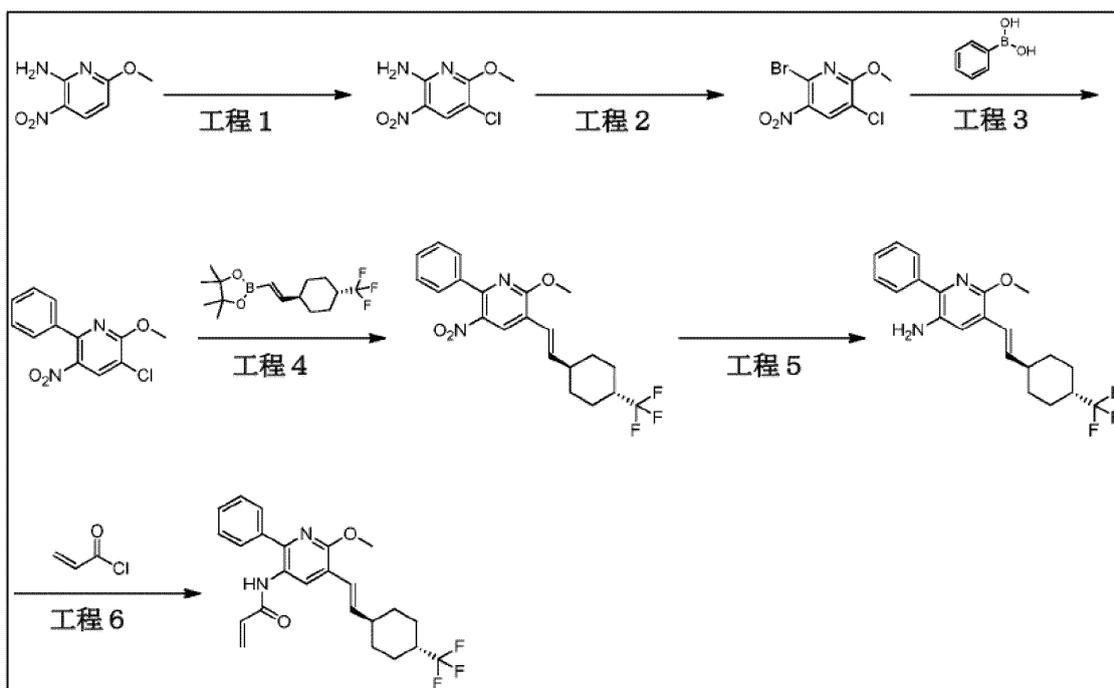
##### 【0671】

N-(6-メトキシ-2-フェニル-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

10

##### 【0672】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

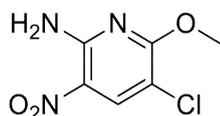


20

30

##### 【0673】

工程 1：5-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-アミン



##### 【0674】

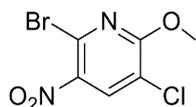
40

6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-アミン (1.0 g、5.91 mmol) および NCS (870 mg、6.5 mmol) の DMF (20 mL) 中の混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応溶液を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL x 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 20 % EtOAc) によって精製し、褐色固体として表題化合物 (1.0 g、83 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.39 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H); LCMS (ESI): m/z 204.0 (M + H)<sup>+</sup>.

##### 【0675】

工程 2：2-ブロモ-5-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

50



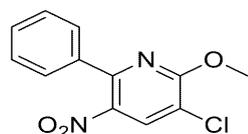
## 【0676】

5 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 8 0 0 m g 、 3 . 9 3 m m o l ) および  $CuBr_2$  ( 1 . 5 g 、 6 . 6 8 m m o l ) の  $MeCN$  ( 8 0 m L ) 中の溶液に、 $t-BuONO$  ( 8 1 0 m g 、 7 . 8 6 m m o l ) を添加した。反応溶液を 60 で 2 時間攪拌した。反応溶液を水 ( 5 0 m L ) に注ぎ、 $EtOAc$  ( 5 0 m L  $\times$  2 ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 0 %  $EtOAc$  ) によって精製し、表題化合物 ( 5 6 0 m g 、 5 3 % ) を褐色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) : 8 . 3 0 ( s , 1 H ) , 4 . 1 5 ( s , 3 H ) .

10

## 【0677】

工程 3 : 3 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 6 - フェニルピリジン



20

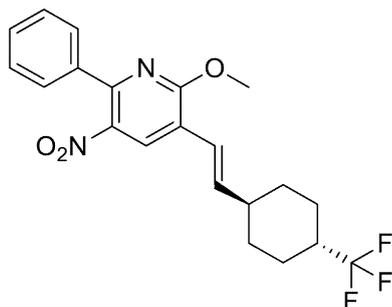
## 【0678】

2 - プロモ - 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン ( 5 0 0 m g 、 1 . 8 7 m m o l ) 、フェニルボロン酸 ( 2 7 3 m g 、 2 . 2 4 m m o l ) 、  $Pd(dppf)Cl_2$  ( 1 3 7 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) 、  $Na_2CO_3$  ( 5 9 4 m g 、 5 . 6 1 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 3 0 m L ) および水 ( 6 m L ) 中の混合物を 1 0 0 で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、 $EtOAc$  ( 5 0 m L  $\times$  3 ) で抽出し、合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 1 5 %  $EtOAc$  ) によって精製し、表題化合物 ( 4 0 7 m g 、 8 2 % ) を褐色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) : 8 . 2 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 5 3 ( m , 2 H ) , 7 . 5 0 - 7 . 4 6 ( m , 3 H ) , 4 . 1 5 ( s , 3 H ) ; LCMS ( ESI ) :  $m/z$  2 6 4 . 9 (  $M+H$  )  $^+$  .

30

## 【0679】

工程 4 : 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 6 - フェニル - 3 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン



40

## 【0680】

3 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 6 - フェニルピリジン ( 5 7 0 m g 、 2 . 1 5 m m o l ) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 -

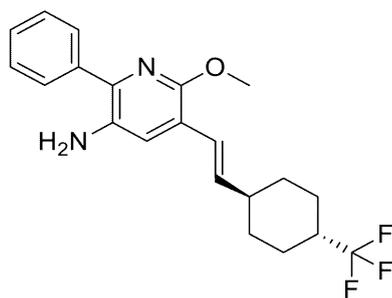
50

(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (790 mg、2.58 mmol)、 $K_3PO_4$  (1.37 g、6.46 mmol)、Xphos (103 mg、0.22 mmol) および Xphos Pd G<sub>3</sub> (182 mg、0.22 mmol) の 1, 4 - ジオキサソ (20 mL) および水 (4 mL) 中の溶液を 100 で 2 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 15 % EtOAc) によって精製し、黄色固体として表題化合物 (700 mg、80 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.18 (s, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.45 (m, 3H), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.43 - 1.39 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 407.1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0681】

工程 5: 6 - メトキシ - 2 - フェニル - 5 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン - 3 - アミン



20

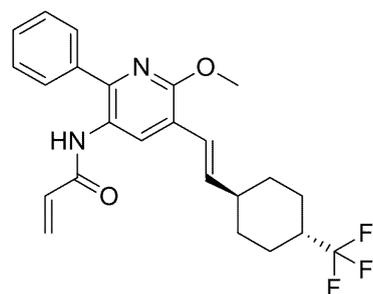
## 【0682】

2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 6 - フェニル - 3 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン (300 mg、0.74 mmol) および  $NH_4Cl$  (390 mg、7.38 mmol) の THF (15 mL) および水 (15 mL) 中の溶液に、鉄粉 (21 mg、3.69 mmol) を添加した。混合物を 70 で 16 時間攪拌した。フィルタにかけた後、濾液を EtOAc (50 mL × 2) および水 (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、表題化合物 (250 mg、90 %) を褐色固体として得た。LCMS (ESI): m/z 377.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0683】

工程 6: N - (6 - メトキシ - 2 - フェニル - 5 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン - 3 - イル)アクリルアミド



40

## 【0684】

6 - メトキシ - 2 - フェニル - 5 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロ

50

メチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン - 3 - アミン ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) および T E A ( 0 . 1 1 m L 、 0 . 8 0 m m o l ) の D C M ( 3 0 m L ) 中の混合物に、塩化アクリロイル ( 4 3 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) を 0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 2 0 m L ) でクエンチし、 D C M ( 3 0 m L x 2 ) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取 H P L C ( B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0 \* 3 0 m m x 5 μ m ; 水 ( 0 . 2 % F A ) - A C N ; 7 5 / 1 0 0 ) で精製し、表題化合物 ( 3 2 . 1 m g 、 1 8 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 6 3 ( m , 2 H ) , 7 . 5 2 - 7 . 4 4 ( m , 3 H ) , 6 . 5 9 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 4 0 - 6 . 3 3 ( m , 2 H ) , 6 . 1 5 - 6 . 1 3 ( d d , J = 1 6 . 8 , 1 0 . 8 H z , 1 H ) , 5 . 7 5 ( d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 1 6 ( m , 1 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 7 ( m , 5 H ) , 1 . 4 2 - 1 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 0 - 1 . 2 3 ( m , 2 H ) ; L C M S ( E S I ) : m / z 4 3 1 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup> .

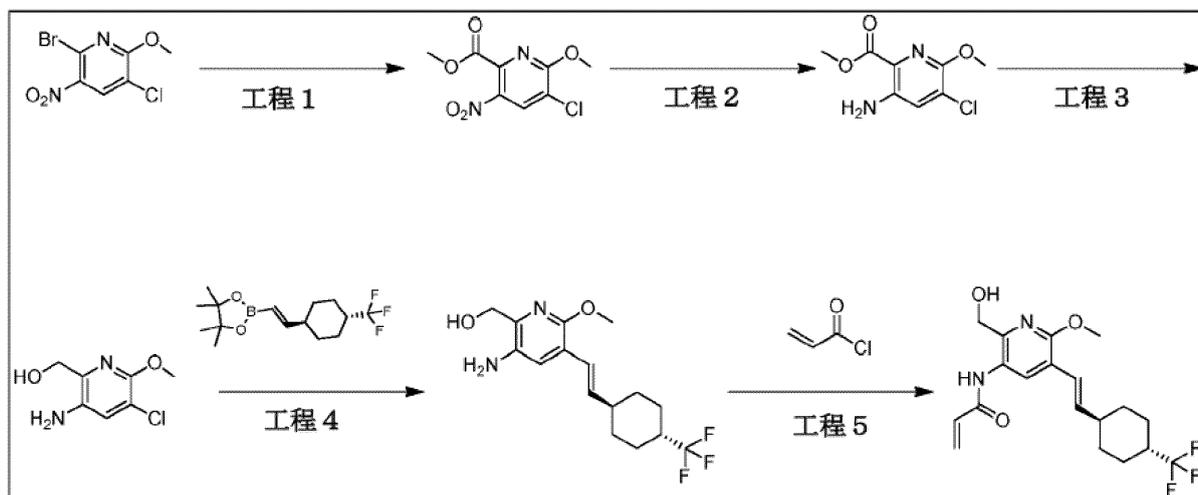
#### 実施例 2 5

#### 【 0 6 8 5 】

N - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミドの調製

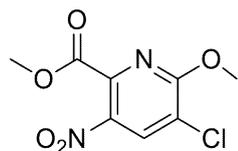
#### 【 0 6 8 6 】

全体的な反応スキームは以下の通りであった :



#### 【 0 6 8 7 】

工程 1 : メチル 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピコリネート



#### 【 0 6 8 8 】

2 - プロモ - 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン ( 3 . 0 g 、 1 1 . 2 2 m m o l ) 、 P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 4 1 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l ) および T E A ( 5 . 6 7 g 、 5 6 . 0 8 m m o l ) のメタノール ( 1 5 0 m L ) 中の混合物を、 C O ( 1 5 P s i ) 下、 6 0 で 1 6 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 0 % E t O A c ) によって精製

し、表題化合物 ( 1 . 7 g、 6 1 % ) を褐色油状物として得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 4 3 ( s , 1 H ) , 4 . 1 6 ( s , 3 H ) , 4 . 0 2 ( s , 3 H ) .

## 【 0 6 8 9 】

工程 2 : メチル 3 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - メトキシピコリネート



10

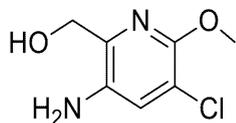
## 【 0 6 9 0 】

メチル 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピコリネート ( 2 . 0 g、 8 . 1 1 mmol ) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 4 . 3 4 g、 8 1 . 1 mmol ) の THF ( 1 0 0 mL ) および水 ( 1 0 0 mL ) 中の混合物に、鉄粉 ( 2 . 2 6 g、 4 0 . 5 5 mmol ) を添加し、混合物を 7 0 で 1 6 時間攪拌した。反応溶液をフィルタにかけ、EtOAc ( 5 0 mL  $\times$  2 ) で抽出し、濃縮し、表題化合物 ( 1 . 5 g、 8 5 % ) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) :  $m/z$  2 1 7 . 0 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  .

## 【 0 6 9 1 】

工程 3 : ( 3 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メタノール

20



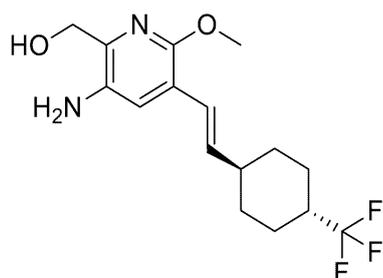
## 【 0 6 9 2 】

メチル 3 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - メトキシピコリネート ( 4 0 0 mg、 1 . 8 5 mmol ) および  $\text{LiAlH}_4$  ( 2 1 0 mg、 5 . 5 4 mmol ) の THF ( 3 0 mL ) 中の混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。反応溶液を水 ( 0 . 2 mL )、1 5 %  $\text{NaOH}$  溶液 ( 0 . 2 mL )、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 0 . 2 mL ) でクエンチした。溶液を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、表題化合物 ( 3 3 0 mg、 9 5 % ) を黄色油状物として得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 4 . 6 2 ( s , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 4 9 ( s , 2 H ) , 3 . 4 3 ( s , 1 H ) .

30

## 【 0 6 9 3 】

工程 4 : ( 3 - アミノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) メタノール



40

## 【 0 6 9 4 】

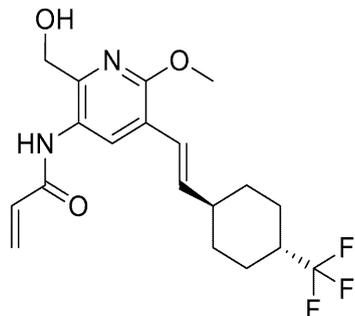
表題化合物 ( 2 8 0 mg、 5 3 % ) を褐色油状物として得た。これは、実施例 2 4、工程 4 について概説した手順に従って、( 3 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メタノール ( 3 0 0 mg、 1 . 5 9 mmol ) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル

50

ル) ビニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ( 580 mg、1.91 mmol ) から調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.10 ( s, 1H ), 6.52 ( d, J = 16.0 Hz, 1H ), 6.14 ( dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H ), 4.61 ( d, J = 2.8 Hz, 2H ), 3.94 ( s, 3H ), 3.81 ( s, 1H ), 3.33 ( s, 2H ), 2.24 - 2.22 ( m, 1H ), 2.21 - 1.96 ( m, 5H ), 1.42 - 1.38 ( m, 2H ), 1.27 - 1.24 ( m, 2H ); LCMS (ESI) : m/z 331.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0695】

工程5 : N - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド



20

【0696】

表題化合物 ( 7.46 mg、6% ) を白色固体として得た。これは、実施例24、工程6について概説した手順に従って、( 3 - アミノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) メタノール ( 100 mg、0.30 mmol ) および塩化アクリロイル ( 33 mg、0.36 mmol ) から調製した。これを分取HPLC ( Boston Green ODS 150 \* 30 mm x 5 μm ; 水 ( 0.2% FA ) - ACN ; 60 / 90 ) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.28 ( s, 1H ), 7.99 ( s, 1H ), 6.53 ( d, J = 16.4 Hz, 1H ), 6.44 ( d, J = 16.4 Hz, 1H ), 6.31 - 6.22 ( m, 2H ), 5.81 ( d, J = 10.0 Hz, 1H ), 4.73 ( s, 2H ), 3.96 ( s, 3H ), 3.16 ( s, 1H ), 2.16 - 2.10 ( m, 1H ), 2.09 - 1.94 ( m, 5H ), 1.42 - 1.35 ( m, 2H ), 1.30 - 1.20 ( m, 2H ); LCMS (ESI) : m/z 385.1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

実施例26

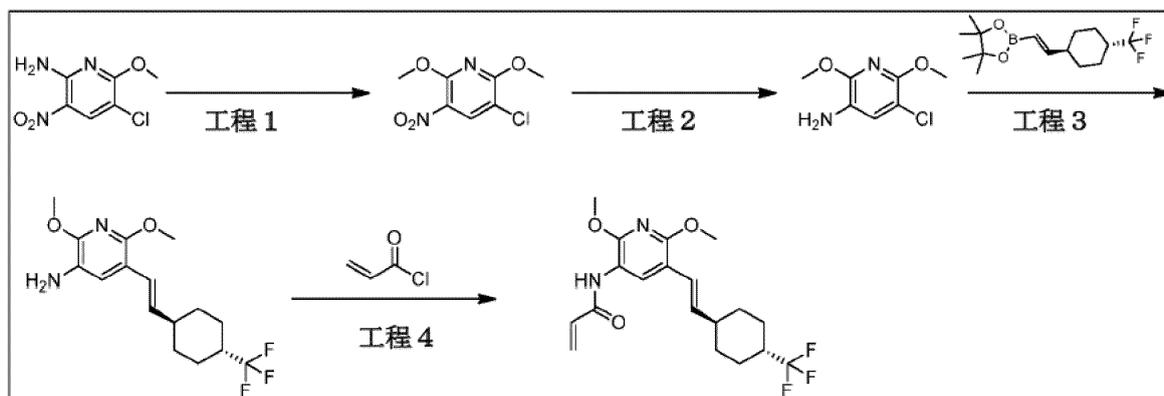
【0697】

N - ( 2, 6 - ジメトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( trans - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミドの調製

【0698】

全体的な反応スキームは以下の通りであった :

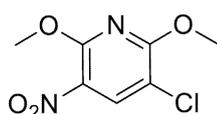
40



10

## 【0699】

工程 1 : 3 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 5 - ニトロピリジン



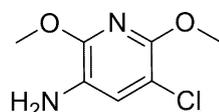
## 【0700】

5 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 1 . 0 g , 4 . 9 1 m m o l ) の 0 . 5 N H C l / M e O H ( 2 5 m L ) 中 の 溶 液 に 、 t - B u O N O ( 2 . 5 g , 2 4 . 5 6 m m o l ) を 0 で 添 加 し た 。 反 応 溶 液 を 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 溶 液 を 濃 縮 し た 。 次 い で 、 水 ( 1 0 0 m L ) を 残 渣 に 添 加 し た 。 1 M N a O H で p H を 9 に 調 整 し 、 E t O A c ( 1 0 0 m L x 2 ) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を ブ ラ イ ン ( 1 0 0 m L ) で 洗 浄 し 、 N a 2 S O 4 上 で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 シ リ カ ゲ ル 上 の カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( 石 油 エ ー テ ル 中 0 ~ 1 0 % E t O A c ) に よ っ て 精 製 し 、 黄 色 固 体 と し て 表 題 化 合 物 ( 4 0 0 m g , 3 7 % ) を 得 た 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 8 . 4 5 ( s , 1 H ) , 4 . 1 4 ( s , 3 H ) , 4 . 1 3 ( s , 3 H ) .

20

## 【0701】

工程 2 : 5 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - アミン



30

## 【0702】

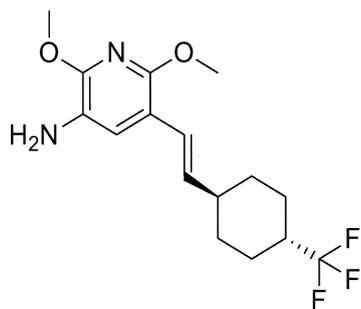
3 - クロロ - 2 , 6 - ジメトキシ - 5 - ニトロピリジン ( 4 0 0 m g , 1 . 8 3 m m o l ) お よ び N H 4 C l ( 9 8 0 m g , 1 8 . 3 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) お よ び 水 ( 2 0 m L ) 中 の 混 合 物 に 、 鉄 粉 ( 5 1 0 m g , 9 . 1 5 m m o l ) を 添 加 し た 。 混 合 物 を 7 0 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 溶 液 を フ ィ ル タ に かけ 、 E t O A c ( 3 0 m L x 3 ) で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を H 2 O ( 5 0 m L ) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を N a 2 S O 4 上 で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し 、 表 題 化 合 物 ( 3 0 0 m g , 8 7 % ) を 褐 色 油 状 物 と し て 得 た 。 L C M S ( E S I ) : m / z 1 8 8 . 9 ( M + H ) + .

40

## 【0703】

工程 3 : 2 , 6 - ジメトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) シ ク ロ ヘ キ シ ル ) ビ ニ ル ) ピ リ ジ ン - 3 - ア ミ ン

50



10

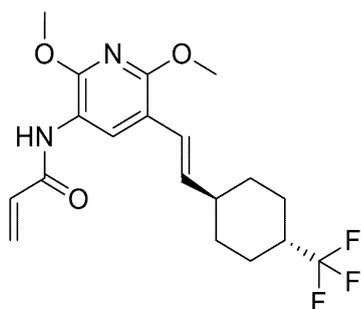
## 【0704】

表題化合物 (300 mg、57%) を黄色固体 I として得た。これは、実施例 24、工程 4 について概説した手順に従って、5-クロロ-2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-アミン (300 mg、1.59 mmol) および 4,4,5,5-テトラメチル-2-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)-1,3,2-ジオキサボロラン (580 mg、1.91 mmol) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.07 (s, 1H), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 1.94 (m, 5H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 331.1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0705】

工程 4: N-(2,6-ジメトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド



30

## 【0706】

表題化合物 (84.64 mg、47%) を白色固体として得た。これは、実施例 24、工程 6 について概説した手順に従って、2,6-ジメトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン-3-アミン (150 mg、0.45 mmol) および塩化アクリロイル (49 mg、0.54 mmol) から調製した。これを分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 300 mm x 5 μm; 水 (0.2% FA) - ACN; 70 / 100) で精製し、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 385.1 (M+H)<sup>+</sup>.

40

実施例 27

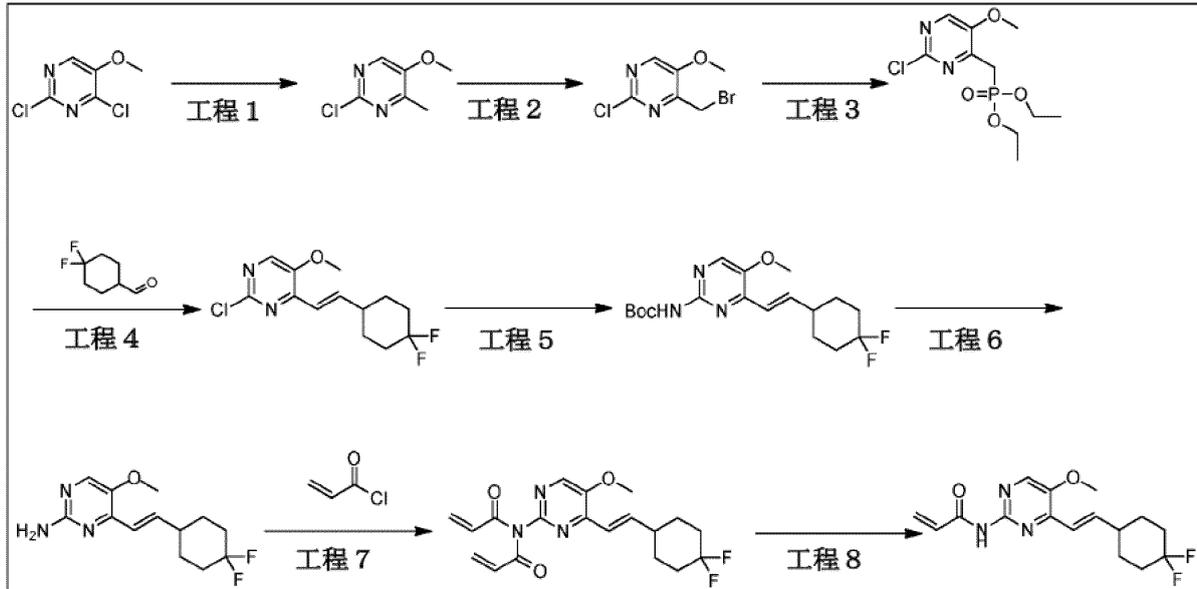
## 【0707】

50

(E)-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリミジン-2-イル)アクリルアミドの調製

【0708】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

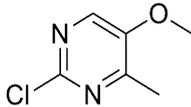


10

20

【0709】

工程 1：2-クロロ-5-メトキシ-4-メチルピリミジン



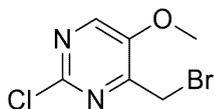
【0710】

化合物 2, 4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン (5.0 g、27.9 mmol) および  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (1.0 g、2.8 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液に、0 でメチルマグネシウムブロミド (18.6 mL、55.9 mmol、2-メチルテトラヒドロフラン中 3.0 mol/L) を滴加した。反応混合物を 0 で 4 時間攪拌した。混合物を水 (300 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 10% EtOAc) によって精製し、白色固体として表題化合物 (2.9 g、66%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.07 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

30

【0711】

工程 2：4-(プロモメチル)-2-クロロ-5-メトキシピリミジン



40

【0712】

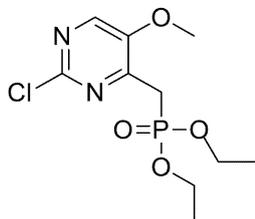
AIBN (100 mg、0.63 mmol)、NBS (3.1 g、17.6 mmol) および 2-クロロ-5-メトキシ-4-メチルピリミジン (2.0 g、12.6 mmol) の  $\text{CCl}_4$  (60 mL) 中の混合物を  $\text{N}_2$  下、80 で 16 時間攪拌した。水 (30

50

mL)を溶液に添加し、混合物をEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~20% EtOAc)によって精製し、表題化合物(2.7g、純度50%、残留出発物質)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.26(s, 1H), 4.46(s, 2H), 4.02(s, 3H)。

## 【0713】

工程3: ジエチル((2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)ホスホネート



10

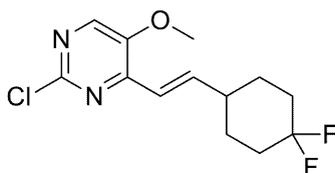
## 【0714】

4-(プロモメチル)-2-クロロ-5-メトキシ-ピリミジン(2.6g、5.5mmol)およびトリエチルホスファイト(1.0mL、17.2mmol)の混合物を130で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~30% EtOAc)によって精製し、表題化合物(1.5g、93%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.17(s, 1H), 4.17-4.12(m, 4H), 3.46(d, J=26.8Hz, 2H), 2.77(s, 3H), 1.34-1.31(m, 6H)。

20

## 【0715】

工程4: (E)-2-クロロ-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリミジン



30

## 【0716】

ジエチル((2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)ホスホネート(1.2g、4.07mmol)のトルエン(20mL)中溶液に、0でナトリウムtert-ペントキシド(600mg、5.45mmol)を添加した。0で20分間攪拌した後、4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド(中間体B、1.2g、8.14mmol)のTHF(20mL)中溶液を滴加し、反応混合物を0で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)に注ぎ入れ、EtOAc(100mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~20% EtOAc)によって精製し、表題化合物(700mg、60%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14(d, J=2.0Hz, 1H), 7.22(dd, J=15.6, 6.8Hz, 1H), 6.74(d, J=15.6Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.36-3.34(m, 1H), 2.17-2.15(m, 2H), 1.94-1.90(m, 2H), 1.86-1.73(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H)。

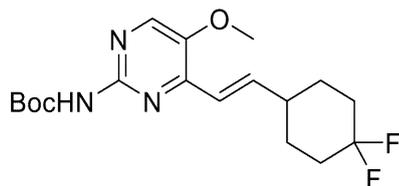
40

## 【0717】

工程5: (E)-tert-ブチル(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル

50

) ビニル) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) カルバメート



【0718】

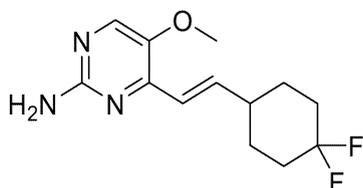
(E) - 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリミジン ( 200 mg、0.69 mmol )、tert - ブチルカルバメート ( 243 mg、2.08 mmol )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 287 mg、2.08 mmol )、Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 16 mg、0.07 mmol ) およびキサントホス ( 80 mg、0.14 mmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 20 mL ) 中の混合物を 120 で 16 時間攪拌した。反応溶液を水 ( 50 mL ) に注ぎ入れ、EtOAc ( 50 mL × 2 ) で抽出した。有機層をブライン ( 50 mL × 2 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC ( 石油エーテル中 30 % EtOAc ) によって精製し、表題化合物 ( 50 mg、16 % ) を無色油状物として得た。LCMS ( ESI ) : m/z 370.1 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

【0719】

工程 6 : ( E ) - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - アミン

20



【0720】

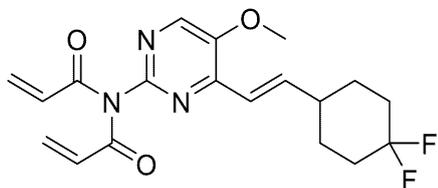
(E) - tert - ブチル ( 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - イル ) カルバメート ( 50 mg、0.17 mmol ) の DCM ( 3 mL ) 中の混合物に、TFA ( 1 mL ) を 0 で添加した。溶液を 0 で 3 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、粗製表題化合物 ( 40 mg、86 % ) を褐色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.97 ( s, 1H ), 7.04 - 7.00 ( m, 1H ), 6.71 ( d, J = 15.6 Hz, 1H ), 4.70 ( s, 2H ), 3.83 ( s, 3H ), 2.40 - 2.35 ( m, 1H ), 2.22 - 2.15 ( m, 2H ), 1.95 - 1.92 ( m, 2H ), 1.90 - 1.56 ( m, 4H ) ; LCMS ( ESI ) : m/z 270.1 ( M + H )<sup>+</sup>.

30

【0721】

工程 7 : ( E ) - N - アクリロイル - N - ( 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - イル ) アクリルアミド

40



【0722】

50

(E)-4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリミジン-2-アミン(30 mg、0.11 mmol)およびTEA(0.05 mL、0.33 mmol)をDCM(7.5 mL)中の混合物に、塩化アクリロイル(31 mg、0.33 mmol)を0 で添加した。反応溶液を2時間攪拌した。反応溶液を水(30 mL)に注ぎ入れ、DCM(30 mL × 2)で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、粗製表題化合物(20 mg、48%)を褐色固体として次工程のために直接得た。LCMS(ESI): m/z 378.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0723】

工程8: (E)-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリミジン-2-イル)アクリルアミド

10



## 【0724】

(E)-N-アクリロイル-N-(4-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-5-メトキシピリミジン-2-イル)アクリルアミド(20 mg、0.05 mmol)のTHF(2 mL)中の混合物に、水酸化ナトリウム(2.0 M、3.0 mL、6.0 mmol)の溶液を0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(10 mL × 2)で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。これを分取HPLC(Boston Green ODS 150 × 30 mm × 5 μm、水(0.2% FA)-ACN、40/70)によって精製し、表題化合物(2.11 mg、12%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.20(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.79-6.70(m, 2H), 6.50(d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.86-5.82(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.40-2.35(m, 1H), 2.22-2.15(m, 2H), 1.95-1.92(m, 2H), 1.90-1.56(m, 4H); LCMS(ESI): m/z 324.1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

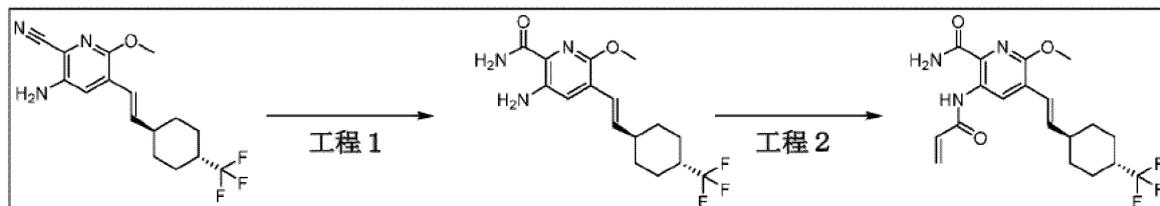
## 実施例28

## 【0725】

3-アクリルアミド-6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)の調製

## 【0726】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

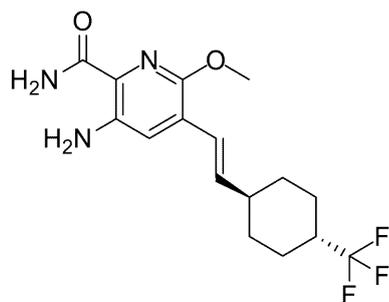


40

## 【0727】

工程1: 3-アミノ-6-メトキシ-5-((E)-2-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピコリンアミド

50



10

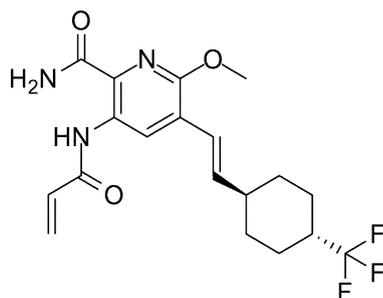
## 【0728】

3 - アミノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル ( 100 mg、0.31 mmol ) の MeOH ( 10 mL ) および DMSO ( 1 mL ) 中の溶液に、NaOH ( 139 mg、1.23 mmol )、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 0.15 mL、0.15 mmol ) を添加した。混合物を 60 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を EtOAc ( 50 mL × 2 ) で抽出し、有機層を合わせた。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、表題化合物 ( 90 mg、85 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.60 ( s, 1 H ), 7.07 ( s, 1 H ), 6.50 ( d, J = 16.0 Hz, 1 H ), 6.26 ( dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1 H ), 5.57 ( s, 2 H ), 5.31 ( s, 1 H ), 3.90 ( s, 3 H ), 2.23 - 2.10 ( m, 1 H ), 2.03 - 1.92 ( m, 5 H ), 1.47 - 1.35 ( m, 2 H ), 1.25 - 1.14 ( m, 2 H ).

20

## 【0729】

工程 2 : 3 - アクリルアミド - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリンアミド



30

## 【0730】

3 - アミノ - 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリンアミド ( 90 mg、0.26 mmol )、TEA ( 0.07 mL、0.52 mmol ) の DCM ( 6 mL ) 中の混合物に、塩化アクリロイル ( 0.02 mL、0.26 mmol ) を - 78 で添加した。混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 20 mL ) でクエンチした。得られた溶液を DCM ( 30 mL × 2 ) で抽出し、有機層を合わせた。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC ( Boston Green ODS 150 \* 30 mm × 5 μm ; 水 ( 0.2 % FA ) - ACN ; 70 / 100 ) で精製し、表題化合物 ( 30.0 mg、29 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 12.20 ( s, 1 H ), 9.07 ( s, 1 H ), 8.26 ( s, 1 H ), 8.01 ( s, 1 H ), 6.53 ( d, J = 16.4 Hz, 1 H ), 6.42 - 6.31 ( m, 2 H ), 6.25 ( d, J = 16.8 Hz, 1 H ), 5.84 ( dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1 H ), 3.97 ( s, 3 H ), 2.31 - 2.14 ( m, 2 H ), 1.98 - 1.82 ( m, 4 H ), 1.42 - 1.19 ( m, 4 H ). LCMS ( ESI ) : m / z 398

40

50

. 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

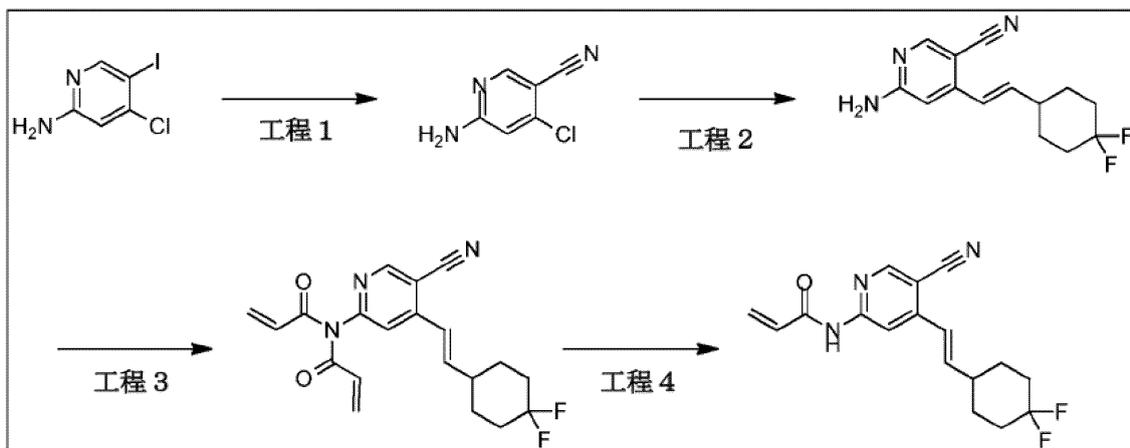
実施例 29

【0731】

( E ) - N - ( 5 - シアノ - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 2 - イル ) アクリルアミドの調製

【0732】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

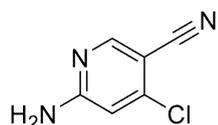


10

20

【0733】

工程 1 : 6 - アミノ - 4 - クロロニコチノニトリル



【0734】

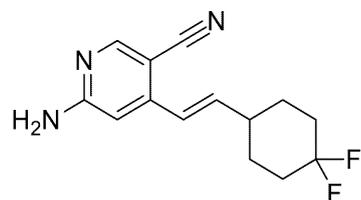
4 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 2 - アミン ( 500 mg、1.96 mmol ) の NMP ( 5 mL ) 中の溶液に、Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 127 mg、1.08 mmol ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 341 mg、0.29 mmol ) を添加した。混合物を、N<sub>2</sub> 下、130 で 5 時間 攪拌 した。混合物を水 ( 100 mL ) で希釈し、得られた混合物を EtOAc ( 20 mL × 3 ) で抽出した。有機層をブライン ( 50 mL × 2 )、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 50 % 酢酸エチル ) によって精製し、表題化合物 ( 240 mg、80 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.39 ( s, 1 H ), 7.38 ( s, 2 H ), 6.61 ( s, 1 H ) .

30

【0735】

工程 2 : ( E ) - 6 - アミノ - 4 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) ニコチノニトリル

40



【0736】

( E ) - 2 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 4 , 4 , 5 , 5

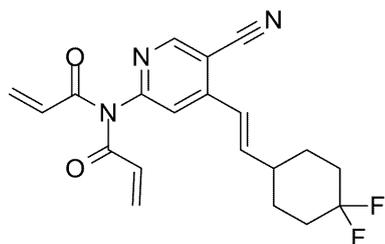
50

- テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (156 mg、0.57 mmol)、Xphos (25 mg、0.05 mmol)、 $K_3PO_4$  (332 mg、1.56 mmol)、 $Pd(OAc)_2$  (12 mg、0.05 mmol) および 6 - アミノ - 4 - クロロニコチノニトリル (80 mg、0.52 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (6 mL) および水 (1.2 mL) 中の混合物を 100 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し (40 mL x 2)、有機層を合わせた。有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM 中 10% MeOH) によって精製し、表題化合物 (60 mg、44%) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.33 (s, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 2H), 6.46 (dd,  $J = 16.0, 7.2$  Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.36 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H).

10

## 【0737】

工程 3: (E) - N - アクリロイル - N - (5 - シアノ - 4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド



20

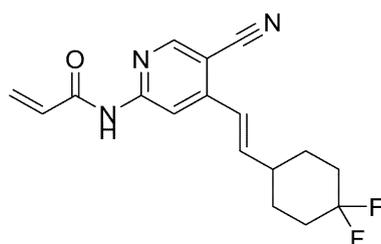
## 【0738】

(E) - 6 - アミノ - 4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) ニコチノニトリル (45 mg、0.17 mmol)、DIPEA (0.06 mL、0.34 mmol) の DCM (4 mL) 中の混合物に、-78 で塩化アクリロイル (0.01 mL、0.17 mmol) を添加した。混合物を -78 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈した。得られた溶液を DCM (20 mL x 2) で抽出し、有機層を合わせた。有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン中 10% メタノール) によって精製し、表題化合物 (50 mg、79%) を白色固体として得た。LCMS (ESI):  $m/z$  372.1 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 【0739】

工程 4: (E) - N - (5 - シアノ - 4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド



40

## 【0740】

(E) - N - アクリロイル - N - (5 - シアノ - 4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド (50 mg、0.13 mmol) の THF (4 mL) 中の混合物に、水酸化ナトリウム溶液 (2.0 M、2.0 mL、6.0 mmol) を添加し、0 で 30 分間攪拌した。反応物を 0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL x 2) で抽出した。有

50

機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC (Boston Green ODS 150\*30mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 水(0.2%FA) - ACN; 60/90)で精製し、表題化合物(15.5mg、36%)を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 16.8, 10.4$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H). LCMS (ESI):  $m/z$  318.1 (M+H) $^+$ .

### 実施例 30

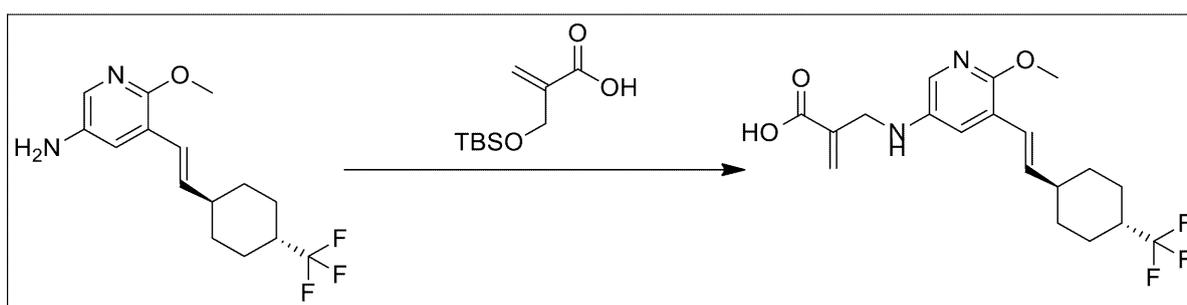
10

#### 【0741】

2 - ((6 - メトキシ - 5 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン - 3 - イル)アミノ)メチル)アクリル酸の調製

#### 【0742】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:



20

#### 【0743】

DIPEA (0.42 mL, 2.5 mmol)、6 - メトキシ - 5 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン - 3 - アミン (中間体D、500 mg、1.66 mmol) および 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アクリル酸 (1.0 g、4.5 mmol) のDCM (20 mL) 中の溶液に、HATU (696 mg、1.83 mmol) を室温で添加した。反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (Boston Green ODS 150\*30 mm\*5 $\mu\text{m}$ 、水(0.2%FA) - ACN、52%~82%)によって精製し、30 mgの粗製生成物を得た。粗製生成物を分取TLC (DCM中10%MeOH)によってさらに精製し、表題化合物(9.6 mg、2%)を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.35 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 16.0, 6.8$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 4H). LCMS (ESI):  $m/z$  385.2 (M+H) $^+$ .

30

40

### 実施例 31

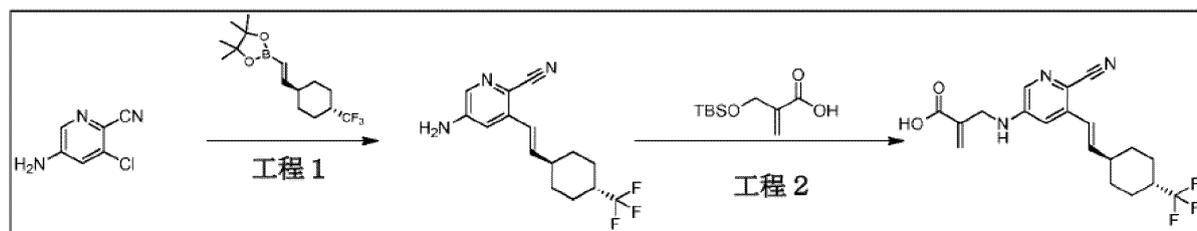
#### 【0744】

2 - ((6 - シアノ - 5 - ((E) - 2 - (trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ビニル)ピリジン - 3 - イル)アミノ)メチル)アクリル酸の調製

#### 【0745】

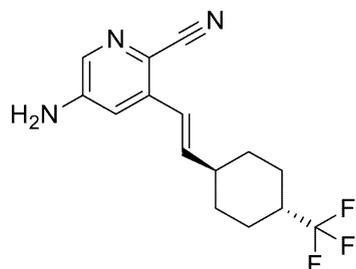
全体的な反応スキームは以下の通りであった:

50



## 【0746】

工程 1 : 5 - アミノ - 3 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル 10



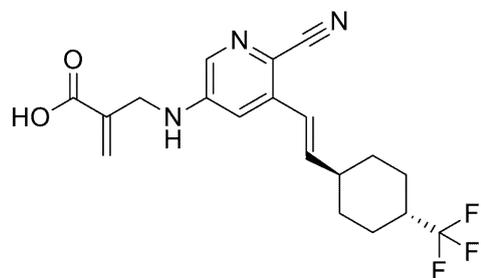
20

## 【0747】

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ( 396 mg、1.3 mmol )、 $K_3PO_4$  ( 829 mg、3.91 mmol )、Xphos Pd G<sub>3</sub> ( 55 mg、0.07 mmol )、Xphos ( 31 mg、0.07 mmol )、5 - アミノ - 3 - クロロピコリノニトリル ( 200 mg、1.3 mmol ) および 1, 4 - ジオキサン ( 6 mL ) および 水 ( 1 mL ) 中の混合物を 100 で 3 時間 攪拌 した。混合物を EtOAc ( 50 mL ) で 希釈 し、水 ( 30 mL ) で 洗浄 した。有機層を  $Na_2SO_4$  上で 乾燥 させ、濃縮 した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 30 % EtOAc ) によって 精製 し、黄色固体として表題化合物 ( 350 mg、91 % ) を得た。LCMS (ESI) :  $m/z$  296.1 (M+H)<sup>+</sup>. 30

## 【0748】

ステップ 2 : 2 - ( ( ( 6 - シアノ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アミノ ) メチル ) アクリル酸



40

## 【0749】

DMAP ( 8 mg、0.07 mmol )、5 - アミノ - 3 - ( ( E ) - 2 - ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) ビニル ) ピコリノニトリル ( 200 mg、0.68 mmol )、2 - ( ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) アクリル酸 ( 439 mg、2.03 mmol ) および  $T_3P$  ( 1.29 g、2.03 mmol、酢酸エチル中 50 % ) の酢酸エチル ( 3 mL ) 中の混合物を 80 で 16 時間 攪 50

拌した。混合物を水(100 mL)でクエンチし、EtOAc(100 mL × 2)で抽出した。有機層を水(100 mL × 3)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~15% EtOAc)によって精製し、100 mgの粗製生成物を得た。粗製生成物を分取HPLC(3-Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm、水(0.2% FA) - ACN、60%~90%)によってさらに精製し、表題化合物(27.5 mg、11%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.29(dd, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 4.73(s, 1H), 4.14(s, 2H), 2.28-2.18(m, 1H), 2.10-1.97(m, 5H), 1.51-1.34(m, 2H), 1.32-1.14(m, 2H). LCM S(ESI): m/z 380.2 (M+H)<sup>+</sup>.

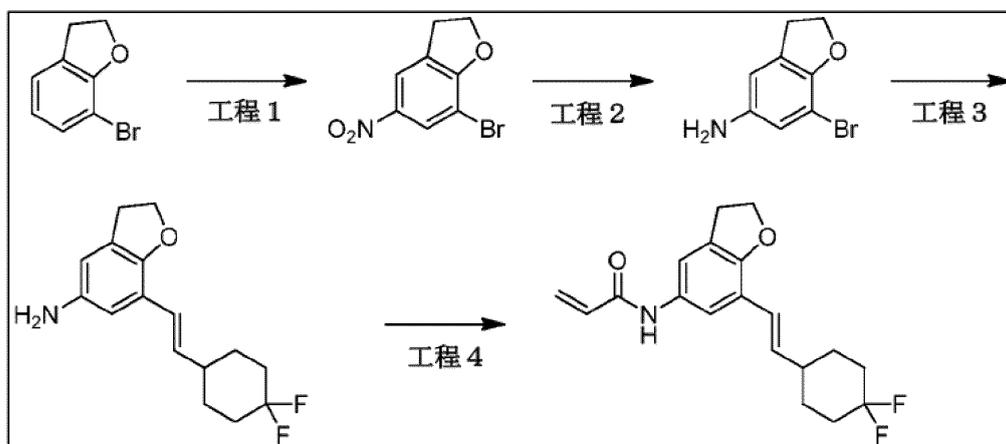
### 実施例 3 2

#### 【0750】

(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミドの調製

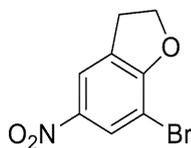
#### 【0751】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:



#### 【0752】

工程 1: 7-ブロモ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン



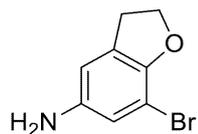
#### 【0753】

7-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(2.0 g、10.05 mmol)のTFA(20 mL)中の氷冷溶液に、硝酸(2.0 mL、44.44 mmol)を0℃で滴加した。30分後、氷浴を取り除き、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。有機層を水(100 mL × 3)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~15%酢酸エチル)によって精製し、黄色固体として表題化合物(2.0 g、82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.29(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04(d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.85(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.43(t, J =

8.8 Hz, 2H).

【0754】

工程2：7-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン



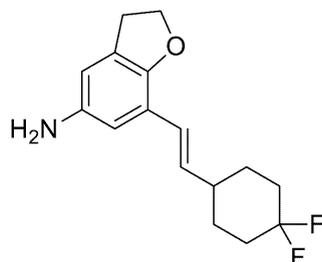
【0755】

7-ブロモ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.0 g、4.1 mmol)のエタノール(10 mL)および水(2 mL)中溶液に、鉄粉(2.3 g、40.98 mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(2.2 g、40.98 mmol)を添加した。混合物を80で2時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、エタノール(10 mL)で洗浄し、濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、ブライン(20 mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~35%酢酸エチル)によって精製し、黄色固体として表題化合物(770 mg、88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.49 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

10

【0756】

工程3：(E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン



20

30

【0757】

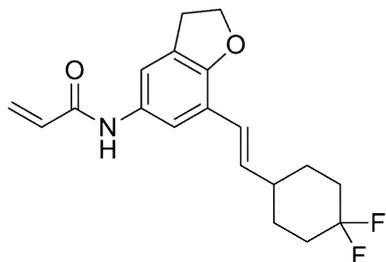
7-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(200 mg、0.93 mmol)、(E)-2-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(305 mg、1.12 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(68 mg、0.09 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(387 mg、2.8 mmol)の1,4-ジオキサン(5 mL)および水(1 mL)中の混合物をN<sub>2</sub>下、100で3時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~30%酢酸エチル)によって精製し、黄色固体として表題化合物(200 mg、77%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.38 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H).

40

【0758】

工程4：(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド

50



## 【0759】

10

(E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(150 mg、0.54 mmol)およびDIPEA(0.19 mL、1.07 mmol)のDCM(3 mL)中の混合物に、塩化アクリロイル(0.04 mL、0.48 mmol)を0 で添加した。反応物を0 で15分間攪拌した。反応物を水(20 mL)でクエンチした。混合物をDCM(30 mL×2)で抽出し、水(10 mL×3)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC(水(0.2%FA)-ACN、55%~85%)によって精製し、表題化合物(127.55 mg、71%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.96(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.40(s, 1H), 6.43-6.18(m, 4H), 5.69(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.54(t, J=8.8 Hz, 2H), 3.15(t, J=8.8 Hz, 2H), 2.35-2.27(m, 1H), 2.09-1.97(m, 2H), 1.96-1.79(m, 4H), 1.46-1.34(m, 2H); LCMS(ESI): m/z 334.1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 実施例33

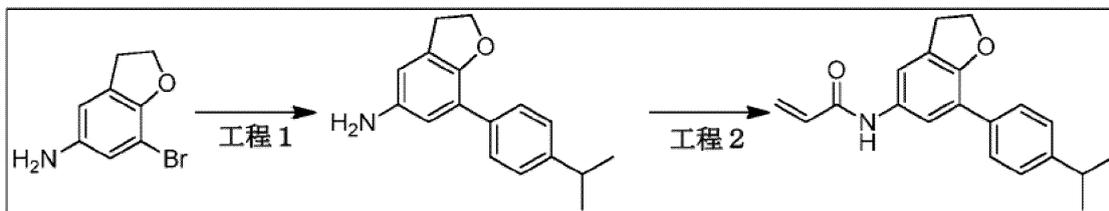
## 【0760】

N-(7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミドの調製

## 【0761】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

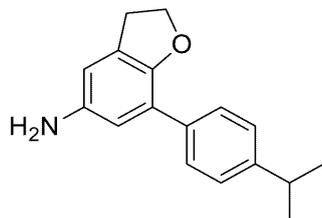
30



## 【0762】

工程1: 7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン

40



## 【0763】

7-プロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(200 mg、0.93 mmol)

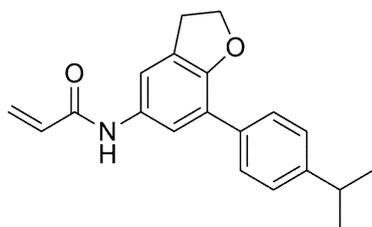
50

o 1)、(4-イソプロピルフェニル)ボロン酸(184 mg、1.12 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(68 mg、0.09 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(387 mg、2.8 mmol)の1,4-ジオキサン(5 mL)および水(1 mL)中の混合物をN<sub>2</sub>下、100 で3時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~30%酢酸エチル)によって精製し、黄色固体として表題化合物(180 mg、76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.50(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.60(s, 2H), 4.40(t, J=8.8 Hz, 2H), 3.08(t, J=8.8 Hz, 2H), 2.95-2.85(m, 1H), 1.22(d, J=6.8 Hz, 6H)。

10

## 【0764】

工程2: N-(7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド



20

## 【0765】

7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(180 mg、0.71 mmol)およびDIPEA(0.25 mL、1.42 mmol)のDCM(3 mL)中の混合物に、塩化アクリロイル(0.05 mL、0.64 mmol)を0 で添加した。反応物を0 で15分間撹拌した。反応物を水(20 mL)でクエンチした。混合物をDCM(30 mL x 2)で抽出し、水(20 mL x 3)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC(水(0.2%FA)-ACN、60%~90%)によって精製し、表題化合物(93.51 mg、42%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.01(s, 1H), 7.54-7.51(m, 4H), 7.27(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.42(dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.23(dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.71(d, J=10.0 Hz, 1H), 4.51(t, J=8.8 Hz, 2H), 3.19(t, J=8.8 Hz, 2H), 2.92-2.82(m, 1H), 1.19(d, J=6.8 Hz, 6H); LCMS(ESI): m/z 308.1(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 実施例34

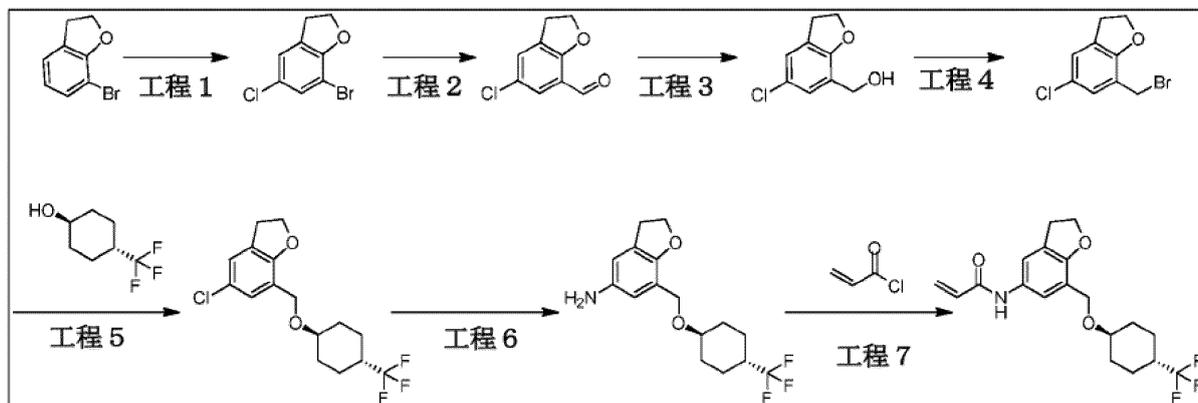
## 【0766】

N-(7-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミドの調製

40

## 【0767】

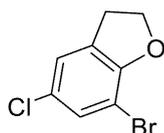
全体的な反応スキームは以下の通りであった:



10

## 【0768】

工程 1 : 7 - プロモ - 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン



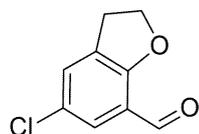
## 【0769】

7 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 6 . 0 g , 30 . 14 mmol ) および NCS ( 4 . 0 g , 30 . 14 mmol ) の MeCN ( 60 mL ) 中の混合物を 80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル中 0 ~ 5 % EtOAc ) によって精製し、黄色油状物として表題化合物 ( 6 . 5 g , 92 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) : 7 . 25 ( s , 1 H ) , 7 . 17 ( s , 1 H ) , 4 . 64 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 31 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) .

20

## 【0770】

工程 2 : 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルバルデヒド



30

## 【0771】

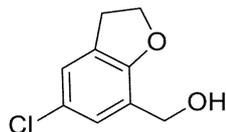
7 - プロモ - 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 3 . 0 g , 12 . 85 mmol ) の無水 THF ( 40 mL ) 中の攪拌溶液に、n-BuLi ( 6 . 17 mL , 15 . 42 mmol , ヘキサン中 2 . 5 M 溶液 ) を - 78 で 10 分間にわたって滴加し、同じ温度で 1 時間攪拌した。この反応混合物に、DMF ( 2 . 97 mL , 38 . 55 mmol ) を - 78 で滴加した。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液 ( 20 mL ) を加えて反応混合物をクエンチし、酢酸エチル ( 50 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル中 0 ~ 15 % 酢酸エチル ) によって精製し、黄色固体として表題化合物 ( 1 . 5 g , 64 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 14 ( s , 1 H ) , 7 . 56 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 36 ( d , b = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 4 . 77 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 26 ( t , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) .

40

## 【0772】

工程 3 : ( 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) メタノール

50



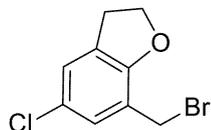
## 【0773】

5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルバルデヒド ( 1 . 5 g 、 8 . 2 1 m m o l ) の Me O H ( 4 0 m L ) 中の攪拌溶液に、Na B H <sub>4</sub> ( 1 . 5 6 g 、 4 1 . 0 7 m m o l ) を室温で添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNH<sub>4</sub>Cl 溶液 ( 5 0 m L ) でクエンチした。次いで、水 ( 5 0 m L ) を添加し、水層をEtOAc ( 1 0 0 m L × 2 ) で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 0 % EtOAc ) によって精製し、黄色固体として表題化合物 ( 1 . 4 g 、 9 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 0 ( s , 1 H ) , 4 . 6 5 - 4 . 6 0 ( m , 4 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 0 7 ( t , J = 5 . 6 H z , 1 H ) .

10

## 【0774】

工程 4 : 7 - ( ブロモメチル ) - 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン



20

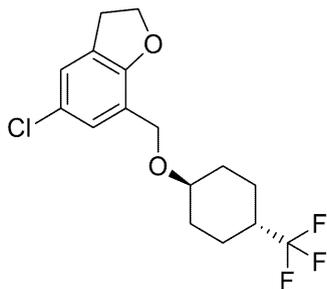
## 【0775】

( 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) メタノール ( 7 0 0 m g 、 3 . 7 9 m m o l ) の D C M ( 7 m L ) 中の混合物に、0 で P B r <sub>3</sub> ( 0 . 1 4 m L 、 1 . 5 2 m m o l ) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物をNaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 5 m L ) でクエンチした。混合物をDCM ( 1 0 0 m L × 2 ) で抽出し、水 ( 3 0 m L × 3 ) で洗浄した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 1 0 % EtOAc ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 7 2 0 m g 、 7 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 1 1 ( s , 1 H ) , 4 . 6 7 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 4 . 4 2 ( s , 2 H ) , 3 . 2 2 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) .

30

## 【0776】

工程 5 : 5 - クロロ - 7 - ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン



40

## 【0777】

t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキサノール ( 3 2 6 m g 、 1 . 9 4 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中溶液に、0 で Na H ( 鋳油中 6 0 % 、 7 8 m g 、 3 . 2 3 m m o l ) を添加した。混合物を0 で30分間攪拌した。次いで、7 - ( ブロモメ

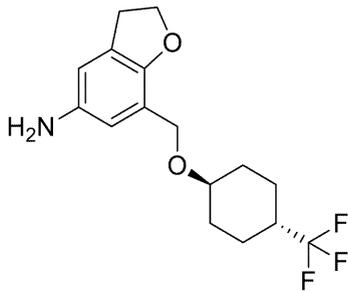
50

チル) - 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 4 0 0 m g 、 1 . 6 2 m m o l ) を添加し、混合物を 6 0 で 3 0 分間攪拌した。混合物を水 ( 1 0 m L ) でクエンチし、E t O A c ( 1 0 0 m L × 2 ) で希釈し、水 ( 1 0 0 m L × 2 ) で洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 5 % 酢酸エチル ) によって精製し、表題化合物 ( 4 5 0 m g 、 8 3 % ) を無色液体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 1 5 ( s , 1 H ) , 7 . 0 8 ( s , 1 H ) , 4 . 6 0 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 4 . 4 9 ( s , 2 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 2 9 ( m , 1 H ) , 3 . 2 0 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 1 7 ( m , 2 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 7 ( m , 3 H ) , 1 . 4 2 - 1 . 2 9 ( m , 4 H ) .

10

## 【 0 7 7 8 】

工程 6 : 7 - ( ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン



20

## 【 0 7 7 9 】

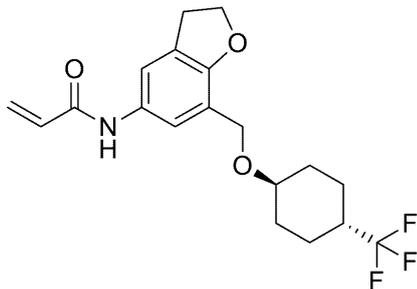
5 - クロロ - 7 - ( ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 4 5 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) 、 C u I ( 2 6 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) 、 N H <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O ( 0 . 4 9 m L 、 4 . 0 3 m m o l ) 、 N <sup>1</sup> , N <sup>2</sup> - ビス ( 5 - メチル - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - イル ) オキサラミド ( 5 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) および K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 8 5 6 m g 、 4 . 0 3 m m o l ) の D M S O ( 5 m L ) 中溶液を 1 2 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c ( 1 0 0 m L ) で希釈し、ブライン ( 1 0 0 m L × 2 ) で洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 5 0 % E t O A c ) によって精製し、表題化合物 ( 1 7 0 m g 、 4 0 % ) を褐色油状物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 5 5 ( s , 1 H ) , 6 . 5 5 ( s , 1 H ) , 4 . 5 4 - 4 . 4 7 ( m , 4 H ) , 3 . 4 8 - 3 . 2 8 ( m , 3 H ) , 3 . 1 3 ( t , J = 8 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 2 5 - 2 . 1 5 ( m , 2 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 5 ( m , 3 H ) , 1 . 4 3 - 1 . 2 8 ( m , 4 H ) ; L C M S ( E S I ) : m / z 3 1 6 . 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

30

## 【 0 7 8 0 】

工程 7 : N - ( 7 - ( ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アクリルアミド

40



## 【 0 7 8 1 】

50

7 - ( ( ( *trans* - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン (170 mg、0.54 mmol)、DIPEA (70 mg、0.54 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液を 0 で 15 分間攪拌した。次いで、これに塩化アクリロイル (59 mg、0.65 mmol) を添加し、混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を HPLC (3 Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm、水 (0.2% FA) - ACN、60 ~ 90%) によって精製し、表題化合物 (99.85 mg、50%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 4H); LCMS (ESI) : m/z 370.1 (M + H)<sup>+</sup>.

10

### 実施例 35

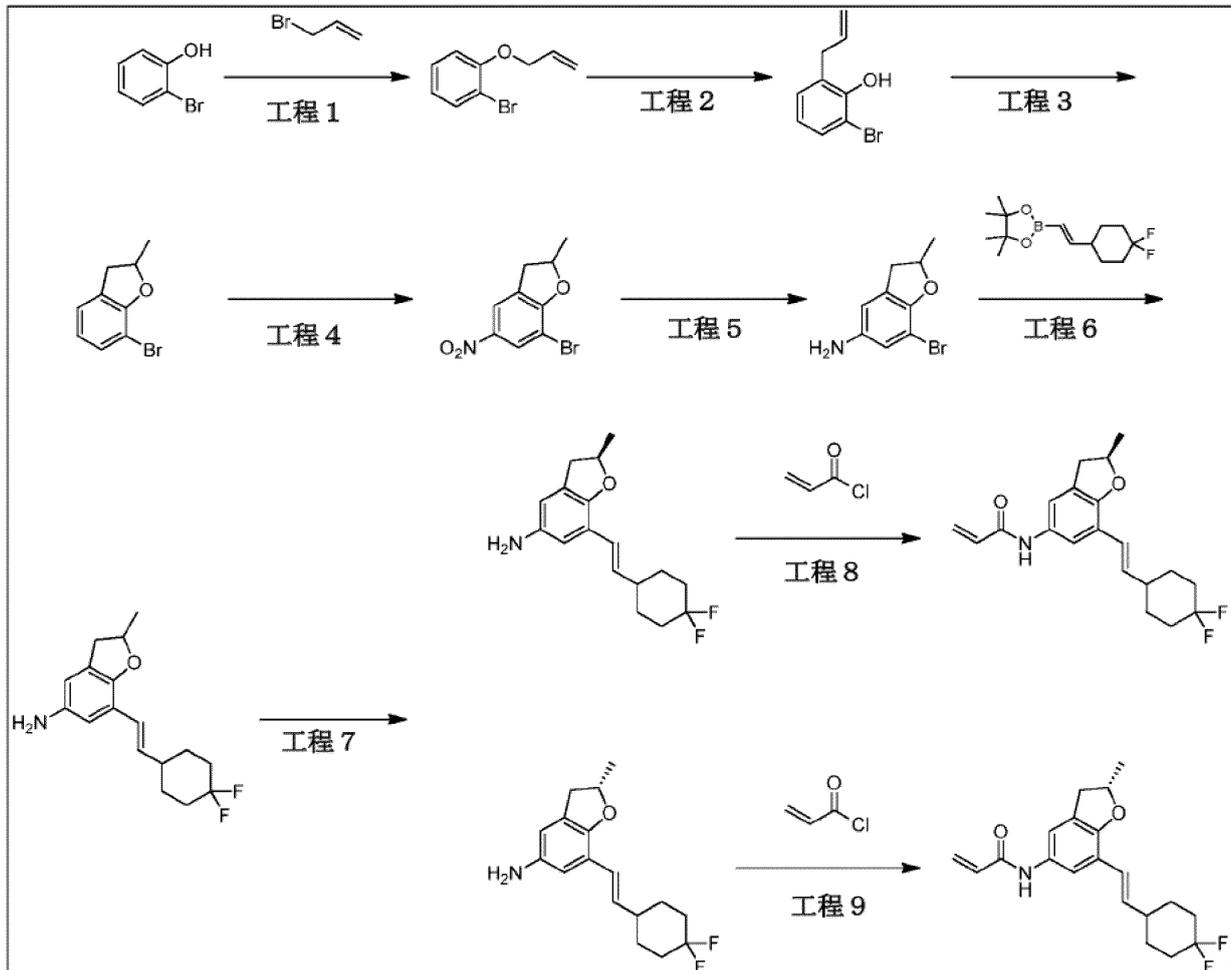
#### 【0782】

(R, E) - N - (7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)アクリルアミドおよび (S, E) - N - (7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)アクリルアミドの調製

20

#### 【0783】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：



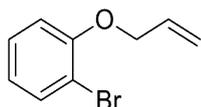
30

40

50

## 【0784】

工程1：1-(アリルオキシ)-2-ブロモベンゼン



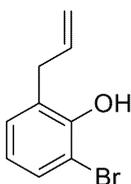
## 【0785】

2-ブロモフェノール(25.0g、144.5mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(94.0g、289mmol)のアセトニトリル(250mL)中の混合物に、3-プロモプロパ-1-エン(21.0g、173.4mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を水(500mL)でクエンチし、EtOAc(1.0L)で希釈し、水(500mL×2)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で蒸発させ、表題化合物(30.0g、97%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.60-7.48(m, 1H), 7.29-7.19(m, 1H), 6.95-6.78(m, 2H), 6.13-6.01(m, 1H), 5.56-5.44(m, 1H), 5.36-5.25(m, 1H), 4.66-4.57(m, 2H).

10

## 【0786】

工程2：2-アリル-6-ブロモフェノール



20

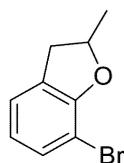
## 【0787】

1-(アリルオキシ)-2-ブロモベンゼン(10.0g、46.93mmol)のヘキサン(100mL)中の混合物に、ジエチルアルミニウムクロリド(46.93mL、46.93mmol、ヘキサン中1.0M溶液)を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(300mL)で希釈し、水(150mL×2)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル100%)によって精製し、表題化合物(7.0g、70%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz, 1H), 6.77(t, J=7.6Hz, 1H), 6.08-5.93(m, 1H), 5.60(s, 1H), 5.14-5.11(m, 1H), 5.10-5.07(m, 1H), 3.45(d, J=6.4Hz, 2H).

30

## 【0788】

工程3：7-プロモ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン



40

## 【0789】

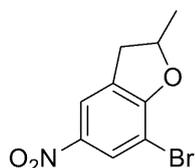
2-アリル-6-ブロモフェノール(5.0g、23.47mmol)およびAl(OTf)<sub>3</sub>(556mg、1.17mmol)のCH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>(80mL)中の溶液を100で3時間攪拌した。混合物を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。有機層を水(100mL×3)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥さ

50

せ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル100%）によって精製し、表題化合物（2.0g、40%）を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 7.26（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 6.71（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 5.10 - 4.95（m, 1H）, 3.41（dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 1H）, 2.92（dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H）, 1.52（d, J = 6.0 Hz, 3H）。

## 【0790】

工程4：7-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン



10

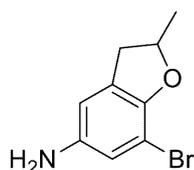
## 【0791】

7-ブロモ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン（1.0g、4.69mmol）のTFA（10mL）中の氷冷溶液に、硝酸（0.65mL、9.39mmol）を0で滴加した。30分後、氷浴を取り除き、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水（100mL）でクエンチし、EtOAc（100mL×3）で抽出した。有機層を水（100mL×3）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0~15% EtOAc）によって精製し、黄色固体として表題化合物（1.0g、83%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 8.29（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 8.01（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 5.28 - 5.15（m, 1H）, 3.52（dd, J = 16.0, 9.2 Hz, 1H）, 3.01（dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1H）, 1.58（d, J = 5.6 Hz, 3H）。

20

## 【0792】

工程5：7-ブロモ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン



30

## 【0793】

7-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン（1.0g、3.87mmol）のエタノール（5mL）および水（5mL）中の溶液に、鉄（2.2g、38.75mmol）およびNH<sub>4</sub>Cl（2.1g、38.75mmol）を添加した。混合物を80で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、エタノール（10mL）で洗浄し、濃縮した。残渣を酢酸エチル（50mL）に溶解し、ブライン（30mL×3）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけて濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0~35%酢酸エチル）によって精製し、黄色液体として表題化合物（850mg、96%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 6.64（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 6.49（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 5.01 - 4.87（m, 1H）, 3.49（s, 2H）, 3.33（dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H）, 2.83（dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H）, 1.49（d, J = 6.0 Hz, 3H）。

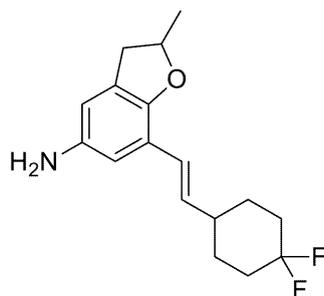
40

## 【0794】

工程6：(E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2-メ

50

## チル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン



10

## 【0795】

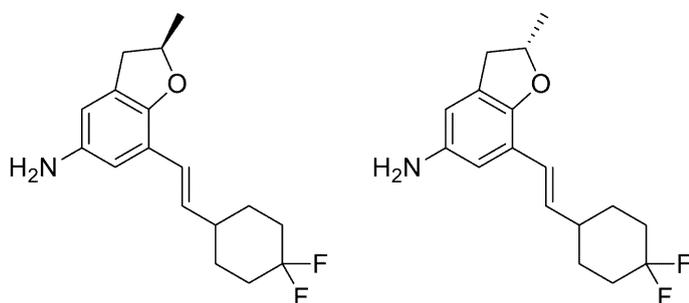
7 - プロモ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン ( 4 0 0 m g 、 1 . 7 5 m m o l ) 、 ( E ) - 2 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 5 7 3 m g 、 2 . 1 m m o l ) 、 Pd ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 1 2 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 7 2 7 m g 、 5 . 2 6 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 m L ) および水 ( 2 m L ) 中の混合物を N <sub>2</sub> 下、1 0 0 で 3 時間 攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル ) によって精製し、黄色液体として表題化合物 ( 4 5 0 m g 、 8 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 5 0 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 4 6 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 3 9 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 2 4 ( d d , J = 1 6 . 0 , 6 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 9 3 - 4 . 8 1 ( m , 1 H ) , 3 . 3 6 ( s , 2 H ) , 3 . 2 0 ( d d , J = 1 5 . 6 , 8 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 7 3 ( d d , J = 1 5 . 6 , 8 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 2 8 - 2 . 1 8 ( m , 1 H ) , 2 . 1 7 - 2 . 0 7 ( m , 2 H ) , 1 . 9 6 - 1 . 6 9 ( m , 4 H ) , 1 . 5 6 - 1 . 5 0 ( m , 2 H ) , 1 . 4 6 ( d , J = 6 . 4 H z , 3 H ) .

20

## 【0796】

工程 7 : ( R , E ) - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン および ( S , E ) - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン

30



40

## 【0797】

( E ) - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン ( 4 5 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l ) を S F C ( d a i c e l c h i r a l p a k a d - h ( 2 5 0 m m \* 3 0 m m 、 5 u m ) 、 0 . 1 % N H <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O / M e O H 、 4 0 % - 4 0 % ) によって分離し、無色油状物として ( R , E ) - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン、および無色油状物として ( S , E ) - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ

50

ベンゾフラン - 5 - アミンを得た。SFCからの第1の溶出物 = エナンチオマー A (180 mg、40%) および SFCからの第2の溶出物 = エナンチオマー B (180 mg、40%)。

【0798】

工程8: (E) - N - (7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アクリルアミド、エナンチオマー C

【0799】

エナンチオマー A (180 mg、0.61 mmol) および DIPEA (79 mg、0.61 mmol) の DCM (2 mL) の溶液を室温で5分間攪拌した。次いで、その中に塩化アクリロイル (56 mg、0.61 mmol) を0 で添加した。混合物を0 で15分間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5 μm、水 (0.2% FA) - ACN、62 ~ 92%) によって精製し、表題化合物エナンチオマー C (144.3 mg、67%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 2H), 6.35 - 6.27 (m, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 4H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 348.1 (M + H)<sup>+</sup>.

【0800】

工程9: (E) - N - (7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アクリルアミド、エナンチオマー D

【0801】

DIPEA (79.3 mg、0.61 mmol) およびエナンチオマー B (180 mg、0.61 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液を室温で5分間攪拌し、次いで、その中に塩化アクリロイル (56 mg、0.61 mmol) を0 で添加した。混合物を0 で2時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5 μm、水 (0.2% FA) - ACN、62 ~ 92%) によって精製し、表題化合物エナンチオマー D (128.46 mg、60%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 2H), 6.34 - 6.27 (m, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 348.1 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 36

【0802】

(E) - N - (7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ビニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アクリルアミドの調製

10

20

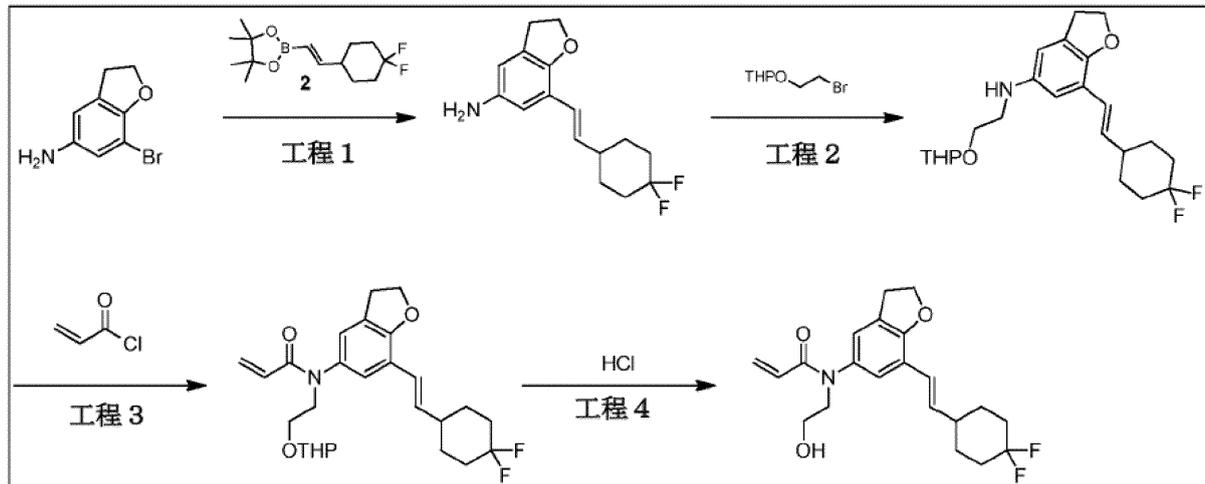
30

40

50

## 【0803】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

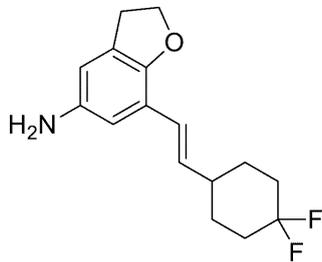


10

## 【0804】

工程 1：(E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン

20



## 【0805】

30

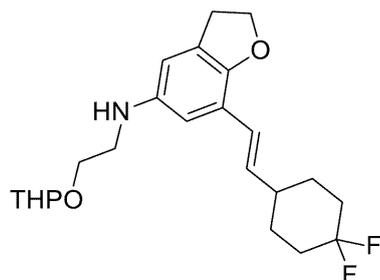
7-プロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(300 mg、1.4 mmol)、2-[(E)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(458 mg、1.7 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(102 mg、0.14 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(581 mg、4.2 mmol)の1,4-ジオキサン(10 mL)および水(2 mL)中の混合物をN<sub>2</sub>下、100 で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~30%酢酸エチル)によって精製し、黄色固体として表題化合物(350 mg、89%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.49(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.37(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.28(dd, J = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.54(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.12(t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24-2.20(m, 1H), 2.11-2.10(m, 2H), 1.99-1.89(m, 2H), 1.85-1.69(m, 4H)。LCMS(ESI): m/z 280.2(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0806】

工程 2：(E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-N-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン

50



## 【0807】

10

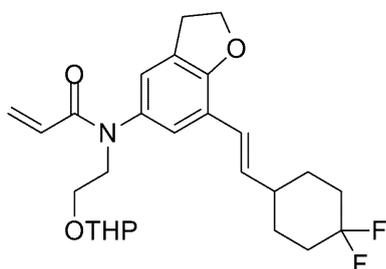
2 - (2 - プロモエトキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン (150 mg、0.72 mmol)、炭酸カリウム (198 mg、1.43 mmol)、ヨウ化ナトリウム (107 mg、0.72 mmol) および (E) - 7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン (200 mg、0.72 mmol) の DMF (3 mL) 中の反応混合物を 60 で 16 時間攪拌した。次いで、これを H<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (50 mL × 2) で抽出し、H<sub>2</sub>O (20 mL × 2) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 17% EtOAc) によって精製し、白色固体として表題化合物 (200 mg、68%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 2H), 1.93 - 1.65 (m, 10H), 1.35 - 1.22 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 408.3 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## 【0808】

工程 3: (E) - N - (7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - N - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)エチル)アクリルアミド

30



40

## 【0809】

(E) - 7 - (2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ビニル) - N - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)オキシ)エチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン (100 mg、0.25 mmol) および TEA (0.04 mL、0.27 mmol) の DCM (2 mL) 中の混合物に、塩化アクリロイル (0.02 mL、0.25 mmol) を N<sub>2</sub> 下、0 で滴加した。反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、DCM (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中 30% EtOAc) により精製し、表題化合物 (70 mg、62%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.98 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.40 - 6.27 (m, 3H)

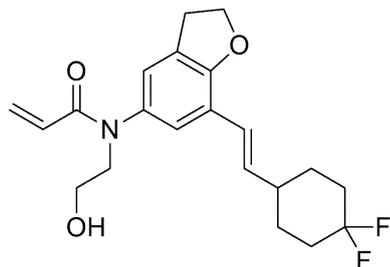
50

), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 10H), 1.54 - 1.44 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 485.2 (M + Na)<sup>+</sup>.

## 【0810】

工程4: (E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド

10



20

## 【0811】

(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)アクリルアミド (65 mg, 0.14 mmol) の THF (3 mL) および HCl 溶液 (1 mL, 1 mmol) 中の溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中 50% EtOAc) により精製し、表題化合物 (36 mg, 68%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 - 6.29 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 378.1 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 実施例 37

## 【0812】

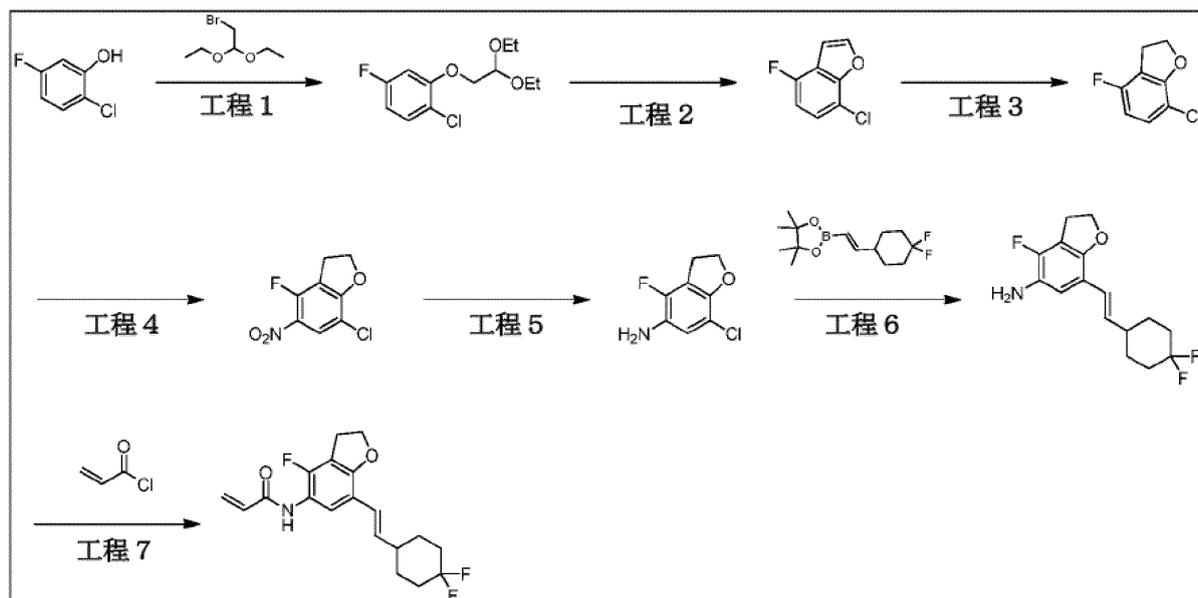
(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミドの調製

40

## 【0813】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

50

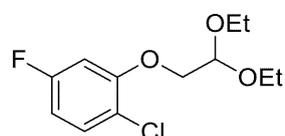


10

## 【 0 8 1 4 】

工程 1 : 1 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) - 4 - フルオロベンゼン

20



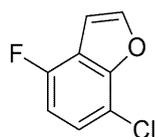
## 【 0 8 1 5 】

2 - クロロ - 5 - フルオロフェノール ( 20 . 0 g 、 136 mmol ) 、  $K_2CO_3$  ( 28 . 3 g 、 204 mmol ) 、 2 - プロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン ( 29 . 6 g 、 150 mmol ) の DMF ( 200 mL ) 中の反応混合物を 135 で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc ( 600 mL ) で希釈し、ブライン ( 500 mL × 5 ) で洗浄した。有機層を合わせ、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、表題化合物 ( 31 g 、 86 % ) を無色油状物として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz ,  $CDCl_3$  ) : 7 . 30 - 7 . 23 ( m , 1 H ) , 6 . 67 ( dd ,  $J = 10 . 0 , 2 . 4$  Hz , 1 H ) , 6 . 64 - 6 . 56 ( m , 1 H ) , 4 . 85 ( t ,  $J = 5 . 2$  Hz , 1 H ) , 4 . 01 ( d ,  $J = 5 . 2$  Hz , 2 H ) , 3 . 79 - 3 . 76 ( m , 2 H ) , 3 . 68 - 3 . 66 ( m , 2 H ) , 1 . 26 - 1 . 20 ( m , 6 H ) .

30

## 【 0 8 1 6 】

工程 2 : 7 - クロロ - 4 - フルオロベンゾフラン



40

## 【 0 8 1 7 】

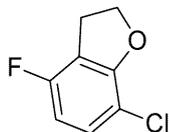
1 - クロロ - 2 - ( 2 , 2 - ジエトキシエトキシ ) - 4 - フルオロベンゼン ( 30 . 0 g 、 114 mmol ) および PPA ( 30 . 0 g ) のトルエン ( 500 mL ) 中の反応混合物を 110 で 5 時間攪拌した。反応混合物を  $NaHCO_3$  水溶液 ( 800 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 1 L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー

50

(石油エーテル100%)によって精製し、表題化合物(9.0g、46%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00-6.91(m, 2H).

## 【0818】

工程3: 7-クロロ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン



10

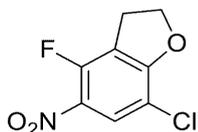
## 【0819】

7-クロロ-4-フルオロベンゾフラン(9.0g、52.0mmol)および10% Rh/C(5.0g、4.86mmol)のエタノール(120mL)中の反応混合物をH<sub>2</sub>(15psi)下で2時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~5% EtOAc)によって精製し、表題化合物(6.0g、66%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.08(dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 6.53(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33(t, J = 8.8 Hz, 2H).

20

## 【0820】

工程4: 7-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン



## 【0821】

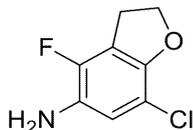
7-クロロ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(200mg、1.16mmol)のTFA(2mL)中の氷冷溶液に、硝酸(0.18mL、2.67mmol)を0℃で滴加した。30分後、氷浴を取り除き、混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(50mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL x 3)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中10% EtOAc)により精製し、表題化合物(200mg、82%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.04(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.89(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.43(t, J = 8.8 Hz, 2H).

30

## 【0822】

工程5: 7-クロロ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン

40



## 【0823】

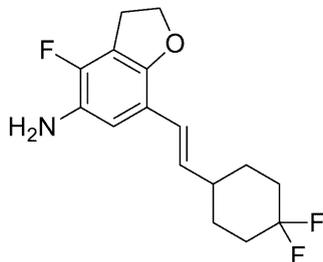
7-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(200mg、0.92mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(490mg、9.19mmol)のTHF(2mL)および水(1mL)中の混合物に、鉄(260mg、4.60mmol)を添加した。混合物をN<sub>2</sub>下、80℃で2時間撹拌した。混合物をフィルタにかけた。濾液を水(

50

50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取TLC (石油エーテル中30%酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (160 mg、93%) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

## 【0824】

工程6: (E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン



10

## 【0825】

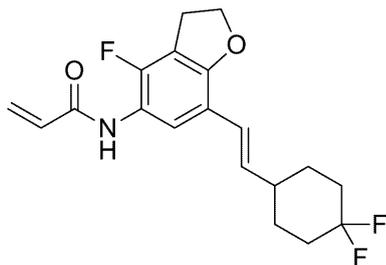
(E)-2-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (232 mg、0.85 mmol)、Xphos Pd G<sub>3</sub> (36 mg、0.04 mmol)、Xphos (20 mg、0.04 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (543 mg、2.56 mmol) および 7-クロロ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン (160 mg、0.85 mmol) の1,4-ジオキサン (3 mL) および水 (0.5 mL) 中の溶液を 80 °C で5時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (50 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0~10% EtOAc) によって精製し、黄色固体として表題化合物 (150 mg、59%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 4H), 1.57 - 1.48 (m, 2H)。

20

30

## 【0826】

工程7: (E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド



40

## 【0827】

TEA (0.11 mL、0.76 mmol) および (E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-

50

アミン (150 mg、0.50 mmol) の DCM (3 mL) 中の混合物に、塩化アクリロイル (0.041 mL、0.55 mmol) を添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下、-78 にて 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm、水 (0.2% FA) - ACN、59 ~ 89%) によって精製して、表題化合物 (108 mg、61%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.16 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.96 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.48 - 1.31 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 352.2 (M + H)<sup>+</sup>.

10

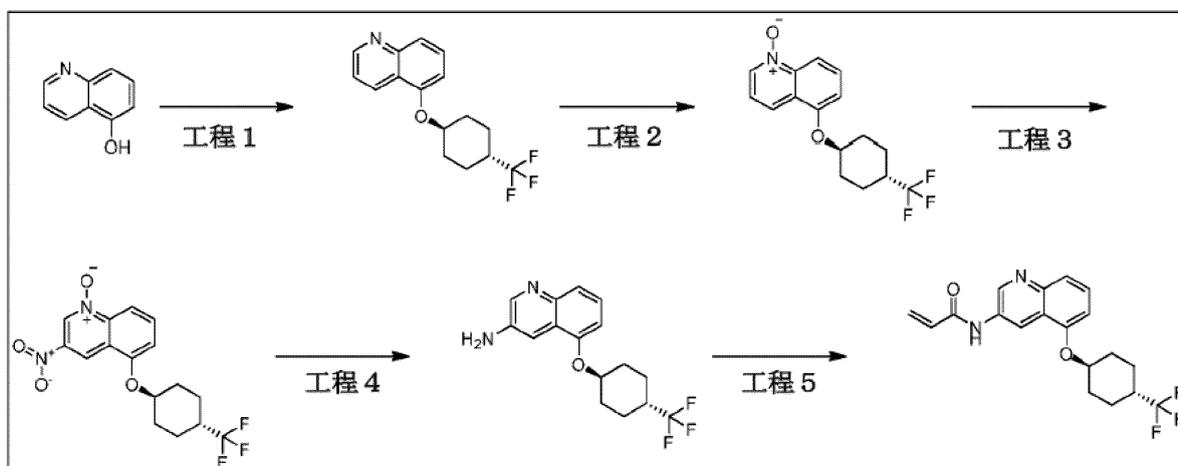
### 実施例 38

#### 【0828】

N - (5 - ((trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)キノリン - 3 - イル)アクリルアミド)の調製

#### 【0829】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

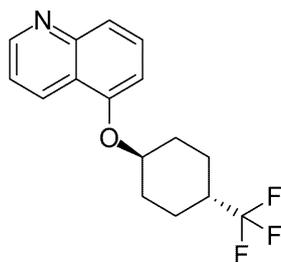


20

30

#### 【0830】

工程 1 : 5 - ((trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノロン



40

#### 【0831】

キノリン - 5 - オール (1.0 g、6.89 mmol)、cis - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサノール (1.2 g、6.89 mmol)、PPh<sub>3</sub> (3.6 g、13.78 mmol) の THF (15 mL) 中の混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次いで、DIAD (2.8 g、13.78 mmol) を 0 の混合物に添加した。混合物を室温で 1

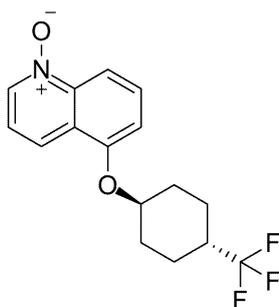
50

2時間撈拌した。次いで、反応混合物を水(50 mL)で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~20%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(340 mg、17%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.91(dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.35(m, 1H), 2.44-2.36(m, 2H), 2.21-2.08(m, 3H), 1.59-1.50(m, 2H), 1.35-1.23(m, 2H)。

10

## 【0832】

工程2: 5-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシキノリン1-オキシド



20

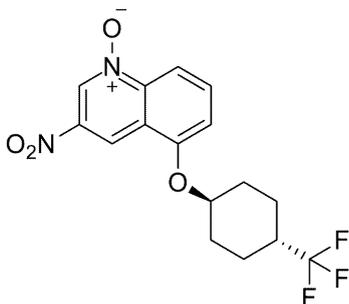
## 【0833】

m-CPBA(273 mg、1.27 mmol、85 wt%)および5-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシキノリン(340 mg、1.15 mmol)のDCM(5 mL)中の混合物を室温で16時間撈拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン(40 mL × 2)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~10%メタノール)によって精製し、表題化合物(320 mg、89%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.53(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 2.44-2.36(m, 2H), 2.19-2.09(m, 3H), 1.62-1.48(m, 4H)。

30

## 【0834】

工程3: 3-ニトロ-5-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシキノリン1-オキシド



40

## 【0835】

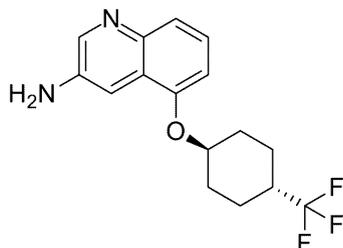
50

亜硝酸 *tert*-ブチル (0.31 mL、2.57 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (5 mL) 中の溶液、次いで、5-(*trans*-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン1-オキシド (320 mg、1.03 mmol) を滴加し、得られた混合物を 60 で 24 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。溶液を水 (30 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (30 mL x 2) で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~30% 酢酸エチル) によって精製し、黄色固体として表題化合物 (190 mg、52%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.92 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

10

## 【0836】

工程 4: 5-(*trans*-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-3-アミン



20

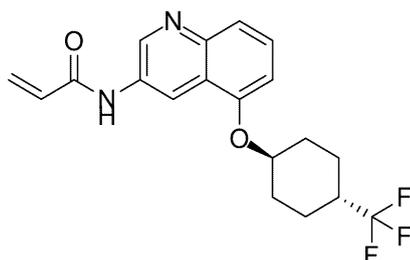
## 【0837】

3-ニトロ-5-(*trans*-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン1-オキシド (160 mg、0.45 mmol) の HOAc (4 mL) 中の混合物に、鉄粉 (150 mg、2.69 mmol) を添加した。混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、フィルタにかけた。次いで、有機混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中 30% 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (120 mg、86%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H).

30

## 【0838】

工程 5: N-(5-(*trans*-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-3-イル)アクリルアミド



40

## 【0839】

5-(*trans*-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン

50

- 3 - アミン (70 mg、0.23 mmol) の DCM (2 mL) 中の混合物に、DIPEA (0.07 mL、0.45 mmol) を添加し、混合物を 0 で 5 分間攪拌した。塩化アクリロイル (0.03 mL、0.34 mmol) を 0 で混合物に添加し、反応物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 × 30 mm × 5 μm、水 (0.2% FA) - ACN、50/80) によって精製し、表題化合物 (48 mg、57%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 365.1 (M + H)<sup>+</sup>.

10

### 実施例 39

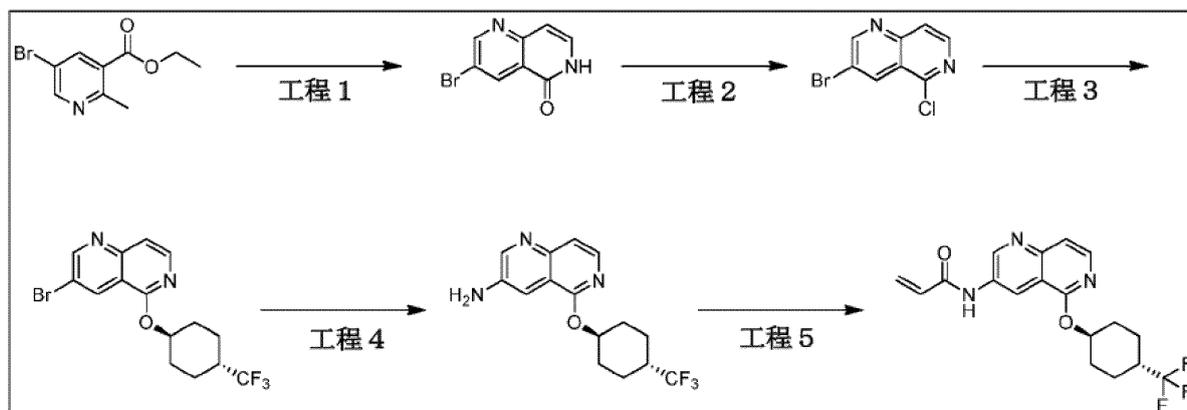
#### 【0840】

N - (5 - ((trans - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) アクリルアミドの調製

20

#### 【0841】

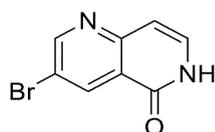
全体的な反応スキームは以下の通りであった:



30

#### 【0842】

工程 1: 3 - ブロモ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン



40

#### 【0843】

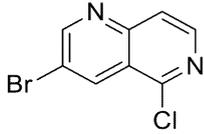
エチル 5 - ブロモ - 2 - メチルニコチネート (8.0 g、32.77 mmol)、1, 3, 5 - トリアジン (2.9 g、36.05 mmol) の DMSO (80 mL) 中の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。次いで、t - BuOK (12.8 g、39.33 mmol) を混合物に添加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 30% 酢酸エチル) によって精製し、白色固体として表題化合物 (1.2 g、16%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 9.00 (d, J = 2.0 Hz

50

z, 1 H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

【0844】

工程2：3-ブロモ-5-クロロ-1,6-ナフチリジン



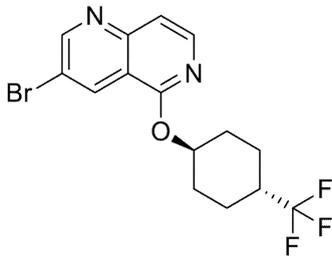
【0845】

POCl<sub>3</sub> (2.49 mL、26.66 mmol) を3-ブロモ-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン (1.0 g、4.44 mmol) に添加した。混合物を100 で3時間攪拌した。過剰のPOCl<sub>3</sub>を減圧下で濃縮した。残渣を氷水(50 mL)でクエンチした。次いで、溶液を1N NaOH溶液でpH = 8に調整した。得られた溶液をEtOAc (50 mL × 2)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、表題化合物(1.0 g、92%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.87 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 1 H).

10

【0846】

工程3：3-ブロモ-5-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ-1,6-ナフチリジン



20

30

【0847】

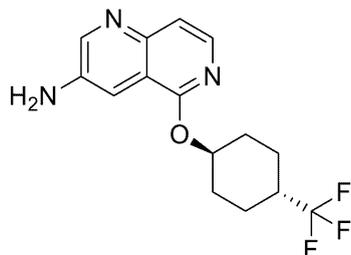
3-ブロモ-5-クロロ-1,6-ナフチリジン(400 mg、1.64 mmol)、trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノール(414 mg、2.46 mmol)のDMF(8 mL)中の混合物に、NaH(鉱油中60%、131 mg、3.29 mmol)を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(30 mL)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10%酢酸エチル)によって精製し、白色固体として表題化合物(450 mg、73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 1 H), 5.39 - 5.16 (m, 1 H), 2.40 - 2.38 (m, 2 H), 2.15 - 2.06 (m, 3 H), 1.59 - 1.49 (m, 4 H).

40

【0848】

工程4：5-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ-1,6-ナフチリジン-3-アミン

50



## 【0849】

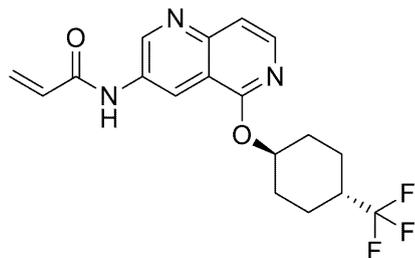
3 - ブロモ - 5 - ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン ( 200 mg、0.53 mmol ) の DMSO ( 5 mL ) 中の溶液に、CuI ( 10 mg、0.05 mmol ) および  $K_3PO_4$  ( 426 mg、1.6 mmol )、 $NH_3 \cdot H_2O$  ( 0.04 mL、1.07 mmol、25 wt % ) および  $N^1, N^2$  - ビス ( 5 - メチル - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - イル ) オキサリアミド ( 22 mg、0.05 mmol ) を添加した。反応混合物を 120 で 4 時間攪拌した。混合物を水 ( 50 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 30 mL  $\times$  2 ) で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC ( 石油エーテル中 30 % 酢酸エチル ) によって精製し、表題化合物 ( 150 mg、90 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) : 8.59 ( d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H ), 7.95 ( d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H ), 7.61 ( d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H ), 7.34 ( d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H ), 5.29 - 5.12 ( m, 1 H ), 4.01 ( s, 2 H ), 2.40 - 2.37 ( m, 2 H ), 2.17 - 2.06 ( m, 3 H ), 1.58 - 1.46 ( m, 4 H ).

10

20

## 【0850】

工程 5 : N - ( 5 - ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル ) アクリルアミド



30

## 【0851】

5 - ( ( t r a n s - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - アミン ( 150 mg、0.48 mmol )、DIPEA ( 0.13 mL、0.96 mmol ) の DCM ( 4 mL ) 中の混合物に、塩化アクリロイル ( 0.04 mL、0.48 mmol ) を -78 で添加した。混合物を -78 で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 20 mL ) でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン ( 30 mL  $\times$  2 ) で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC ( Boston Green ODS 150  $\times$  30 mm  $\times$  5  $\mu$ m ; 水 ( 0.2 % FA ) - ACN ; 55 / 85 ) で精製し、表題化合物 ( 89 mg、50 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO -  $d_6$  ) : 10.76 ( s, 1 H ), 9.16 ( d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H ), 8.95 ( d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H ), 8.12 ( d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H ), 7.40 ( dd,  $J = 6.0, 0.8$  Hz, 1 H ), 6.48 ( dd,  $J = 16.8, 10.0$  Hz, 1 H ), 6.35 ( dd,  $J = 16.8, 2.0$  Hz, 1 H ), 5.86 ( dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1 H ), 5.44 - 4.99 ( m, 1 H ), 2.47 - 2.37 ( m, 1 H ), 2.35 - 2.23 ( m, 2 H ), 1.99 ( m, 2 H ), 1.70 - 1.41 ( m, 4 H ). LCMS ( ESI ) :

40

50

$m/z$  366.0 (M + H)<sup>+</sup>.

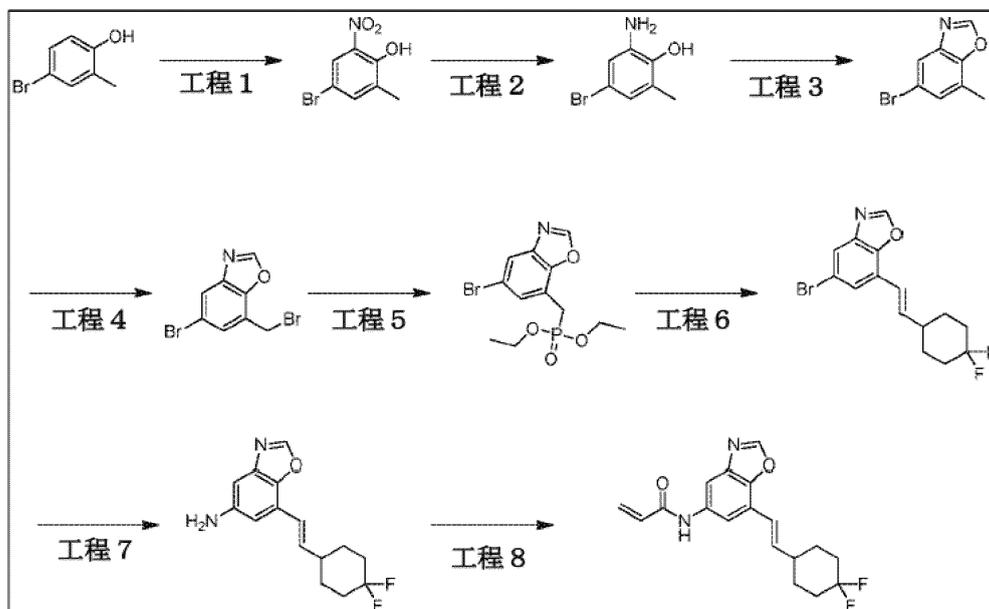
実施例 40

【0852】

(E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドの調製

【0853】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

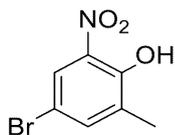


10

20

【0854】

工程 1：4-ブロモ-2-メチル-6-ニトロフェノール



30

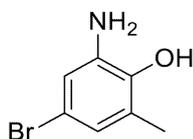
【0855】

4-ブロモ-2-メチルフェノール (23.0 g、122.97 mmol) の氷酢酸 (200 mL) 中の混合物に、0 で硝酸 (7.09 mL、159.87 mmol) を添加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を冷水でクエンチし、ジクロロメタン (200 mL × 2) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル 100%) によって精製し、黄色固体として表題化合物 (14.0 g、49%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

40

【0856】

工程 2：2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルフェノール



【0857】

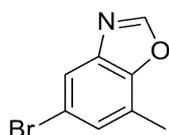
4-ブロモ-2-メチル-6-ニトロフェノール (8.5 g、36.63 mmol)、

50

$\text{NH}_4\text{Cl}$  (19.6 g、366.33 mmol) の THF (170 mL) 中の混合物に、鉄粉 (20.0 g、366.33 mmol) を添加した。混合物を 40 で 2 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、フィルタにかけた。濾液を濃縮し、表題化合物 (7.4 g、100%) を褐色固体として得た。粗製生成物を次の工程に直接使用した。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

【0858】

工程 3: 5 - ブロモ - 7 - メチルベンゾ [d] オキサゾール



10

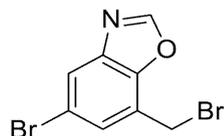
【0859】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - メチルフェノール (7.4 g、36.62 mmol)、トリエトキシメタン (6.1 mL、36.62 mmol) および  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  (1.9 g、3.66 mmol) の混合物を室温で 30 分間撹拌した後、混合物を濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 30% 酢酸エチル) によって精製し、白色固体として表題化合物 (4.8 g、62%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

20

【0860】

工程 4: 5 - ブロモ - 7 - (ブロモメチル) ベンゾ [d] オキサゾール



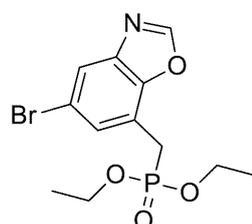
【0861】

$\text{AIBN}$  (310 mg、1.89 mmol)、 $\text{NBS}$  (3.4 g、18.86 mmol) および 5 - ブロモ - 7 - メチルベンゾ [d] オキサゾール (4.0 g、18.86 mmol) の  $\text{CCl}_4$  (40 mL) 中の混合物を 80 で 6 時間撹拌した。反応物を水 (200 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (200 mL  $\times$  3) で抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 5% 酢酸エチル) によって精製し、白色固体として表題化合物 (1.5 g、27%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.15 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).

30

【0862】

工程 5: ジエチル ((5 - ブロモベンゾ [d] オキサゾール - 7 - イル) メチル) ホスホネート



40

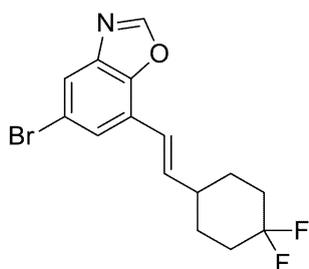
50

## 【 0 8 6 3 】

5 - ブロモ - 7 - ( ブロモメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール ( 1 . 4 g 、 4 . 8 1 m m o l ) およびトリエチルホスファイト ( 0 . 8 3 m L 、 4 . 8 1 m m o l ) の混合物を 1 2 0 ° で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c ) によって精製し、表題化合物 ( 0 . 8 7 g 、 5 2 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 2 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 ( s , 1 H ) , 4 . 1 1 - 4 . 0 5 ( m , 4 H ) , 3 . 4 1 ( d , J = 2 1 . 6 H z , 2 H ) , 1 . 2 6 ( t , J = 7 . 2 H z , 6 H ) .

## 【 0 8 6 4 】

工程 6 : ( E ) - 5 - ブロモ - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール



10

20

## 【 0 8 6 5 】

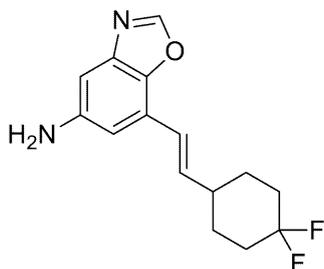
ジエチル ( ( 5 - ブロモベンゾ [ d ] オキサゾール - 7 - イル ) メチル ) ホスホネート ( 8 0 0 m g 、 2 . 3 m m o l ) のトルエン ( 1 0 m L ) 中の溶液に、0 ° でナトリウム tert - ペントキシド ( 3 2 9 m g 、 2 . 9 9 m m o l ) を添加した。混合物を 0 ° で 2 0 分間攪拌した後、4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド ( 中間体 B 、 3 . 0 g 、 3 . 4 5 m m o l ) の T H F ( 1 6 m L ) 中の溶液を滴加し、混合物を 0 ° で 1 . 5 時間攪拌した。反応完了時に、飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 5 0 m L ) に注ぎ入れ、E t O A c ( 5 0 m L x 2 ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 1 0 % E t O A c ) によって精製し、白色固体として表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 3 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 7 9 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 5 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 6 7 ( d d , J = 1 6 . 0 , 6 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 5 0 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 4 0 - 2 . 2 9 ( m , 1 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 1 2 ( m , 2 H ) , 1 . 9 8 - 1 . 9 0 ( m , 2 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 7 4 ( m , 2 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 6 1 ( m , 2 H ) .

30

## 【 0 8 6 6 】

工程 7 : ( E ) - 7 - ( 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ビニル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - アミン

40



## 【 0 8 6 7 】

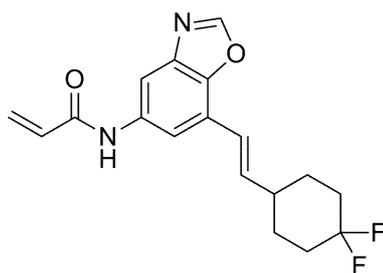
50

(E)-5-ブロモ-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)ベンゾ[d]オキサゾール(150 mg、0.44 mmol)のDMSO(5 mL)中の溶液に、CuI(8 mg、0.04 mmol)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(350 mg、1.32 mmol)、NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O(0.03 mL、0.88 mmol、25 wt%)およびN<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ビス(5-メチル-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)オキサリアミド(18 mg、0.04 mmol)を添加した。溶液を、120 で1時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中30%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(10 mg、8%)を白色固体として得た。LCMS(ESI): m/z 279.1 (M + H)<sup>+</sup>.

10

## 【0868】

工程8: (E)-N-(7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド



20

## 【0869】

(E)-7-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ビニル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-アミン(20 mg、0.07 mmol)、TEA(0.02 mL、0.14 mmol)のDCM(2 mL)中の混合物に、塩化アクリロイル(0.01 mL、0.07 mmol)を-78 で添加した。混合物を-78 で1時間撹拌した。反応物を水(20 mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(20 mL×2)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取HPLC(YMC Triart C18 150\*25 mm\*5 μm、水(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN; 51/81)によって精製し、表題化合物(1 mg、4%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.66(dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 6.56(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.48(d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.28(dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 5.82(d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.33(s, 1H), 2.24-2.10(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.88-1.73(m, 2H), 1.70-1.62(m, 2H). LCMS(ESI): m/z 333.0 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 実施例41

40

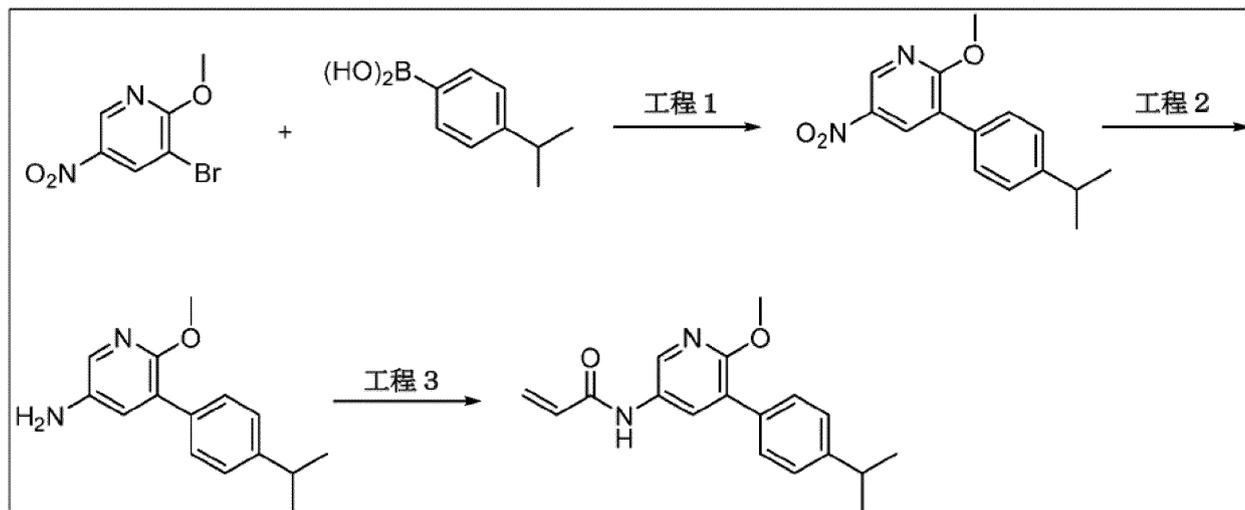
## 【0870】

N-(5-(4-イソプロピルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)アクリルアミドの調製

## 【0871】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

50



10

## 【0872】

工程1：3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メトキシ-5-ニトロピリジン

## 【0873】

バイアルに、3-ブromo-2-メトキシ-5-ニトロピリジン(284mg、1.2mmol)、(4-イソプロピルフェニル)ボロン酸(260mg、1.6mmol)、リン酸カリウム(95mg、2.4mmol)、SPhosプレ触媒G3(95mg、0.12mmol)、SPhos(90mg、0.17mmol)、トルエン(10mL)および水(1mL)を入れた。次いで、反応混合物を真空パージ/N<sub>2</sub>(3×)で再充填した。バイアルに蓋をし、反応混合物を95で22時間攪拌した。冷却した反応混合物をiPrOAcで希釈し、Celite(登録商標)のパッドを通してフィルタにかけた。パッドを追加のiPrOAcですすいだ。濾液を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:iPrOAc/ヘプタン)で精製し、3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メトキシ-5-ニトロピリジン(312mg、収率91.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.04(d, J=2.7Hz, 1H), 8.40(d, J=2.7Hz, 1H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.36-7.32(m, 2H), 4.09(s, 3H), 3.04-2.91(m, 1H), 1.30(d, J=6.9Hz, 6H); LCMS(ESI): m/z 273(M+H)<sup>+</sup>.

20

30

## 【0874】

工程2：5-(4-イソプロピルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン

## 【0875】

EtOH(22mL)に溶解した3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メトキシ-5-ニトロピリジン(298mg、1.09mmol)の混合物に、水(4.4mL)中の塩化アンモニウム(585mg、10.9mmol)次いで、鉄粉(306mg、5.47mmol)を添加した。反応混合物を還流下で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、Celite(登録商標)のパッドを通してフィルタにかけた。パッドをDCMおよびEtOHで十分にすすいだ。濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で約pH7になるまで塩基性化した後、iPrOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:iPrOAc/ヘプタン)によって精製し、5-(4-イソプロピルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン196mg(収率74%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.64(d, J=2.8Hz, 1H), 7.48(d, J=7.9Hz, 2H), 7.27(d, J=7.9Hz, 2H), 7.08(d, J=2.8Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.40(s, 2H), 3.01-2.87(m, 1H), 1.28(d, J=6.9Hz, 6H); LCMS

40

50

(ESI) : m/z 243 (M+H)<sup>+</sup>.

【0876】

工程3 : N - ( 5 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド

【0877】

5 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 6 - メトキシピリジン - 3 - アミン ( 83 mg、0.34 mmol )、アクリル酸 ( 125 mg、1.72 mmol、0.12 mL ) および HATU ( 266 mg、0.69 mmol、 ) の無水 DMF ( 3.4 mL ) 中の混合物に、DIPEA ( 444 mg、3.43 mmol、0.60 mL ) を添加し、反応混合物を室温で4日間撈拌した。反応混合物を *i*PrOAc で希釈し、有機層を水、50% ブライン ( 2 x )、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> : *i*PrOAc / ヘプタン )、続いて逆相分取 HPLC によって精製し、表題化合物 31 mg ( 収率 30.3% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) 10.24 ( s, 1H ), 8.41 ( d, J = 2.5 Hz, 1H ), 8.03 ( d, J = 2.6 Hz, 1H ), 7.51 - 7.42 ( m, 2H ), 7.36 - 7.28 ( m, 2H ), 6.42 ( dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H ), 6.26 ( dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H ), 5.78 ( dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H ), 3.86 ( s, 3H ), 2.99 - 2.87 ( m, 1H ), 1.24 ( d, J = 6.9 Hz, 6H ); LCMS (ESI) : m/z 297 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 42

【0878】

N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( ( 3 S, 6 S ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 43 ) および N - ( 6 - メトキシ - 5 - ( ( E ) - 2 - ( ( 3 R, 6 R ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ビニル ) ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 44 ) の調製

【0879】

全体的な反応スキームは以下の通りであった :

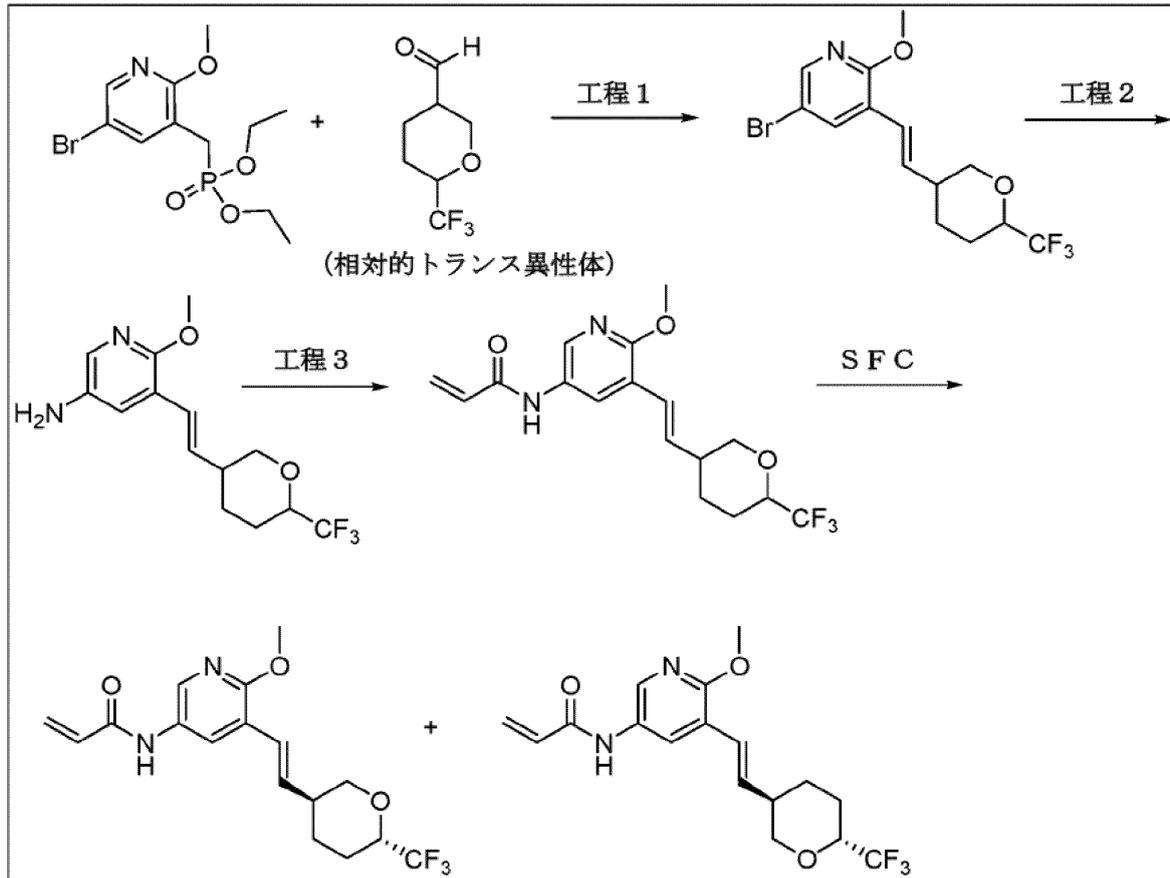
10

20

30

40

50

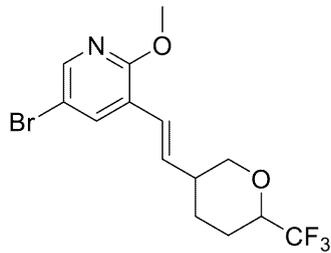


10

20

## 【0880】

工程1：(E)-5-ブロモ-2-メトキシ-3-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン



30

## 【0881】

5-ブロモ-3-(ジエトキシホスホリルメチル)-2-メトキシ-ピリジン(500 mg、1.48 mmol)、trans-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルバルデヒド(539 mg、2.97 mmol)の無水THF(30 mL)中の混合物に、ナトリウムtert-ブトキシド(686 mg、5.92 mmol、3743.9 mg)を添加し、反応混合物をN<sub>2</sub>下、室温で3時間撹拌した。揮発性溶媒を除去し、粗製残渣をiPrOAcで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>：iPrOAc/ヘプタン)によって精製し、(E)-5-ブロモ-2-メトキシ-3-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン(253 mg、46.7%)を油状物として得た。

40

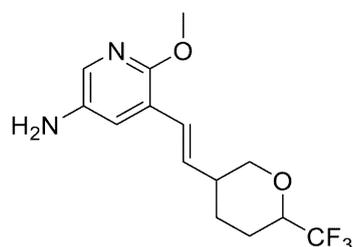
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.06(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54(dd, J = 16.3, 1.3 Hz

50

, 1 H), 6.04 (dd, J = 16.2, 7.4 Hz, 1 H), 4.15 - 4.07 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.75 - 3.65 (m, 1 H), 3.29 (t, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.60 - 2.48 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H); LCMS (ESI): m/z 366 (M + H)<sup>+</sup>.

【0882】

工程2: (E)-6-メトキシ-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-アミン



10

【0883】

20 mL バイアルに、(E)-5-ブromo-2-メトキシ-3-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン (113 mg、0.31 mmol)、ジフェニルメタンイミン (84 mg、0.46 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (59 mg、0.62 mmol)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル (17 mg、0.03 mmol) および トリス(ジベンジリデンテアクトン)ジパラジウム(0) (14 mg、0.015 mmol) を入れた。脱気したトルエン (2 mL) を添加した。バイアルを真空パージ/N<sub>2</sub> (3x) で再充填し、蓋をした。反応混合物を 120 °C で 18 時間 攪拌した。反応混合物を iPrOAc および水で希釈し、次いで、Celite (登録商標) のパッドを通してフィルタにかけた。二相層を分離した。有機相を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: iPrOAc/ヘプタン) によって精製し、中間体 (E)-N-(6-メトキシ-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミンを得た。次いで、これを THF (5.6 mL) に溶解し、1 N HCl (1.4 mL、1.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間 攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、粗製残渣を DCM で希釈した。次いで、反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH が約 8 になるまで塩基性化し、次いで、DCM (3x) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: iPrOAc/ヘプタン) によって精製し、(E)-6-メトキシ-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-アミン (85.3 mg、収率 78.4%) を油状物として得た。LCMS (ESI): m/z 303 (M + H)<sup>+</sup>.

20

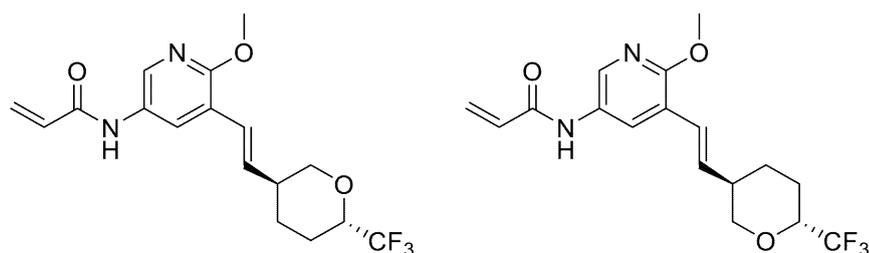
30

40

【0884】

工程3: N-(6-メトキシ-5-((E)-2-((3S,6S)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド および N-(6-メトキシ-5-((E)-2-((3R,6R)-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド

50



## 【0885】

(E)-6-メトキシ-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-アミン(73 mg、0.24 mmol)、  
 アクリル酸(88 mg、1.21 mmol、0.084 mL)およびHATU(188 mg、  
 0.48 mmol)の無水DMF(2.4 mL)中の混合物に、DIPEA(313 mg、  
 2.42 mmol、0.42 mL)を添加し、反応混合物を室温で2日間撹拌し  
 た。反応混合物をiPrOAcで希釈し、有機層を水、50%ブライン(2x)、ブライ  
 ンで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製生成  
 物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:iPrOAc/ヘプタン)によって精製し、  
 ラセミ(E)-N-(6-メトキシ-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)テトラヒ  
 ドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミドを得た。  
 これをキラルSFC(Chiralpak ADカラム、15% MeOH w/o.1  
 % NH<sub>4</sub>OH)に供し、N-(6-メトキシ-5-(E)-2-(6-(トリフルオ  
 ロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アク  
 リルアミド、エナンチオマーA、22.7 mg(収率26.3%)(保持時間0.796  
 分)およびN-(6-メトキシ-5-(E)-2-(6-(トリフルオロメチル)テト  
 ラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ビニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド、エ  
 ナンチオマーB、11 mg(収率12.9%)(保持時間0.964分)を得た。

## 【0886】

エナンチオマーA: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.17  
 (s, 1H), 8.27(d, J=2.5 Hz, 1H), 8.12(d, J=2.6 Hz  
 , 1H), 6.57(dd, J=16.3, 1.3 Hz, 1H), 6.40(dd, J=  
 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.25(dd, J=17.0, 2.1 Hz, 1H)  
 , 6.12(dd, J=16.2, 7.3 Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.0  
 , 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.95(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.  
 33(t, J=11.1 Hz, 2H), 2.04-1.94(m, 1H), 1.89-1.  
 77(m, 1H), 1.63-1.47(m, 2H); LCMS(ESI): m/z  
 357.2(M+H)<sup>+</sup>.

## 【0887】

エナンチオマーB: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.17  
 (s, 1H), 8.27(d, J=2.5 Hz, 1H), 8.12(d, J=2.5 Hz  
 , 1H), 6.57(dd, J=16.3, 1.2 Hz, 1H), 6.40(dd, J=  
 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.25(dd, J=17.0, 2.0 Hz, 1H)  
 , 6.12(dd, J=16.2, 7.3 Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.0  
 , 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.95(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.  
 33(t, J=11.1 Hz, 2H), 2.04-1.94(m, 1H), 1.89-1.  
 77(m, 1H), 1.63-1.47(m, 2H); LCMS(ESI): m/z  
 357.2(M+H)<sup>+</sup>.

## 実施例43

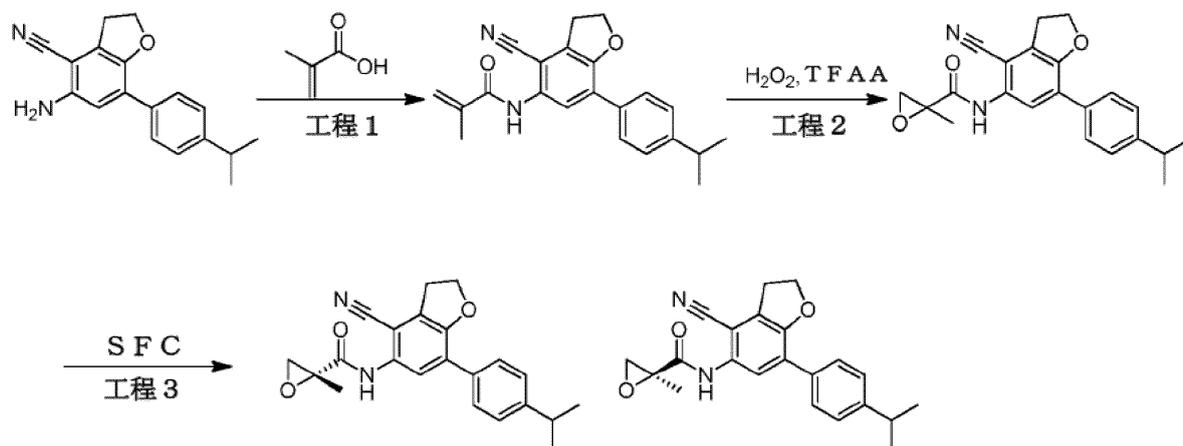
## 【0888】

(R)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベン  
 ゴフラン-5-イル)-2-メチルオキシラン-2-カルボキサミドおよび(S)-N

- (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミドの調製

【0889】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

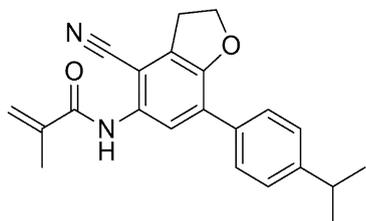


10

【0890】

工程1：N - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)メタクリルアミドの調製

20



【0891】

5 - アミノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル (500 mg、1.80 mmol)、メタクリル酸 (464 mg、5.39 mmol)、TEA (0.55 g、5.39 mmol)、DMA P (20 mg、0.18 mmol) および T<sub>3</sub>P (1.72 g、5.40 mmol、酢酸エチル中50%) の酢酸エチル (5 mL) 中の溶液を室温で16時間攪拌した。この時点で、反応物を濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5 μm ; 水 (0.2% FA) - ACN ; 55 / 85) によって精製し、表題化合物 (340 mg、55%) を黄色がかった固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS (ESI) : m/z 347.1 (M + H)<sup>+</sup>.

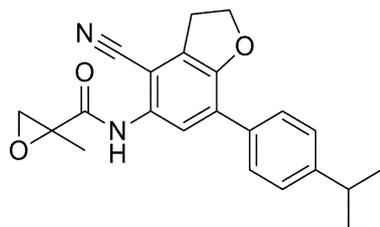
30

40

【0892】

工程2：N - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミドの調製

50



## 【0893】

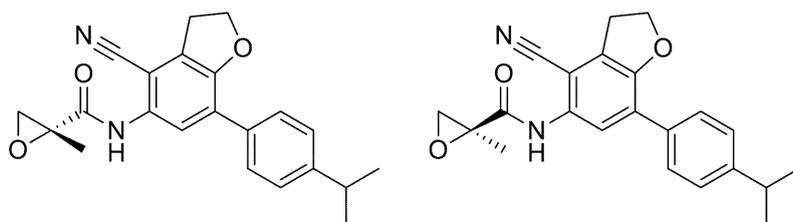
N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) メタクリルアミド ( 210 mg、0.61 mmol ) の DCM ( 14 mL ) 中の混合物に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 0.24 mL、2.42 mmol ) および TFFA ( 0.43 mL、3.03 mmol ) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL )、次いで、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 3 mL ) で洗浄した。反応物を水 ( 20 mL ) で希釈し、ジクロロメタン ( 40 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 20 mL × 2 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 10 % 酢酸エチル ) によって精製し、表題化合物 ( 62 mg、28 % ) を白色固体として得た。LCMS (ESI) : m/z 385.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

10

## 【0894】

工程 3 : ( R ) - N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミドおよび ( S ) - N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミドの調製

20



30

## 【0895】

N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミド ( 60 mg、0.17 mmol ) をキラル SFC ( DAICEL CHIRALPAK AD ( 250 mm × 30 mm、10 μm ) ; Neu - IPA、35 % ) によって分離し、表題化合物 ( R ) - N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミドおよび ( S ) - N - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミドを白色固体として得た。

40

## 【0896】

SFC 上の第 1 のピーク = エナンチオマー A : 収量 2.74 mg、4 % ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.68 ( s、1 H )、7.63 ( d、J = 8.4 Hz、2 H )、7.37 ( d、J = 8.4 Hz、2 H )、7.34 ( s、1 H )、4.71 ( t、J = 8.8 Hz、2 H )、3.42 ( t、J = 8.8 Hz、2 H )、3.03 - 3.00 ( m、2 H )、2.93 - 2.89 ( m、1 H )、1.54 ( s、3 H )、1.23 ( d、J = 6.8 Hz、6 H ) ; LCMS (ESI) : m/z 385.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

## 【0897】

50

SFC上の第2のピーク = エナンチオマー B : 収量 8.51 mg、14% ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.67 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.70 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H) ; LCMS (ESI) :  $m/z$  363.0 (M + H) $^+$ .

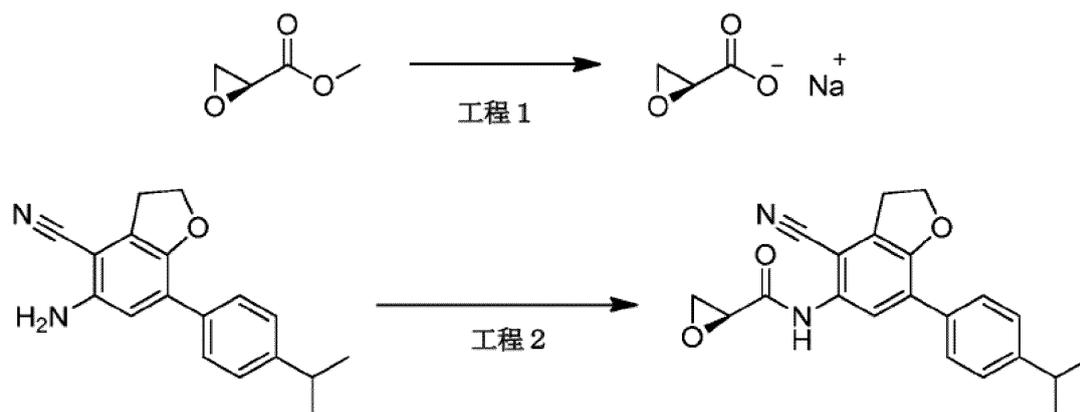
#### 実施例 44

##### 【0898】

(S)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製 10

##### 【0899】

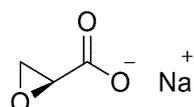
全体的な反応スキームは以下の通りであった :



20

##### 【0900】

工程 1 : (S)-オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩の調製



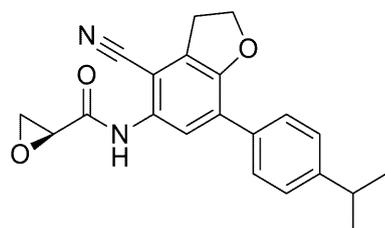
30

##### 【0901】

(S)-メチルオキシラン-2-カルボキシレート (500 mg、4.90 mmol) の MeOH (10 mL) 中の混合物に、0 で NaOH (205 mg、5.1 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。有機層を濃縮し、表題化合物 (460 mg、85%) を白色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。

##### 【0902】

工程 2 : (S)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製 40



##### 【0903】

50

DMAP (11 mg、0.09 mmol)、5-アミノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル (250 mg、0.90 mmol)、(2S)-オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (148 mg、1.35 mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.38 mL、2.69 mmol) および T<sub>3</sub>P (1.7 g、2.7 mmol、酢酸エチル中50%) の EtOAc (5 mL) 中の溶液を 80 °C で 3 時間 10 攪拌した。反応溶液をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~25% 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (32 mg、10%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 349.0 (M+H)<sup>+</sup>.

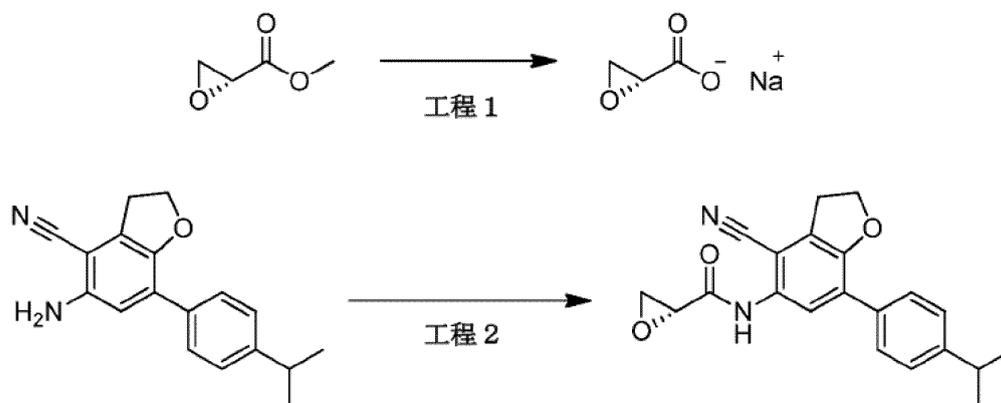
#### 実施例 45

##### 【0904】

(R)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製

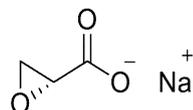
##### 【0905】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:



##### 【0906】

工程 1: (2R)-オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩



##### 【0907】

メチル(R)-メチルオキシラン-2-カルボキシレート (1.0 g、9.8 mmol) の MeOH (20 mL) 中の混合物に、NaOH (411 mg、10.29 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。有機層を真空下で濃縮した。有機層を濃縮し、表題化合物 (900 mg、84%) を白色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。

##### 【0908】

工程 2: (R)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製

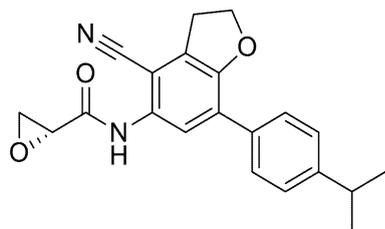
10

20

30

40

50



## 【0909】

DMAP (9 mg、0.07 mmol)、5-アミノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル (200 mg、0.72 mmol)、(2R)-オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (119 mg、1.08 mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.3 mL、2.16 mmol) および T<sub>3</sub>P (1.4 g、2.16 mmol、酢酸エチル中50%) の EtOAc (5 mL) 中の溶液を 80 °C で3時間攪拌した。反応溶液をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0~25% 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (33 mg、13%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 349.0 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

## 【0910】

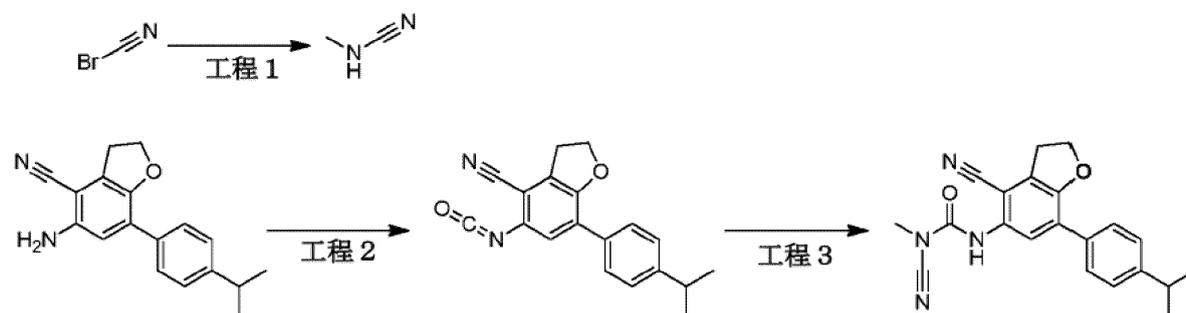
実施例 46

## 【0911】

1-シアノ-3-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1-メチルウレアの調製

## 【0912】

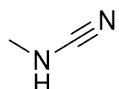
全体的な反応スキームは以下の通りであった:



30

## 【0913】

工程 1: N-メチルシアナミドの調製



40

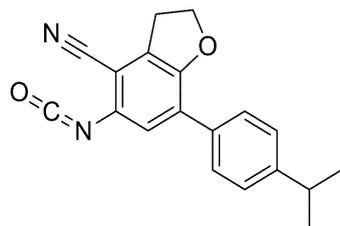
## 【0914】

臭化シアン酸 (8.88 g、83.84 mmol) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19.62 g、185.13 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、メタンアミン塩酸塩 (5.0 g、74.05 mmol) を -78 °C で添加した。反応混合物を -20 °C で3時間攪拌した。反応溶液をフィルタにかけ、溶液を次の工程に直接使用した。

50

## 【0915】

工程2：5 - イソシアナト - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリルの調製



10

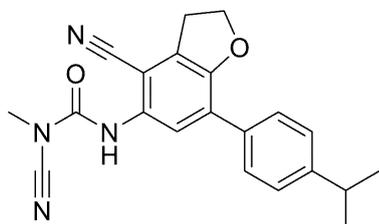
## 【0916】

5 - アミノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル ( 200 mg、0.72 mmol ) および TEA ( 0.3 mL、2.16 mmol ) のジクロロメタン ( 10 mL ) 中の混合物に、ビス ( トリクロロメチル ) カーボネート ( 450 mg、1.52 mmol ) を添加し、混合物を 0 で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して、黄色固体として粗製表題化合物 ( 200 mg ) を得、これを次の工程に直接使用した。

## 【0917】

工程3：1 - シアノ - 3 - ( 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 1 - メチルウレアの調製

20



## 【0918】

5 - イソシアナト - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル ( 200 mg、0.66 mmol )、トリエチルアミン ( 199 mg、1.97 mmol ) のジクロロメタン ( 10 mL ) 中の混合物に、THF ( 10 mL、7 mmol ) 中の 0.7 M N - メチルシアナミドを添加し、混合物を 0 で 3 時間攪拌した。反応溶液をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、濃縮した。残渣を分取 HPLC ( Boston Green ODS 150 \* 30 mm x 5 μm ; 水 ( 0.2% FA ) - ACN ; 60 / 90 ) によって精製し、表題化合物 ( 43.17 mg、18% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.89 ( s, 1H ), 7.64 ( d, J = 7.6 Hz, 2H ), 7.41 ( s, 1H ), 7.35 ( d, J = 7.6 Hz, 2H ), 4.72 ( t, J = 8.4 Hz, 2H ), 3.44 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 3.29 ( s, 3H ), 2.96 - 2.86 ( m, 1H ), 1.22 ( d, J = 6.8 Hz, 3H ); LCMS ( ESI ) : m/z 361.0 ( M + H )<sup>+</sup>.

30

40

## 実施例 47

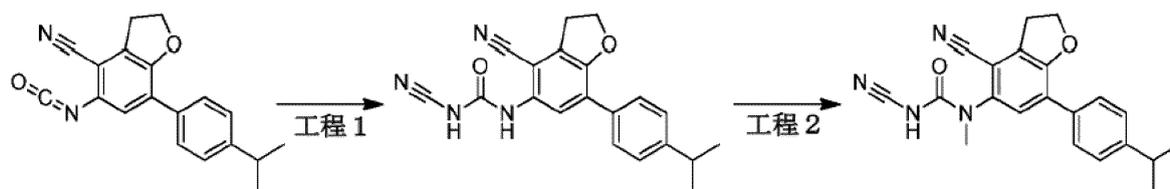
## 【0919】

3 - シアノ - 1 - [ 4 - シアノ - 7 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ] - 1 - メチル - ウレアの調製

## 【0920】

全体的な反応スキームは以下の通りであった：

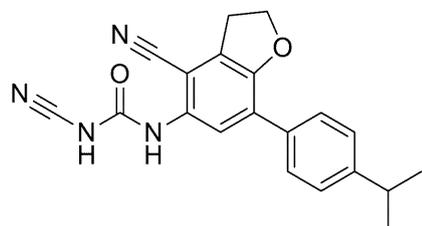
50



## 【0921】

工程1：1-シアノ-3-[4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]ウレアの調製

10



## 【0922】

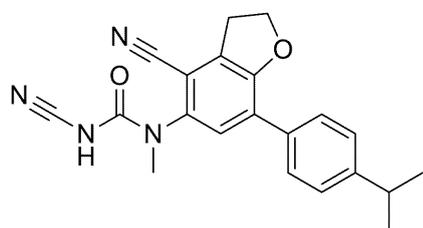
水酸化ナトリウム(107mg、2.66mmol)の水(2mL)中の溶液に、シアナミド(298mg、7.1mmol)を添加した。次いで、ジクロロメタン(5mL)中の5-イソシアナト-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル(540mg、1.77mmol)を室温で10分間にわたってその中に滴加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。混合物を2M HCl(5mL)でクエンチした。EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、表題化合物(500mg、81%)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS(ESI): m/z 347.1(M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0923】

工程2：3-シアノ-1-[4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]-1-メチル-ウレアの調製

30



## 【0924】

1-シアノ-3-[4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]ウレア(200mg、0.66mmol)および水酸化ナトリウム(27mg、0.66mmol)の水(2mL)中の溶液に、ジクロロメタン(3mL)中の硫酸ジメチル(0.56mL、0.66mmol)を添加した。得られた溶液を0で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC(Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm、水(0.2%FA)-CAN、56%-86%)によって精製し、表題化合物(21mg、10%)を黄色固体として得て、これを2D-NMR(HMBC)によって確認した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

40

11.76(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 4.62(t, J=8.8Hz, 2H)

50

), 3.79 (s, 3H), 3.61 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 361.2 (M+H)<sup>+</sup>.

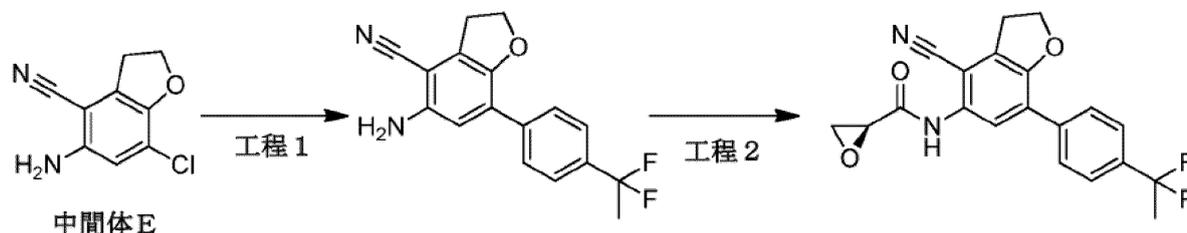
#### 実施例 48

##### 【0925】

(S)-N-(4-シアノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製

##### 【0926】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:

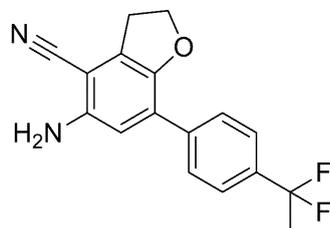


10

##### 【0927】

工程1: 5-アミノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル

20



##### 【0928】

5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル (500 mg、2.6 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中の溶液に、酢酸カリウム (504 mg、5.2 mmol)、Xphos Pd G<sub>2</sub> (202 mg、0.26 mmol)、Xphos (122 mg、0.26 mmol) および 2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1033 mg、3.9 mmol) を添加した。得られた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、80

30

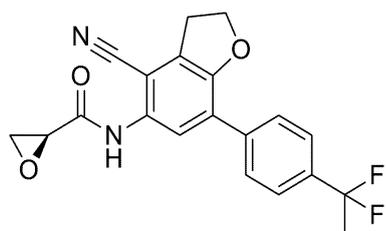
で4時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィ (石油エーテル中 0~10% EtOAc) によって精製し、黄色固体として表題化合物 (300 mg、39%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.66 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 18.4 Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 301.1 (M+H)<sup>+</sup>.

40

##### 【0929】

工程2: (S)-N-(4-シアノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製

50



## 【0930】

DMAP (4 mg、0.03 mmol)、5-アミノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル (100 mg、0.33 mmol)、ナトリウム(S)-オキシラン-2-カルボキシレート (73 mg、0.66 mmol)、TEA (0.14 mL、1.00 mmol) および T<sub>3</sub>P (636 mg、1.00 mmol、酢酸エチル中50%) の EtOAc (1 mL) 中の溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中30%酢酸エチル) によって精製し、表題 (36.47 mg、30%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.19 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.74 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 1.99 (t, J = 18.8 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 371.0 (M+H)<sup>+</sup>.

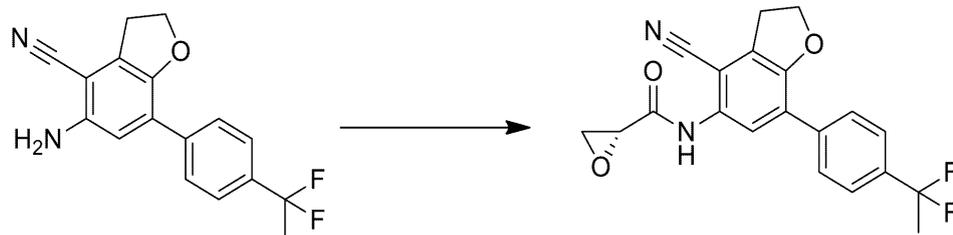
## 実施例 49

## 【0931】

(R)-N-(4-シアノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製

## 【0932】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:



## 【0933】

DMAP (4 mg、0.03 mmol)、5-アミノ-7-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル (100 mg、0.33 mmol)、ナトリウム(R)-オキシラン-2-カルボキシレート (73 mg、0.66 mmol)、TEA (0.14 mL、1.0 mmol) および T<sub>3</sub>P (636 mg、1.0 mmol、酢酸エチル中50%) の EtOAc (1 mL) 中の溶液を室温で1時間撹拌した。反応溶液を EtOAc (5 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3) で洗浄し、有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中30%酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (36.56 mg、30%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.19 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.74 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10 - 3.02 (m

, 1 H), 2.99 - 2.89 (m, 1 H), 1.99 (t, J = 18.8 Hz, 3 H); LCMS (ESI): m/z 371.0 (M + H)<sup>+</sup>.

【0934】

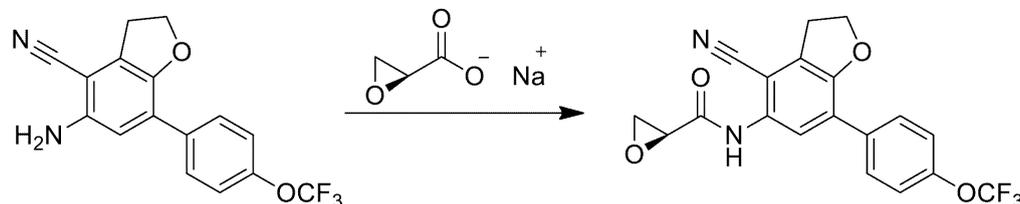
実施例 50

【0935】

(S) - N - (4 - シアノ - 7 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) オキシラン - 2 - カルボキサミドの調製

【0936】

全体的な反応スキームは以下の通りであった:



10

【0937】

5 - アミノ - 7 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル (80 mg, 0.25 mmol)、(2S) - オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 (83 mg, 0.75 mmol)、DMAP (4 mg, 0.02 mmol)、TEA (0.1 mL, 0.75 mmol) および T<sub>3</sub>P (477 mg, 0.75 mmol、酢酸エチル中 50%) の酢酸エチル (3 mL) 中の溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm x 5 μm; 水 (0.2% FA) - ACN; 55 / 85) で精製して、表題化合物 (8.84 mg, 9%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 10.20 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 4.73 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.65 - 3.64 (m, 1 H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.10 - 3.02 (m, 1 H), 2.94 - 2.92 (m, 1 H); LCMS (ESI): m/z 391.0 (M + H)<sup>+</sup>.

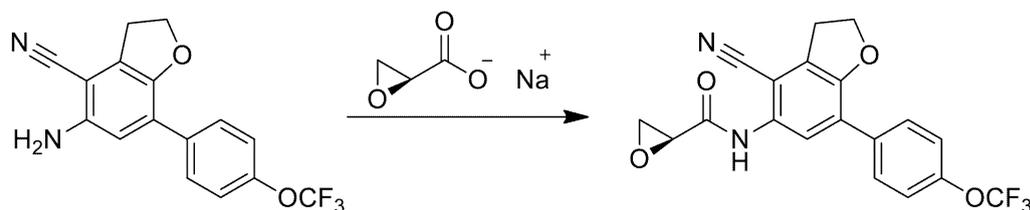
20

30

実施例 51

【0938】

(R) - N - (4 - シアノ - 7 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) オキシラン - 2 - カルボキサミドの調製



40

【0939】

表題化合物 (33.6 mg, 53%) を白色固体として得た。これは、実施例 50 について概説した手順に従って、5 - アミノ - 7 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル (50 mg, 0.16 mmol)、(2R) - オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 (26 mg, 0.23 mmol) から調製した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm x 5 μm; 水 (0.2% FA) - ACN; 55 / 85) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 10.20 (s, 1 H), 7.83 (dd

50

,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$ ),  $7.48 \text{ (d, } J = 8.8 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ ,  $4.74 \text{ (t, } J = 8.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ ,  $3.47 - 3.43 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$ ,  $3.45 \text{ (t, } J = 8.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ ,  $3.10 - 3.06 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$ ,  $2.95 - 2.92 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$ ; LCMS (ESI):  $m/z \ 391.0 \text{ (M+H)}^+$ .

### 実施例 5 2

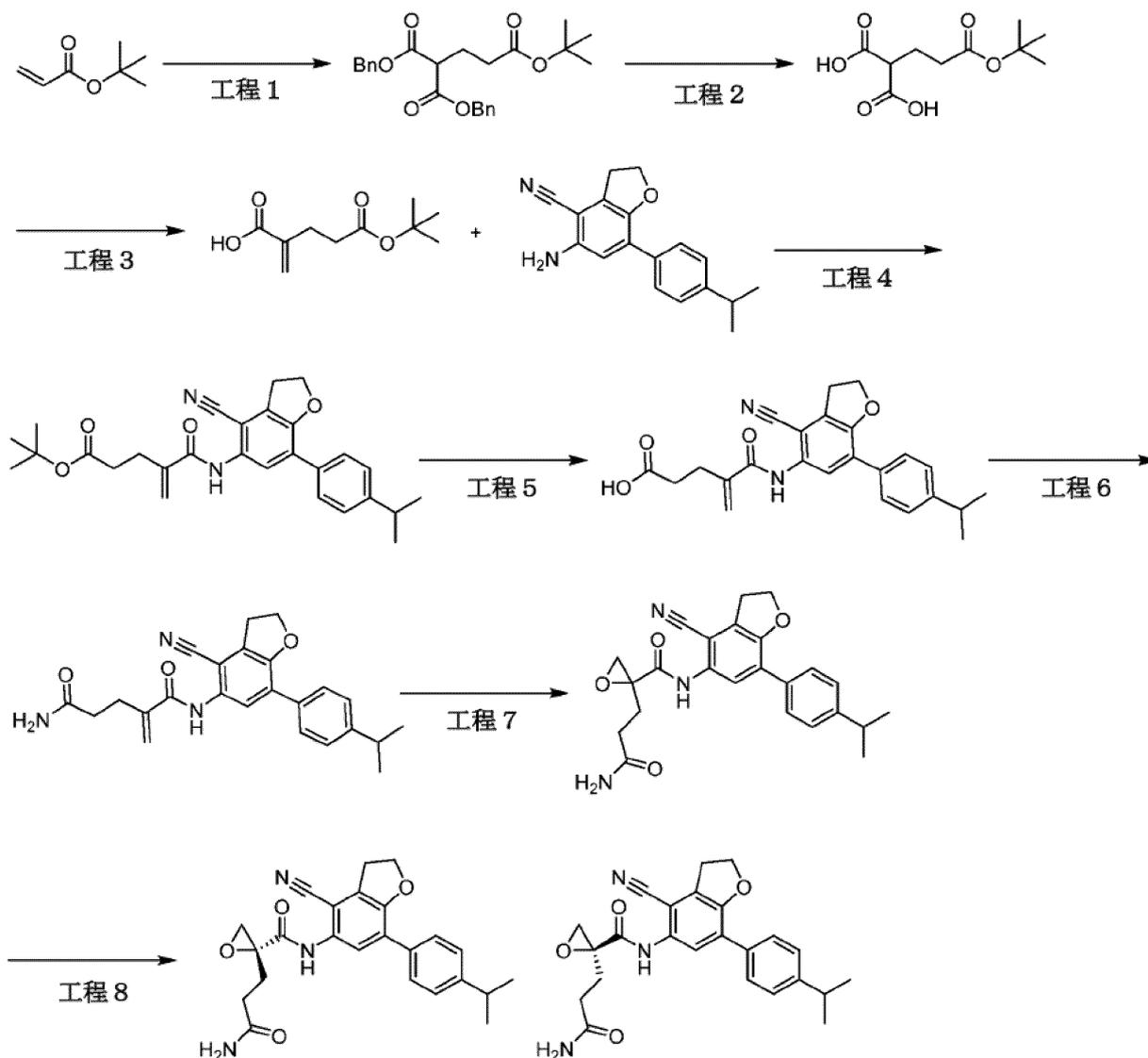
#### 【0940】

(R)-2-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドおよび(S)-2-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-N-(4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)オキシラン-2-カルボキサミドの調製

10

#### 【0941】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：



20

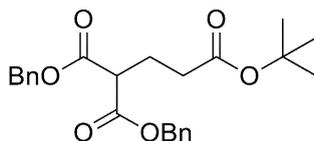
30

40

#### 【0942】

工程 1: 1,1-ジベンジル 3-tert-ブチルプロパン-1,1,3-トリカルボキサミドの調製

50



## 【0943】

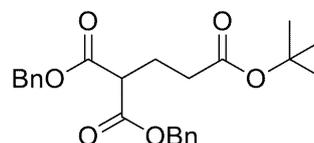
マロン酸ジベンジル (22.18 g、78.02 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、NaH (312 mg、7.8 mmol) を 0 でゆっくり添加し、混合物を 0 で 30 分間撹拌した。次いで、tert-ブチルアクリレート (10.0 g、78.02 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液を 0 でゆっくり添加した。添加後、反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (500 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2) で洗浄し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 10 % EtOAc) によって精製し、無色油状物として表題化合物 (30.0 g、93%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.35 - 7.29 (m, 10H), 5.16 (s, 4H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

10

## 【0944】

工程 2: 2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)マロン酸の調製

20



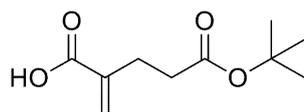
## 【0945】

1,1-ジベンジル 3-tert-ブチルプロパン-1,1,3-トリカルボキシレートおよび 10% Pd/C (0.77 g、7.27 mmol) の THF (300 mL) 中の溶液を、H<sub>2</sub> (15 psi) の雰囲気下で 16 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濃縮して、標題化合物 (16.0 g、95%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.9 (s, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

30

## 【0946】

工程 3: 5-(tert-ブトキシ)-2-メチレン-5-オキソペンタン酸の調製



40

## 【0947】

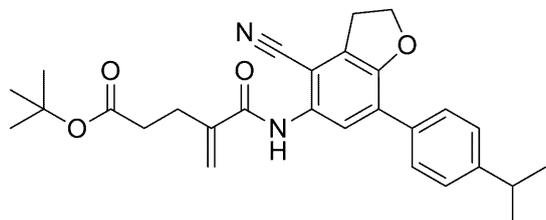
2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)マロン酸 (16.0 g、68.9 mmol)、ホルムアルデヒド (80.0 mL、344.49 mmol、H<sub>2</sub>O 中 37 wt%) およびジエチルアミン (10.0 g、137.79 mmol) の溶液を 100 で 3 時間撹拌した。反応混合物を 1M HCl 水溶液で pH 1 に調整した。次いで、混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。有機層を水 (200 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (9.0 g、65%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

50

CDC1<sub>3</sub>) : 6.34 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0948】

工程4: tert-ブチル4-((4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ペンタ-4-エノートの調製



10

【0949】

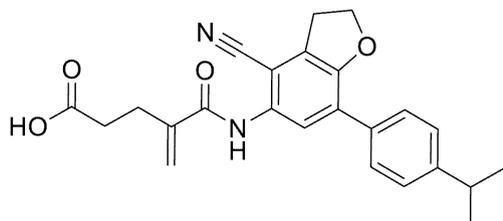
5-アミノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボニトリル(1.0g、3.59mmol)、5-(tert-ブトキシ)-2-メチレン-5-オキソペンタン酸(1.08g、5.39mmol)、DMAP(44mg、0.36mmol)、TEA(2.5mL、17.96mmol)およびT<sub>3</sub>P(3.42g、5.39mmol、酢酸エチル中50%)の酢酸エチル(10mL)中の溶液を50で3時間撹拌した。混合物を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(200mL×3)で抽出した。有機層を水(100mL×3)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中0~25%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(1.0g、60%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC1<sub>3</sub>): 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS(ESI): m/z 405.1 (M - 56 + H)<sup>+</sup>.

20

30

【0950】

工程5: 4-((4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ペンタ-4-エン酸の調製



40

【0951】

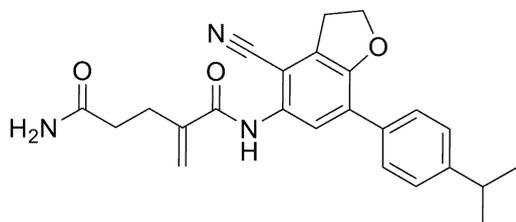
tert-ブチル4-((4-シアノ-7-(4-イソプロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ペンタ-4-エノート(1.0g、2.17mmol)および5% TFAのHFIP(ヘキサフルオロイソプロパノール、20mL)中の混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中0~50%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(700mg、79%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC1<sub>3</sub>): 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.

50

6.6 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0952】

工程6：N<sup>1</sup> - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチレンペンタンジアミドの調製



10

【0953】

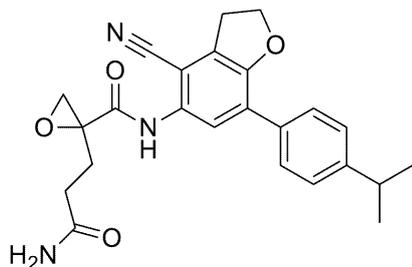
4 - ( (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)カルバモイル)ペンタ - 4 - エン酸 (500 mg、1.24 mmol)、NH<sub>4</sub>Cl (661 mg、12.36 mmol) および DIPEA (2.39 g、18.54 mmol) の DMF (5 mL) 中の混合物に、HATU (705 mg、1.85 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (Boston Uni C18 40 \* 150 \* 5 μm、水 (0.225% FA) - ACN、50 ~ 80%) によって直接精製し、表題化合物 (220 mg、44%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.97 - 5.87 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 404.1 (M + H)<sup>+</sup>.

20

30

【0954】

工程7：2 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) オキシラン - 2 - カルボキサミドの合成



40

【0955】

N<sup>1</sup> - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチレンペンタンジアミド (650 mg、1.61 mmol) の DCM (13 mL) 中の混合物に、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.65 mL、6.44 mmol) および TFAA (1.14 mL、8.06 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出し、

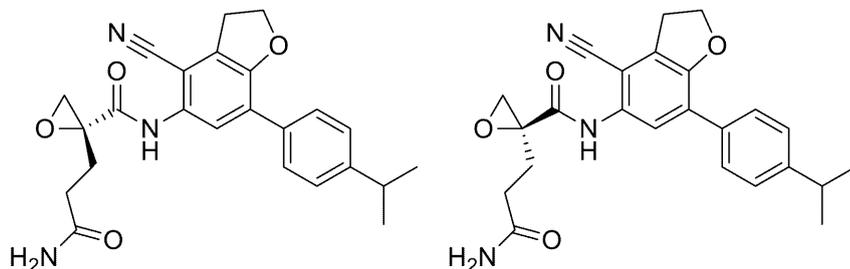
50

L × 3) で抽出した。有機層を水 (100 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。混合物を分取 HPLC (Boston Uni C18 40 \* 150 \* 5 μm、水 (0.2% FA-ACN、42 ~ 72%) によって精製し、表題化合物 (200 mg、30%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) : m/z 420.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0956】

工程 8 : (R) - 2 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) オキシラン - 2 - カルボキサミドおよび (S) - 2 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) オキシラン - 2 - カルボキサミドの調製

10



20

## 【0957】

2 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - (4 - シアノ - 7 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) オキシラン - 2 - カルボキサミド (200 mg、0.48 mmol) を SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm × 30 mm、5 μm)、0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O、MeOH、45 ~ 45%) によって分離し、第 1 の溶出エナンチオマー A (64.38 mg、29%) を白色固体として得、第 2 の溶出エナンチオマー B (45.25 mg、21%) を白色固体として得た。

## 【0958】

エナンチオマー A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.35 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.74 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI) : m/z 420.1 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0959】

エナンチオマー B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.35 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.74 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI) : m/z 420.1 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 実施例 53

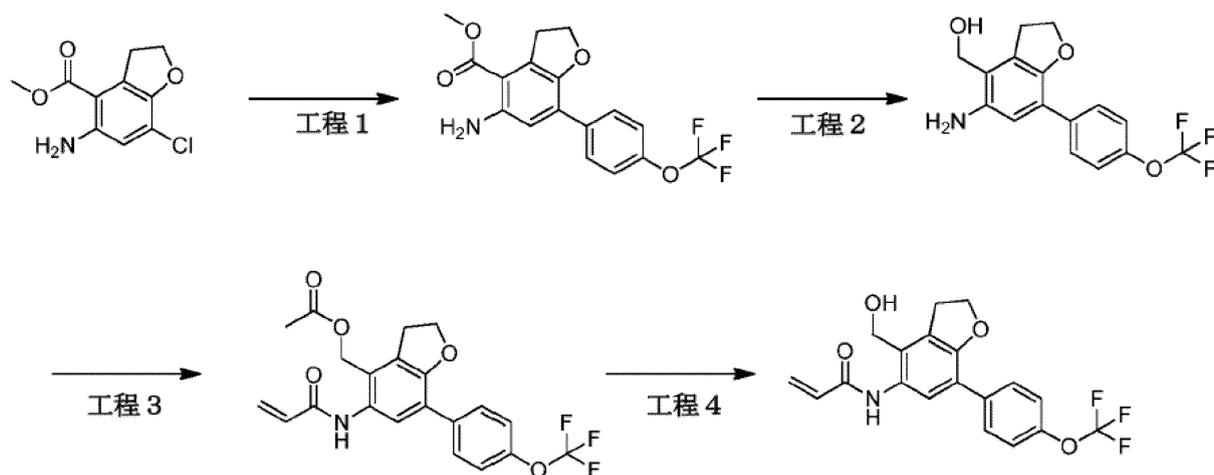
## 【0960】

N - (4 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アクリルアミドの調製

## 【0961】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった :

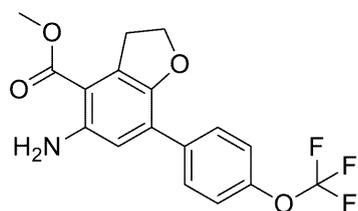
50



10

## 【0962】

工程 1：メチル 5 - アミノ - 7 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレート の調製



20

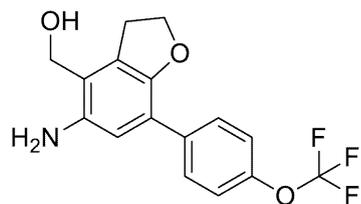
## 【0963】

メチル 5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレート ( 196 mg、0.86 mmol )、( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ボロン酸 ( 177 mg、0.86 mmol )、Xphos Pd G<sub>2</sub> ( 72 mg、0.09 mmol )、Xphos ( 40 mg、0.09 mmol ) および KOAc ( 254 mg、2.58 mmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 mL ) および水 ( 0.50 mL ) 中の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、80 で 3 時間 攪拌 した。反応 溶液 を 水 ( 50 mL ) で クエンチ し、EtOAc ( 50 mL × 2 ) で 抽出 した。この 有機層 を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上 で 乾燥 させ、フィルタ にか け、濃縮 した。残渣 を 分取 TLC ( 石油エーテル 中 30% 酢酸エチル ) に よって 精製 し、表題 化合物 ( 250 mg、66% ) を 緑色 油状物 として 得た。LCMS (ESI) : m/z 353.9 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0964】

工程 2：( 5 - アミノ - 7 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) メタノール の調製



40

## 【0965】

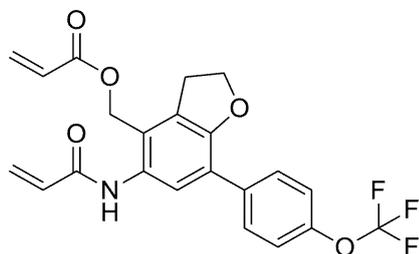
メチル 5 - アミノ - 7 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボキシレート ( 250 mg、0.57 mmol ) の THF ( 4 mL ) 中の 溶液 に、LiAlH<sub>4</sub> ( 64 mg、1.7 mmol ) を 0 で 添加 した。次い

50

で、反応混合物を0 で1時間撹拌した。混合物を水(1 mL)、1 M NaOH溶液(1 mL)でクエンチし、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中50%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(150 mg、82%)を白色固体として得た。LCMS(ESI): m/z 326.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0966】

工程3: (5-アクリルアミド-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチルアクリレートの調製



10

【0967】

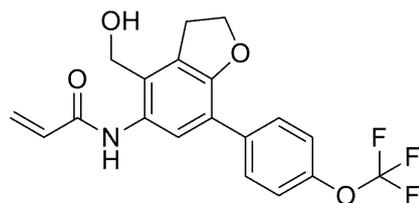
(5-アミノ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メタノール(100 mg、0.31 mmol)およびDIPEA(0.08 mL、0.46 mmol)のDCM(2 mL)中の溶液を-78 に冷却し、温度を-78 に維持しながら塩化アクリロイル(0.04 mL、0.62 mmol)を添加した。得られた混合物を-78 で1時間撹拌した。次いで、反応物を水(1 mL)でクエンチし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取HPLC(Boston Green ODS 150\*30 mm\*5 μm、水(0.225% FA)-CAN、65~95%)によって精製し、表題化合物(40 mg、30%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.73(s, 1 H), 7.78(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.43(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.36(s, 1 H), 6.47(d, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.33(dd, J = 16.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.25-6.13(m, 2 H), 5.95(dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1 H), 5.75(dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1 H), 5.12(s, 2 H), 4.63(t, J = 8.8 Hz, 2 H).

20

30

【0968】

工程4: N-(4-(ヒドロキシメチル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アクリルアミド



40

【0969】

(5-アクリルアミド-7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチルアクリレート(40 mg、0.10 mmol)のTHF(1 mL)中の溶液に、1 M水酸化リチウム-水和物水溶液(1 mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。残渣を分取HPLC(Boston Green ODS 150\*30 mm\*5 μm、水(0.225% FA)-CAN、45~75%)によって精製し、表題化合物(9.07 mg、24%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H N

50

MR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.61 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.47 (dd,  $J = 17.2, 10.0$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 17.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.12 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.46 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  362.0 ( $M - H_2O + H$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 54

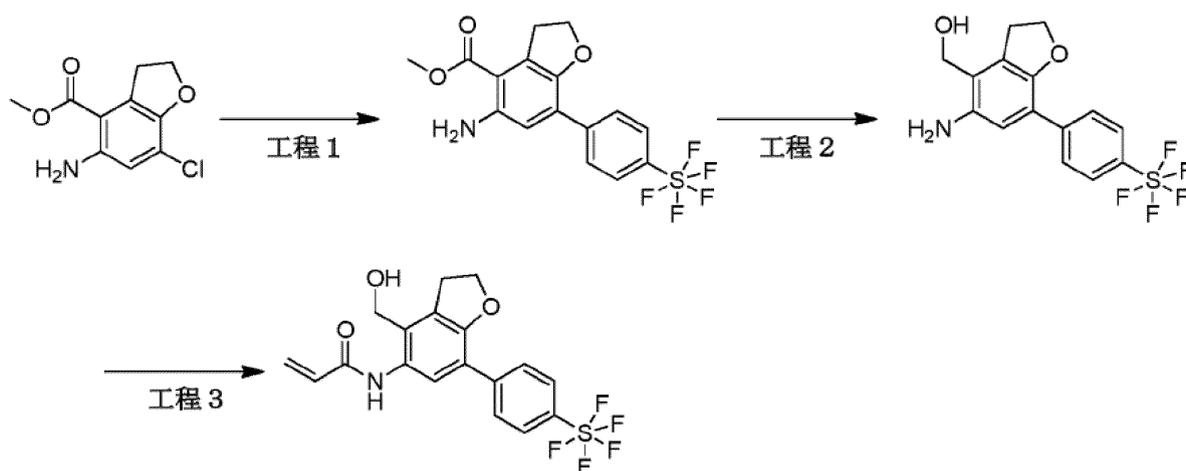
##### 【0970】

N-[4-(ヒドロキシメチル)-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]プロパ-2-エナミドの調製

10

##### 【0971】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

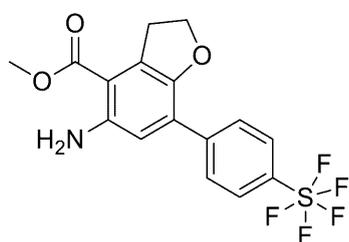


20

##### 【0972】

工程 1：メチル 5-アミノ-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシレートの調製

30



##### 【0973】

Xphos Pd G<sub>2</sub> (81 mg, 0.10 mmol)、KOAc (285 mg, 2.90 mmol)、メチル 5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシレート (220 mg, 0.97 mmol)、ペンタフルオロ-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-6-スルファン (383 mg, 1.16 mmol) および Xphos (45 mg, 0.10 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (0.5 mL) 中の溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下、80 で 3 時間 攪拌 した。反応溶液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機物をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル中 50% DCM) によって精製し、表題化合物 (130 mg, 34%) を緑色油状物として得た。<sup>1</sup>

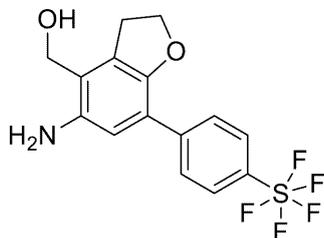
40

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.82 - 7.76 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.56 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  396.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

## 【0974】

工程2: [5-アミノ-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル]メタノールの調製



10

## 【0975】

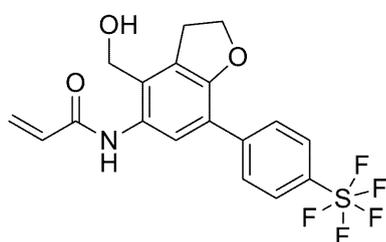
メチル5-アミノ-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキシレート(130 mg、0.33 mmol)のTHF(2 mL)中の溶液に、 $\text{LiAlH}_4$ (38 mg、0.99 mmol)を0で添加した。次いで、反応混合物を0で1時間撹拌した。混合物を水(1 mL)、1 M  $\text{NaOH}$ 水溶液(1 mL)および水(1 mL)によってクエンチし、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、混合物をフィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中30%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(70 mg、58%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.80 - 7.74 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.60 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.26 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H); LCMS (ESI):  $m/z$  368.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

20

## 【0976】

工程3: N-[4-(ヒドロキシメチル)-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]プロパ-2-エナミドの調製

30



## 【0977】

[5-アミノ-7-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル]メタノール(70 mg、0.19 mmol)のDCM(2 mL)中の溶液に、DIPEA(0.05 mL、0.29 mmol)および塩化アクリロイル(0.02 mL、0.19 mmol)を-78で添加した。混合物を-78で1時間撹拌した。反応物を水(10 mL)で希釈し、ジクロロメタン(30 mL x 3)で抽出した。有機物をブライン(20 mL x 2)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル中50%酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(6.81 mg、9%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.63 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H),

40

50

6.49 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 444.1 (M + Na)<sup>+</sup>.

【0978】

実施例 55

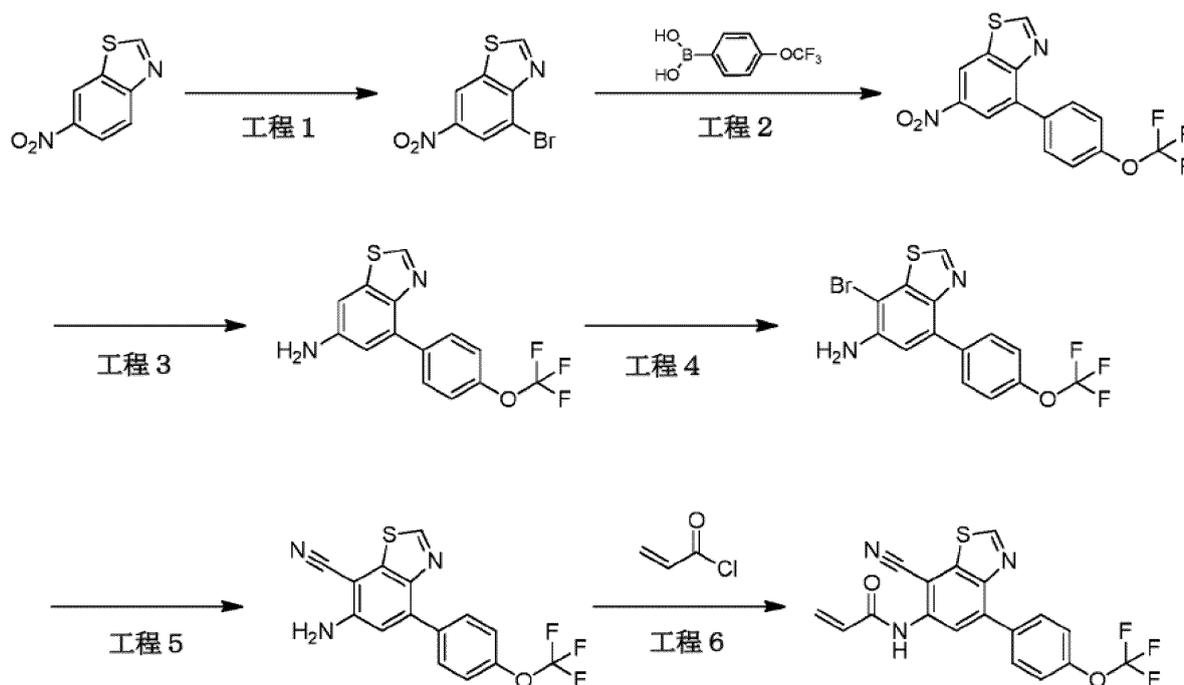
【0979】

N-(7-シアノ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アクリルアミドの調製

10

【0980】

一般的な反応スキームは、以下の通りであった：

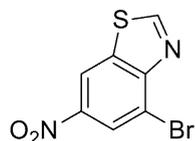


20

30

【0981】

工程 1：4-ブロモ-6-ニトロベンゾ[d]チアゾールの調製



【0982】

6-ニトロベンゾ[d]チアゾール (10.0 g、55.5 mmol) の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 mL) 中の溶液に、0 で NBS (10.87 g、61.05 mmol) を添加した。混合物を 60 で 5 時間攪拌した。混合物を水 (500 mL) でクエンチし、EtOAc (1 L × 3) で抽出した。有機層を水 (500 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) で洗浄して、表題化合物 (10 g、69%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.37 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

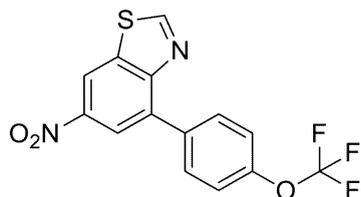
40

【0983】

工程 2：6-ニトロ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チ

50

## アゾールの調製



## 【0984】

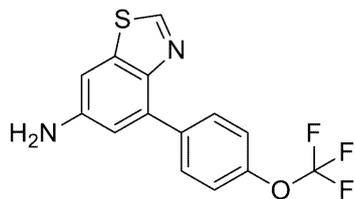
4 - プロモ - 6 - ニトロベンゾ [ d ] チアゾール ( 4 . 9 0 g 、 1 8 . 9 1 m m o l ) 、 ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ボロン酸 ( 4 . 6 7 g 、 2 2 . 7 m m o l ) 、 Pd ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 1 . 3 8 g 、 1 . 8 9 m m o l ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 7 . 8 4 g 、 5 6 . 7 4 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサソ ( 5 0 m L ) および水 ( 5 m L ) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下にて 1 0 0 °C で 2 時間 攪拌 した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル中 0 ~ 2 5 % E t O A c ) によって精製し、黄色固体として表題化合物 ( 5 . 0 g 、 7 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 9 . 3 2 ( s , 1 H ) , 8 . 9 2 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 4 8 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 9 4 - 7 . 1 3 ( m , 2 H ) , 7 . 4 1 ( d , J = 8 . 0 H z , 2 H ) ; L C M S ( E S I ) : m / z 3 4 1 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

10

20

## 【0985】

工程 3 : 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - アミンの調製



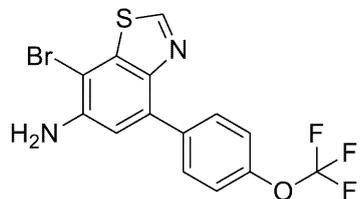
30

## 【0986】

6 - ニトロ - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ベンゾ [ d ] チアゾール ( 5 . 0 g 、 1 4 . 6 9 m m o l ) および 1 0 % Pd / C ( 1 . 5 6 g 、 1 4 . 6 9 m m o l ) のエタノール ( 1 0 0 m L ) 中の溶液を H<sub>2</sub> ( 1 5 p s i ) 下、室温で 1 6 時間 攪拌 した。反応混合物をフィルタにかけ、濃縮し、表題化合物 ( 4 . 2 g 、 9 2 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 - 7 . 8 1 ( m , 2 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 2 0 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 9 3 ( s , 2 H ) ; L C M S ( E S I ) : m / z 3 1 1 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

## 【0987】

工程 4 : 7 - プロモ - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - アミンの調製



40

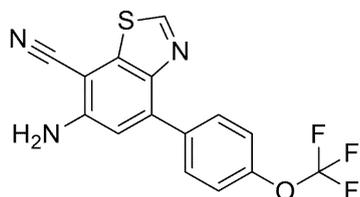
## 【0988】

50

4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - アミン (4.2 g、13.54 mmol) および NBS (2.41 g、13.54 mmol) の DCM (50 mL) 中の溶液を 0 で 1 時間攪拌した。残渣を、(石油エーテル中 0 ~ 25 % 酢酸エチル) で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (3.8 g、72 %) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.79 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.31 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 389.0 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0989】

工程 5: 6 - アミノ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール - 7 - カルボニトリルの調製 10

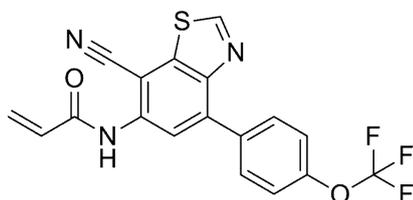


## 【0990】

7 - プロモ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - アミン (2.0 g、5.14 mmol)、t-BuXphos Pd G<sub>3</sub> (408 mg、0.51 mmol) および Zn(CN)<sub>2</sub> (3.02 g、25.69 mmol) の DMA (20 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、135 で 16 時間攪拌した。反応溶液を水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 25 % EtOAc) によって精製し、黄色固体として表題化合物 (1.3 g、75 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.82 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.74 (s, 2H); LCMS (ESI): m/z 335.9 (M+H)<sup>+</sup>. 30

## 【0991】

工程 6: N - (7 - シアノ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル)アクリルアミドの調製



40

## 【0992】

6 - アミノ - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール - 7 - カルボニトリル (120 mg、0.36 mmol) および DIPEA (0.12 mL、0.72 mmol) の DCM 中の混合物に、0 で塩化アクリロイル (0.06 mL、0.72 mmol) を添加した。次いで、反応物を 0 で 1 時間攪拌した。反応溶液を水 (2 mL) でクエンチし、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5 μm、水 (0.225 % FA) - CAN、58 ~ 88 %) によって精製し、表題化合物 (29.43 mg、21 %) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.82 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz 50

, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 16.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.91 (d, J = 10.4, 1.2 Hz, 1 H); LCMS (ESI): m/z 389.9 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 56

##### 【0993】

His タグ化 TEAD タンパク質を TEAD プロジェクト化合物と室温で 30 分間プレインキュベートする。次いで、ビオチン化脂質ポケットプローブを TEAD / 化合物混合物に添加し、室温で 60 分間インキュベートする。脂質ポケットプローブは、平衡に達するまで TEAD 脂質ポケットについて試験化合物と競合する。60 分後、ユウロピウム標識抗 His (Perkin Elmer # AD 0110) および XL665 標識ストレプトアビジン (CIS Bio 610 SAXAC) を TEAD / 試験化合物 / 脂質ポケット混合物に添加し、30 分間インキュベートする。次いで、EnVision マルチラベルプレートリーダー (Perkin Elmer カタログ番号 2104-0010 A) を使用して TR-FRET 値を測定する。脂質ポケットプローブが予想通り TEAD に結合する場合、TR-FRET シグナルは、抗 His Eu および XL665 の近接に起因する。例えば、TEAD 脂質ポケット結合剤が脂質ポケットのプローブに結合して置換する場合、TEAD : プローブ相互作用の破壊は、TR-FRET シグナルの低下をもたらす。TEAD 脂質ポケット結合剤としての化合物の効力は、非線形 4 パラメータ曲線適合を使用して生成された IC<sub>50</sub> 値によって決定される。このアッセイフォーマットは、TR-FRET アッセイフォーマットに必要な TEAD タンパク質の濃度が低いため、前述の TEAD 脂質ポケット FP アッセイよりも高感度の脂質ポケット親和性の測定を可能にする。

10

20

##### 【0994】

実施例 1 ~ 51 の化合物の結果を以下の表 2 に示す。

30

40

50

【表 2】

化合物	脂質 HTRF TEAD1 IC <sub>50</sub> [uM]	脂質HTRF TEAD2 IC <sub>50</sub> [uM]	脂質 HTRF TEAD3 IC <sub>50</sub> [uM]	脂質 HTRF TEAD4 IC <sub>50</sub> [uM]
実施例1の 最終生成物	0.79	0.05	0.19	0.02
実施例2の 最終生成物	0.26	0.13	1.13	0.28
実施例3の 最終生成物	1.55	0.64	18.00	1.15
実施例4の 最終生成物	0.12	0.26	0.28	0.46
実施例5の 最終生成物	0.03	0.02	0.07	0.01
実施例6の 最終生成物	0.07	0.04	0.21	0.04
実施例7の 最終生成物	0.06	0.23	0.13	0.12
実施例8の 最終生成物	0.04	0.09	0.20	0.02
実施例9の 最終生成物	0.23	0.54	1.30	1.10
実施例10の 最終生成物	1.50	6.30	8.30	17.00
実施例11の 最終生成物	1.20	1.75	3.60	5.70
実施例12の 最終生成物	0.59	1.05	2.45	0.40
実施例13の 最終生成物	0.12	0.17	0.33	0.03
実施例14の 最終生成物	0.04	0.03	0.06	0.07

10

20

30

40

50

実施例 15 の 最終生成物	2. 20	0. 73	4. 10	0. 34
実施例 16 の 最終生成物	0. 14	0. 54	0. 09	0. 28
実施例 17 の 最終生成物	0. 71	1. 30	5. 30	0. 47
実施例 18 の 最終生成物	0. 22	0. 21	0. 43	0. 76
実施例 19 の 最終生成物	1. 35	2. 55	3. 15	5. 75
実施例 20 の 最終生成物	0. 12	0. 54	0. 41	0. 04
実施例 21 の 最終生成物	0. 08	0. 36	0. 16	0. 06
実施例 22 の 最終生成物	0. 19	0. 25	0. 45	0. 12
実施例 23 の 最終生成物	0. 05	0. 41	0. 08	0. 17
実施例 24 の 最終生成物	1. 60	0. 21	> 50. 00	0. 56
実施例 25 の 最終生成物	0. 04	0. 01	0. 36	0. 04
実施例 26 の 最終生成物	0. 24	0. 15	1. 00	0. 08
実施例 27 の 最終生成物	0. 20	0. 53	0. 16	0. 07
実施例 28 の 最終生成物	0. 23	1. 40	0. 56	0. 10
実施例 29 の 最終生成物	0. 05	0. 04	0. 04	0. 02
実施例 30 の 最終生成物	0. 58	0. 27	1. 25	0. 14

10

20

30

40

50

実施例 3 1 の 最終生成物	4. 8 0	1. 7 0	0. 9 7	1. 5 0
実施例 3 2 の 最終生成物	0. 0 8	0. 2 0	0. 7 8	0. 0 8
実施例 3 3 の 最終生成物	0. 2 7	0. 3 7	2. 6 0	0. 2 0
実施例 3 4 の 最終生成物	2. 4 0	5. 0 0	3 1. 0 0	1. 2 0
実施例 3 5 の エナンチオマー C	0. 0 6	2. 2 0	0. 2 2	2. 1 0
実施例 3 5 の エナンチオマー D	0. 0 4	3. 5 0	0. 0 9	1. 1 0
実施例 3 6 の 最終生成物	1 7. 0 0	0. 6 1	> 5 0. 0 0	0. 2 3
実施例 3 7 の 最終生成物	0. 0 5	0. 0 9	0. 1 3	0. 0 5
実施例 3 8 の 最終生成物	0. 0 9	0. 0 7	0. 0 9	0. 1 0
実施例 3 9 の 最終生成物	0. 0 6	0. 0 5	0. 0 7	0. 0 4
実施例 4 0 の 最終生成物	0. 0 9	0. 8 5	0. 1 6	0. 7 6
実施例 4 1 の 最終生成物	0. 2 7	1. 0 0	0. 6 9	1. 5 0
実施例 4 2 の エナンチオマー A	2. 0 0	0. 9 8	8. 4 0	2. 5 0
実施例 4 2 の エナンチオマー B	2. 1 0	1. 1 0	7. 5 0	2. 7 0
実施例 4 3 の エナンチオマー A	3 6. 0 0	> 5 0. 0 0	> 5 0. 0 0	6. 6 0
実施例 4 3 の エナンチオマー B	0. 2 7	0. 2 9	1. 3 0	0. 3 5

10

20

30

40

50

実施例44の 最終生成物	0.04	0.03	0.14	0.04	
実施例45の 最終生成物	2.90	2.80	36.00	0.64	
実施例46の 最終生成物	0.17	0.18	1.40	0.07	10
実施例47の 最終生成物	2.90	2.70	30.00	0.84	
実施例48の 最終生成物	0.05	0.06	0.18	0.09	
実施例49の 最終生成物	2.90	4.10	9.10	1.10	20
実施例50の 最終生成物	0.03	0.04	0.11	0.05	
実施例51の 最終生成物	11.00	4.20	>50.00	2.20	
実施例52の エナンチオマーA	1.30	0.62	0.87	6.30	
実施例52の エナンチオマーB	6.00	>50.00	>50.00	>50.00	30

### 実施例57

#### 【0995】

Hisタグ化TEAD2または4タンパク質をTEADプロジェクト化合物と室温で4時間ブレインキュベートする。次いで、ビオチン化脂質ポケットプローブをTEAD/化合物混合物に添加し、室温で60分間インキュベートする。脂質ポケットプローブは、平衡に達するまでTEAD脂質ポケットについて試験化合物と競合する。60分後、ユウロピウム標識抗His(Perkin Elmer #AD 0110)およびXL665標識ストレプトアビジン(CIS Bio 610 SAXAC)をTEAD/試験化合物/脂質ポケット混合物に添加し、30分間インキュベートする。次いで、EnVisionマルチラベルプレートリーダー(Perkin Elmerカタログ番号2104-0010 A)を使用してTR-FRET値を測定する。脂質ポケットプローブが予想通りTEADに結合する場合、TR-FRETシグナルは、抗His EuおよびXL665の近接に起因する。例えば、TEAD脂質ポケット結合剤が脂質ポケットのプローブに結合して置換する場合、TEAD:プローブ相互作用の破壊は、TR-FRETシグナルの低下をもたらす。TEAD脂質ポケット結合剤としての化合物の効力は、非線形4パラメータ曲線適合を使用して生成されたIC50値によって決定される。

#### 【0996】

10

20

30

40

50

実施例 5 3 ~ 5 5 の化合物の結果を以下の表 4 に示す。

【表 3】

化合物	TEAD2 脂質+4時間 HTRF WUX I I C <sub>50</sub> [μM]	TEAD4 脂質+4時間 HTRF WUX I I C <sub>50</sub> [μM]
実施例 5 3 の最終生成物	0. 0 0 3 4	0. 0 0 3 5 5
実施例 5 4 の最終生成物	0. 0 0 8 6	0. 0 0 7 1 9
実施例 5 5 の最終生成物	0. 0 1 8 9	0. 0 1 5 1

10

【0997】

この明細書は、最良の様式を含む本発明を開示するため、かつ任意の当業者による任意のデバイスまたはシステムの作製および使用、ならびに任意の組み込まれる方法の実行を含む、本発明の実施を可能にするために、実施例を使用する。本発明の特許取得の対象となる範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者に想起される他の実施例を含み得る。このような他の実施例が特許請求の範囲の文字通りの言葉と異なる構造要素を有する場合、または、それらが特許請求の範囲の文字通りの言葉と実質的な差異がなく等価な構造要素を含む場合には、このような他の実施例は特許請求の範囲内であることを意図している。

20

【0998】

本開示は、上述した本開示の特定の実施形態および態様に限定されず、特定の実施形態および態様の変形が行われてもよく、依然として添付の特許請求の範囲内に入ることは理解されるべきである。本明細書に引用または依拠される全ての文献は、参照により明示的に組み込まれる。

【配列表】

[2023501989000001.app](#)

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2020/060264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D213/75	C07D213/81 C07D213/84 C07D215/38 C07D237/22	
C07D239/47	C07D263/56 C07D307/79 C07D405/06 C07D471/04	
C07C233/27	A61K31/44 A61K31/47 A61K31/423 A61K31/343	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/323463 A1 (MATSUYA TAKAHIRO [JP] ET AL) 30 October 2014 (2014-10-30) page 119ff.; claims; examples 14, 181, 209; tables 98, 133, 139	1-53
A	M. ARSHAD SIDDIQUI ET AL: "Small Molecule JNK (c-Jun N-Terminal Kinase) Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 8, 22 April 2010 (2010-04-22), pages 3005-3012, XP055722485, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm9003279 figures 4, 8; compounds 4, 19	1-53
	----- -/--	
<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	*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	
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date	*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	
*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)	*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	
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22 January 2021	01/02/2021	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Stroeter, Thomas	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/060264
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LOGRASSO PHILIP ET AL: "Inhibitors of c-jun-N-Terminal Kinase (JNK)",            MINI REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY,            BENTHAM SCIENCE PUBL, NL,            vol. 8, no. 8, 1 July 2008 (2008-07-01),            pages 755-766, XP008177488,            ISSN: 1389-5575, DOI:            10.2174/138955708784912120#STHASH.1GQN1AD2            .DPUF            table 4; compounds 49-60, 65            -----</p>	1-53
A	<p>LU WENCHAO ET AL: "Discovery and biological evaluation of vinylsulfonamide derivatives as highly potent, covalent TEAD autopalmitoylation inhibitors",            EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,            ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,            vol. 184, 9 October 2019 (2019-10-09),            XP085911111,            ISSN: 0223-5234, DOI:            10.1016/J.EJMECH.2019.111767            [retrieved on 2019-10-09]            Compound DC-TEADin13;            figure 4A; table 1            -----</p>	1-53

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/060264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014323463 A1	30-10-2014	AR 089727 A1	10-09-2014
		AU 2013210438 A1	17-07-2014
		BR 112014017466 A2	13-06-2017
		CA 2860765 A1	25-07-2013
		CN 104080774 A	01-10-2014
		CY 1118644 T1	12-07-2017
		DK 2805940 T3	06-02-2017
		EA 201491371 A1	28-11-2014
		EP 2805940 A1	26-11-2014
		ES 2613399 T3	24-05-2017
		HK 1203491 A1	30-10-2015
		HR P20170226 T1	07-04-2017
		HU E033177 T2	28-11-2017
		IL 233437 A	31-01-2017
		JP 5532366 B2	25-06-2014
		JP WO2013108754 A1	11-05-2015
		KR 20140114404 A	26-09-2014
		LT 2805940 T	10-01-2017
		ME 02648 B	20-06-2017
		MX 355434 B	18-04-2018
		PH 12014501456 A1	08-10-2014
		PL 2805940 T3	30-06-2017
		PT 2805940 T	03-02-2017
		SM T201700094 B	08-03-2017
		TW 201341373 A	16-10-2013
		UA 111010 C2	10-03-2016
		US 2014323463 A1	30-10-2014
		WO 2013108754 A1	25-07-2013
		ZA 201405045 B	27-01-2016

-----

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/50 (2006.01)	A 6 1 K 31/50	
C 0 7 D 213/78 (2006.01)	C 0 7 D 213/78	
C 0 7 D 237/22 (2006.01)	C 0 7 D 237/22	
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	C 0 7 D 213/75	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
C 0 7 D 239/47 (2006.01)	C 0 7 D 239/47	Z
C 0 7 D 307/79 (2006.01)	C 0 7 D 307/79	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 215/38 (2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 277/62 (2006.01)	C 0 7 D 277/62	
C 0 7 D 263/56 (2006.01)	C 0 7 D 263/56	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D  
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O  
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B  
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,  
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,  
RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z  
W

イーエヌエー ウェイ 1, シーノオー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 カニンガム, クリティアン エヌ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ  
エイ 1, シーノオー ジェネンテック, インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA07 BA08 BA16 BA42 BA58 BA59 BB02  
CA02 CA03 CA13 CA16 CA53 CA59 CB02 CB03 CB19 DA01 DA13  
FA01  
4C063 AA01 BB09 CC73 CC78 DD12 DD71 EE01  
4C065 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL03 PP04  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA06 BC17 BC41 BC42 BC70 BC82  
GA02 GA07 GA08 GA16 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZB26 ZB27  
ZC41  
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA31 KA01 MA01 MA04 MA72 MA75  
NA14 ZB26 ZB27 ZC41  
4H006 AA01 AA03 AB28 AC53 BJ10 BJ20 BJ50 BM10 BM20 BM30  
BM71 BP30 BV36