

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-522047
(P2018-522047A)

(43) 公表日 平成30年8月9日(2018.8.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/40 (2006.01)	C07D 213/40	4C055
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C063
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00 101	4C086
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 19/02	
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 17/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 199 頁) 最終頁に続く

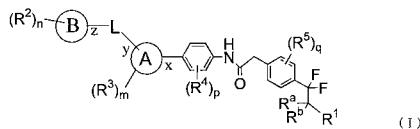
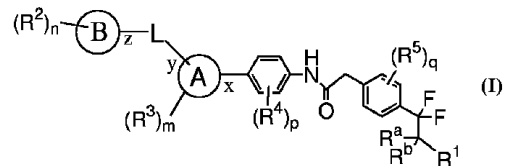
(21) 出願番号	特願2018-505705 (P2018-505705)	(71) 出願人	507119755 グレンマーク・ファーマシューティカルズ ・エスエー
(86) (22) 出願日	平成28年8月2日 (2016.8.2)		
(85) 翻訳文提出日	平成30年3月28日 (2018.3.28)		
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/054639		スイス・2300・ラ・ショー・ドゥーフ オン・シュマン・ドゥ・ラ・コンベタ・5
(87) 国際公開番号	W02017/021879	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成29年2月9日 (2017.2.9)		
(31) 優先権主張番号	2930/MUM/2015	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成27年8月3日 (2015.8.3)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	サンジブ・ダス インド・700007・ウェスト・ベンガ ル・コルカタ・マックタラム・バブー・ス トリート・148

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 RORガンマモジュレータとしての新規化合物

(57) 【要約】

本開示は、レチノイド関連オーファン受容体ガンマ t (ROR t) のモジュレータとして活性である、式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩を対象とする [式中、環A、環B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、R^b、n、m、p及びqは、本明細書において定義するとおりである]。これらの化合物は、ROR t の作用を防止、阻害、または抑制し、したがって、ROR t 媒介性疾患、障害、症候群または状態、例えば、疼痛、炎症、COPD、喘息、関節リウマチ、大腸炎、多発性硬化症、乾癬、神経変性疾患及びがんなどの処置において有用である。

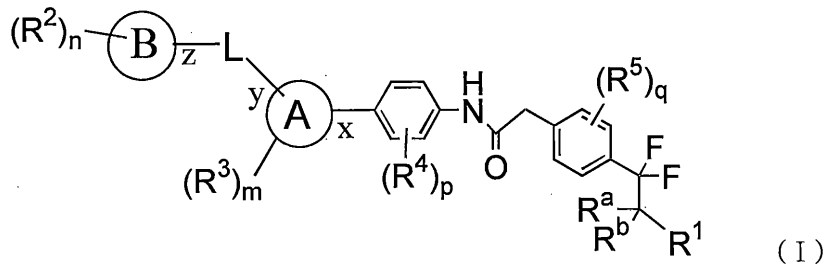


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



10

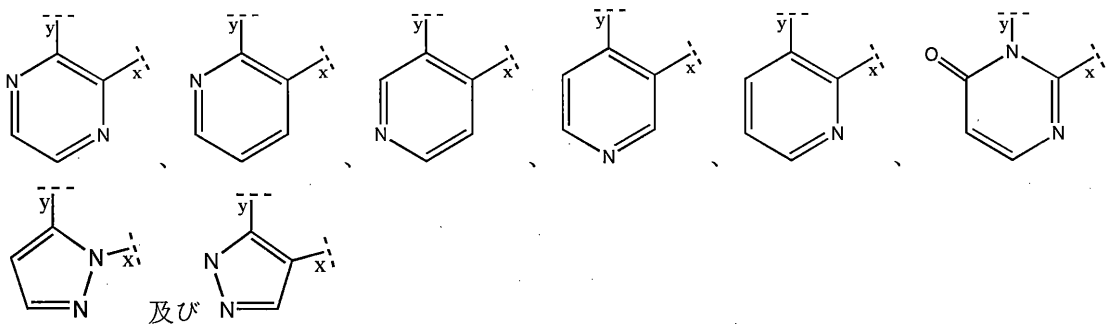
またはその互変異性体、その立体異性体、もしくはその薬学的に許容される塩

[式中、

環 A は、

【化 2】

20



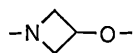
30

から選択され；

環 B は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル及び $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され；

L は、存在しないか、または $y^* - X - (C R^x R^y)_t - * z$ であり；X は、O、N、 R^{x1} 及び

【化 3】



40

から選択され；

x、y 及び z のそれぞれは、結合点を表し；

R^1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_1 \sim 8$ アルコキシから選択され；

R^2 の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ヒドロキシル $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C(O)C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $3 \sim 15$ 員複素環式環から独立に選択され；

50

R³ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

R⁴ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

R⁵ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^a 及び R^b はそれぞれ、水素及び C₁ - 8 アルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^x 及び R^y はそれぞれ、水素、C₁ - 8 アルキル及びヒドロキシ C₁ - 8 アルキルから独立に選択されるか；または R^x 及び R^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 - 6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^{x-1} は、水素または C₁ - 8 アルキルから選択され；

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「m」は、0、1 または 2 であり；

「p」は、0、1 または 2 であり；

「q」は、0、1、2 または 3 であり、

「t」は、0、1、2 または 3 である]。

【請求項 2】

環 B が、シクロヘキシル、フェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

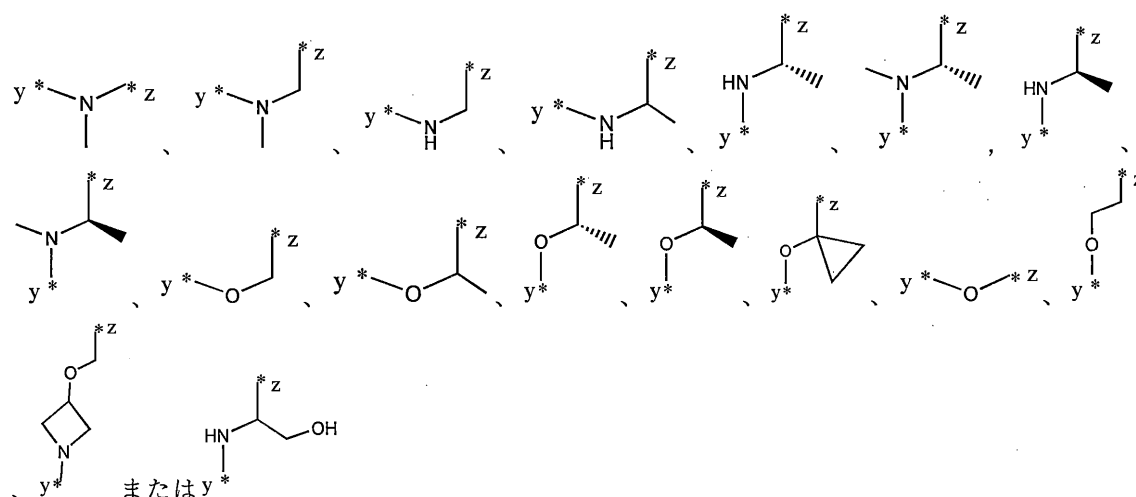
【請求項 3】

L が存在しない、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

L が、

【化 4】



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシである、請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

「n」が、0 である、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

各 R² が独立に、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル、シクロプロピル、C(O)メチル、C(O)シクロプロピルまたはオキセタン-3-イルであり、「n」が、1または2である、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

「m」が、0である、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R³が、メチル、tert-ブチルまたはトリフルオロメチルであり、「m」が、1である、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

「p」が、0である、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項11】

R⁴が、Fであり、pが、1である、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R^a及びR^bの一方が、水素であり、他方が、水素またはメチルである、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R^a及びR^bが、水素である、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R^aが、水素であり、R^bが、メチルである、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項15】

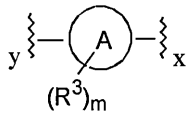
R¹が、メチルであり；R^aが、水素であり、R^bが、水素である、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R¹が、ヒドロキシルであり；R^aが、水素であり、R^bが、メチルである、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

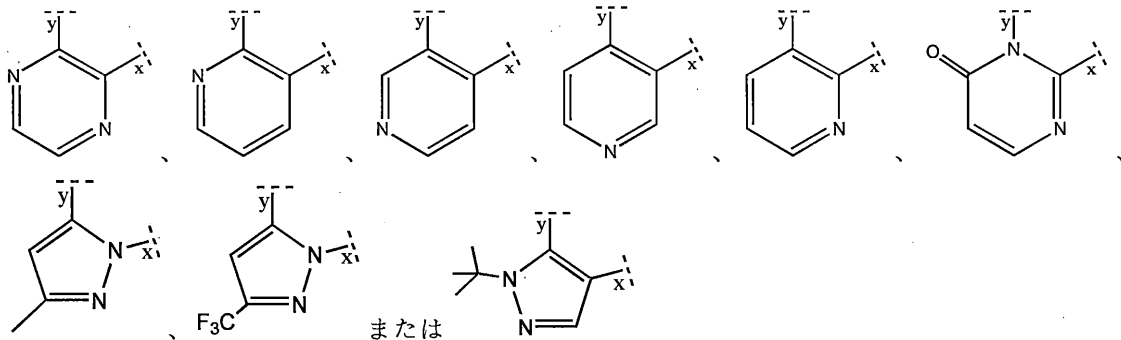
【化5】



30

が、

【化6】



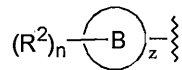
40

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

50

【化 7】



が、シクロヘキシル、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2 - シクロプロピルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、o - トリル、p - トリル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル、1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、4 - (オキサタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、4 - メチルチアゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルである、請求項 1 に記載の化合物。

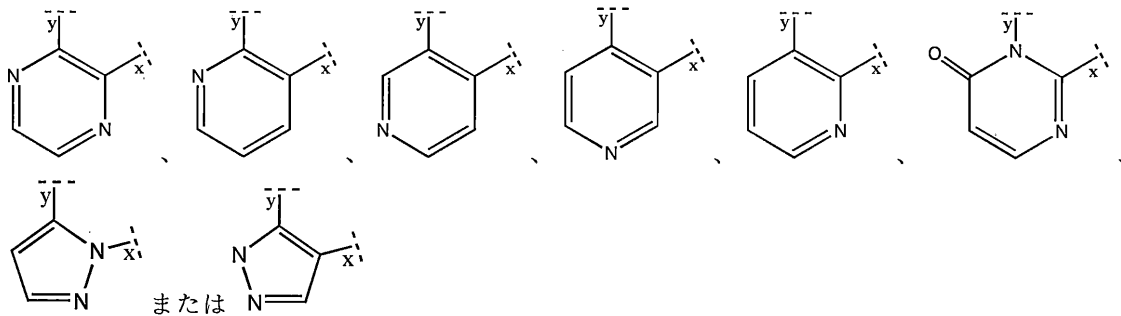
10

20

【請求項 19】

環 A が、

【化 8】



30

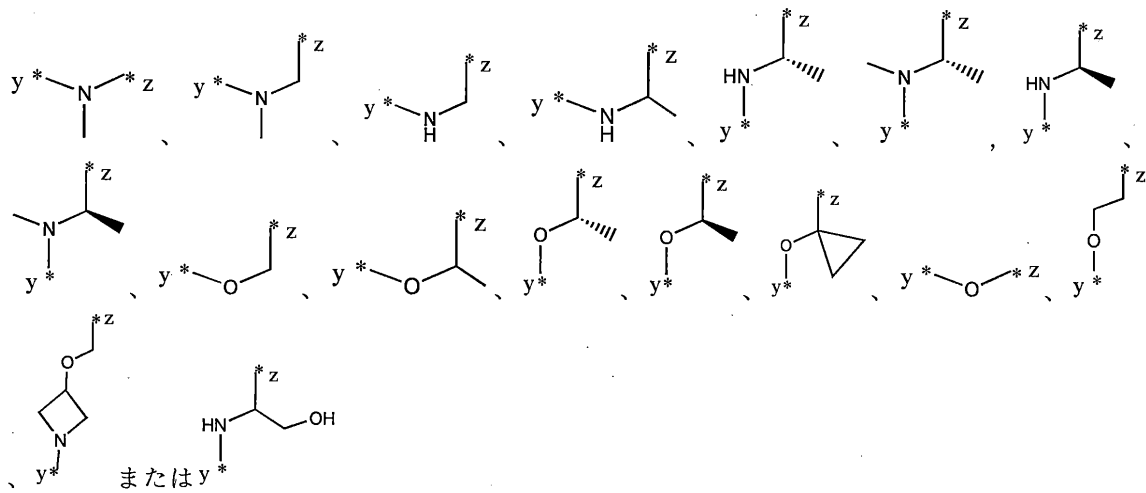
であり；

環 B が、シクロヘキシル、フェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

40

L が、存在しないか、または

【化 9】



10

であり；

R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロ
 20
 ロメチル、シクロプロピル、C(O)メチル、C(O)シクロプロピルまたはオキセタン
 -3-イルであり；

R^3 が、メチル、tert-ブチルまたはトリフルオロメチルであり；

R^4 が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「n」が、0、1または2であり；

「m」が、0または1であり；

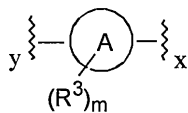
「p」が、0または1であり；

「q」が、0である、請求項 1 に記載の化合物。

30

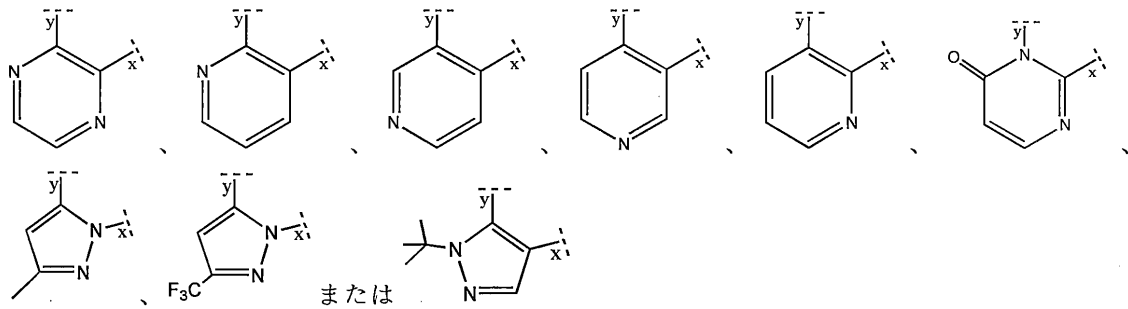
【請求項 20】

【化 10】



が、

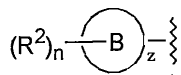
【化 1 1】



10

であり；

【化 1 2】



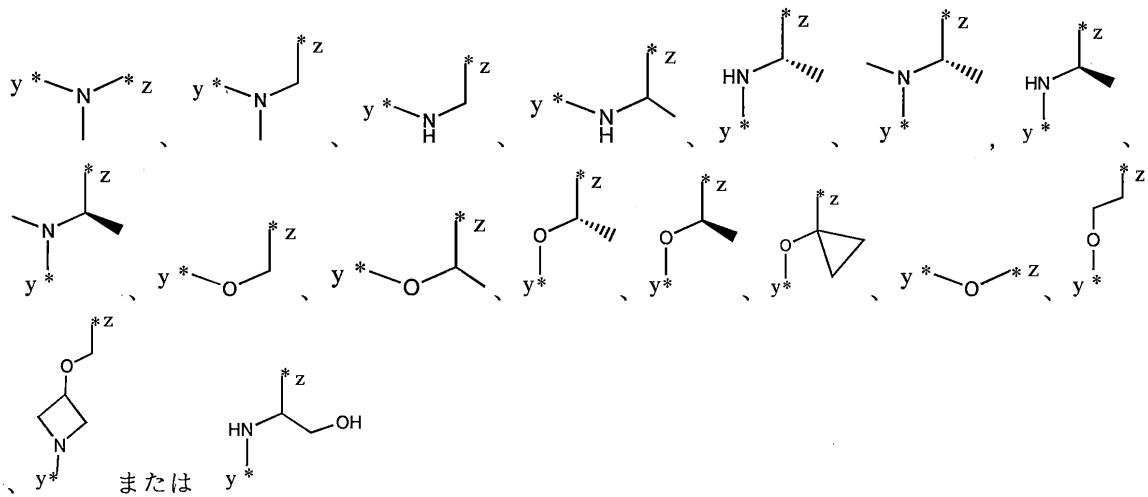
20

が、シクロヘキシル、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2 - シクロプロピルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、o - トリル、p - トリル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペラジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシアセチル)ピペラジン - 1 - イル、1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、4 - (オキサタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、4 - メチルチアゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルであり；

30

L が、存在しないか、または

【化 1 3】



10

であり；

R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R^4 が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「p」が、0または1であり；

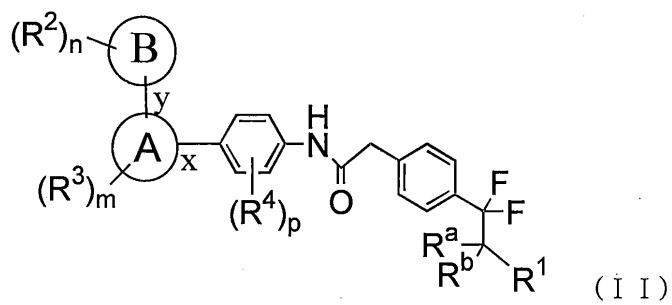
「q」が、0である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 2 1】

式 (I I) の化合物

【化 1 4】



30

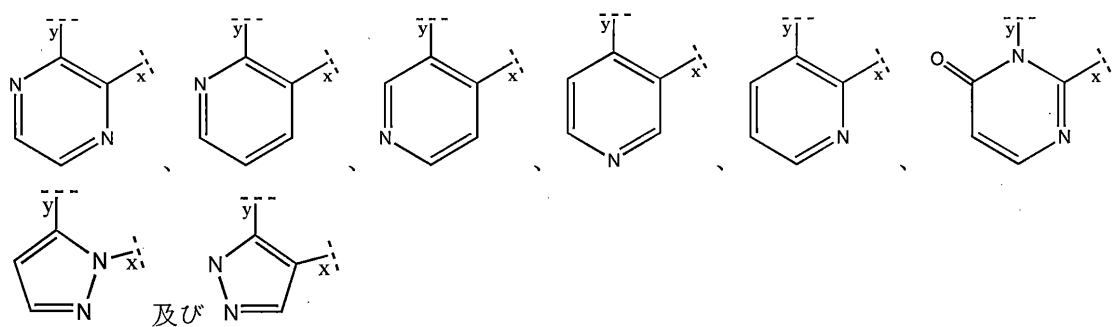
またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその薬学的に許容される塩

[式中、

環 A は、

40

【化 1 5】



10

から選択され；

環 B は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3 ~ 15 員ヘテロシクリル及び 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択され；

x 及び y のそれぞれは、結合点を表し；

R^1 は、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル及び C_{1-8} アルコキシから選択され；

R^2 の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、 $C(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル及び 3 ~ 15 員複素環式環から独立に選択され；

20

R^3 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

R^4 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^a 及び R^b はそれぞれ、水素及び C_{1-8} アルキルから独立に選択され；

30

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「m」は、0、1 または 2 であり；

「p」は、0、1 または 2 である]。

【請求項 2 2】

環 B が、フェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、 $C(O)$ メチル、 $C(O)$ シクロプロピルまたはオキセタン - 3 - イルであり、「n」が、1 または 2 である、請求項 2 1 または 2 2 に記載の化合物。

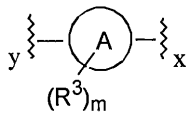
40

【請求項 2 4】

R^3 が、メチル、tert - ブチルまたはトリフルオロメチルであり、「m」が、1 である、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

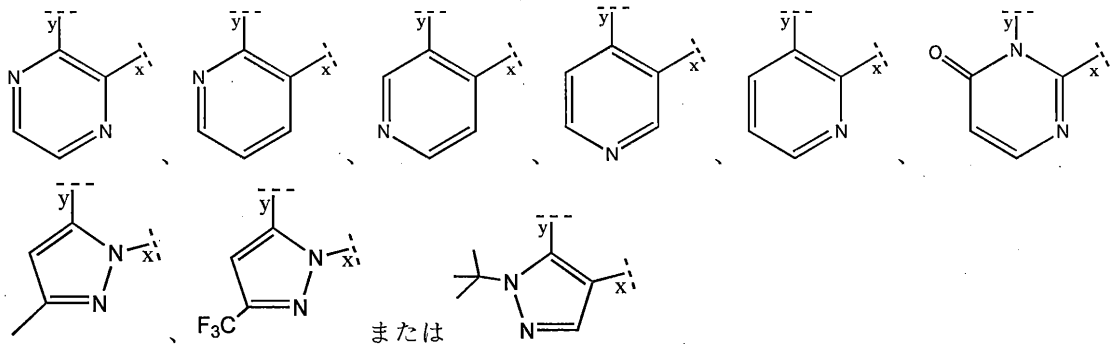
【請求項 2 5】

【化 1 6】



が、

【化 1 7】



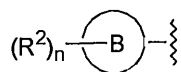
10

20

である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

【化 1 8】



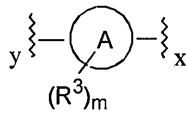
30

が、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、o - トリル、p - トリル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペラジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル、1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルである、請求項 2 1 に記載の化合物。

40

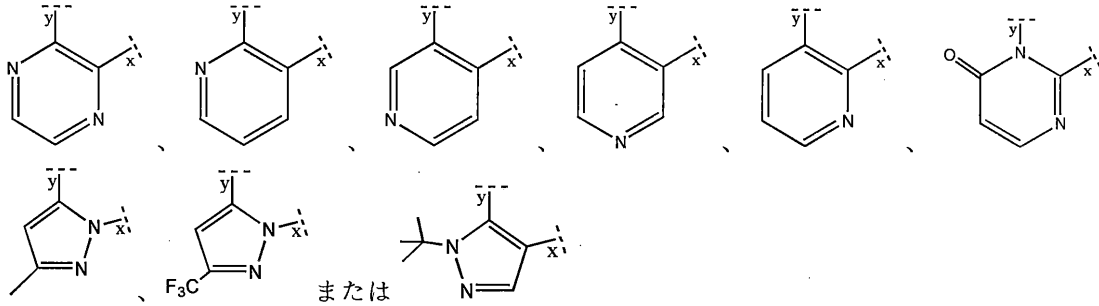
【請求項 2 7】

【化 19】



が、

【化 20】

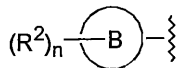


10

20

であり；

【化 21】



が、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、o - トリル、p - トリル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペラジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル、1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルであり；

30

40

R¹ が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R⁴ が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

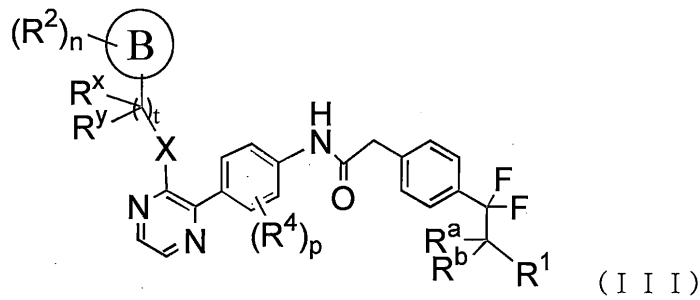
「p」が、0または1である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 28】

式 (I I I) の化合物

50

【化 2 2】



10

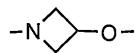
またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその薬学的に許容される塩

[式中、

環 B は、C₃ - 6 シクロアルキル、C₆ - 1₄ アリール、3 - 15 員ヘテロシクリル及び 5 - 14 員ヘテロアリールから選択され；

X は、- O -、- N R^{x 1} - 及び

【化 2 3】



20

から選択され；

R¹ は、ヒドロキシル、C₁ - 8 アルキル及び C₁ - 8 アルコキシから選択され；

R² の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルコキシ、C₁ - 8 アルコキシ C₁ - 8 アルキル、ハロ C₁ - 8 アルキル、ハロ C₁ - 8 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - 8 アルキル、C(O) C₁ - 8 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C(O) C₃ - 6 シクロアルキル及び 3 - 15 員複素環式環から独立に選択され；

30

R⁴ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^a 及び R^b はそれぞれ、水素及び C₁ - 8 アルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^x 及び R^y はそれぞれ、水素、C₁ - 8 アルキル及びヒドロキシ C₁ - 8 アルキルから独立に選択されるか；または R^x 及び R^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 - 6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^{x 1} は、水素または C₁ - 8 アルキルから選択され；

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「p」は、0、1 または 2 であり；

「t」は、0、1、2 または 3 である]。

40

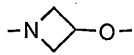
【請求項 29】

環 B が、シクロヘキシル、フェニル、ピペラジニル、イソオキサゾリルまたはチアゾリルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

X が、- O -、- NH -、- N (CH₃) - または

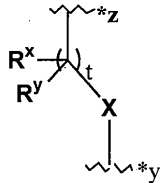
【化 2 4】



である、請求項 29 または 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

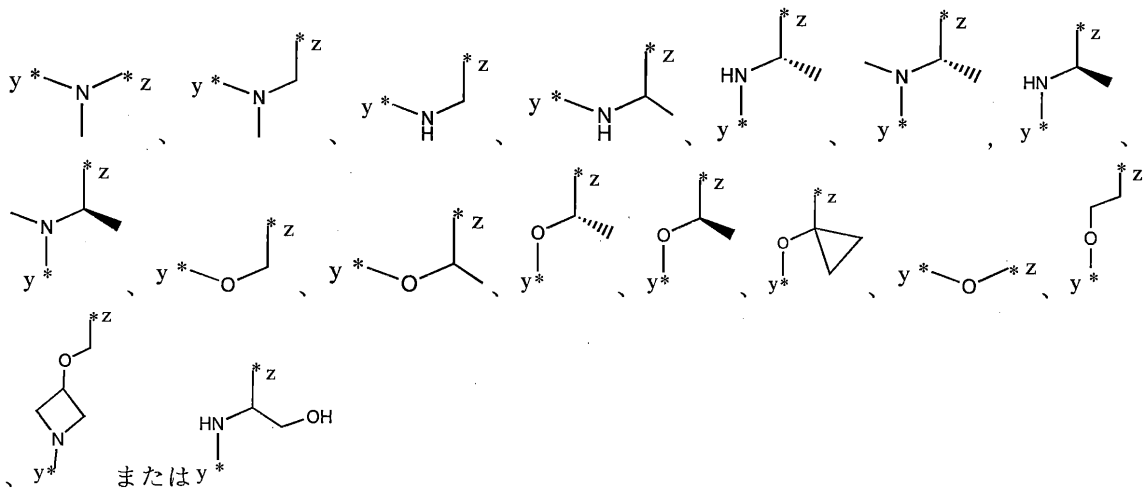
【化 2 5】



10

が、

【化 2 6】



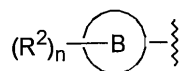
20

30

であり、 y 及び z が、結合点を表す、請求項 28 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

【化 2 7】



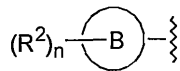
40

が、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-シクロプロピルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルまたは4-メチルチアゾール-5-イルである、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 33】

50

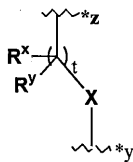
【化 2 8】



が、シクロヘキシル、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - シクロプロピルフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 , 4 - ジメチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルまたは4 - メチルチアゾール - 5 - イルであり；

10

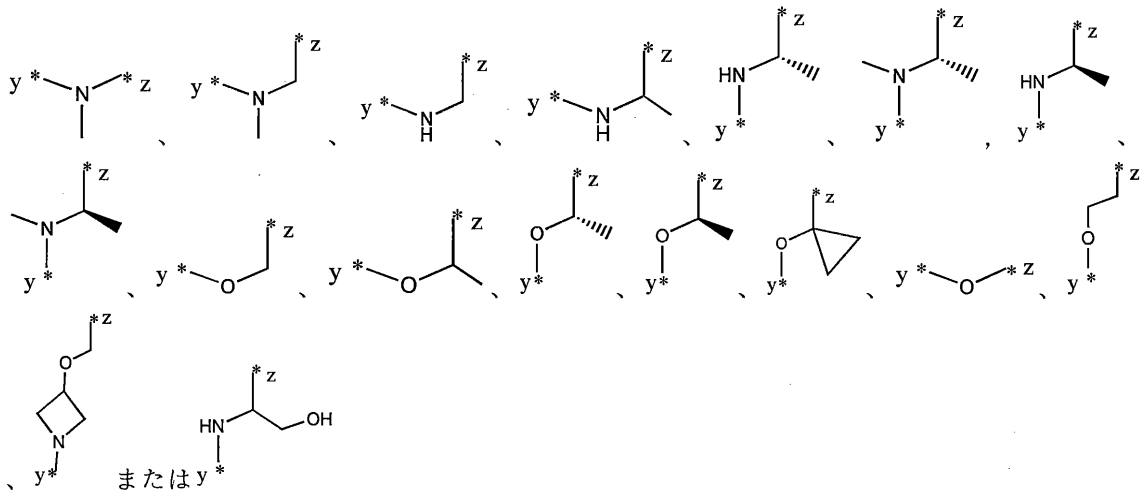
【化 2 9】



20

が、

【化 3 0】



30

であり、y 及び z が、結合点を表し；

R¹ が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

40

R⁴ が、F であり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「p」が、0 または 1 である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

下記から選択される化合物：

N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド；

N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド；

50

- N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (3 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (p - トリル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - フェニルピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (4 - シアノフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - モルホリノピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (1 - (tert - ブチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (1 - (tert - ブチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;
- N - (4 - (3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (o - トリル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - エチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - フル
オロ - 4 - メチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒ
ドロピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フ
ェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2
- (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 -
(3 - (2, 4 - ジメチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N
- (4 - (3 - (2 - エチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N
- (4 - (3 - (2 - エチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)ピラジ
ン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル
)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((4 - クロロフェニル)(メチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)
フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (ベンジル(メチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2
- (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (ベンジリアミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1,
1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((1 - フ
ェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 -
フェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (メ
チル(1 - フェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 -
フェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (メ
チル(1 - フェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (4 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン
- 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセト
アミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (3 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン
- 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセト
アミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (4 - クロロフェニル)エチル)(メチル)アミノ
)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニ
ル)アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (2 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン
- 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセト
アミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 -
(4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フ
ェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン
- 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)
フェニル)アセトアミド;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((シクロヘキシルメチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (ベンジルオキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル)オキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (ベンジルオキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (1 - (2 - シクロプロピルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルシクロプロポキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

(R) - N - (4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (2 - クロロフェノキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((2 - クロロベンジル)オキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (シクロヘキシルメトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ)アゼチジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミドまたは

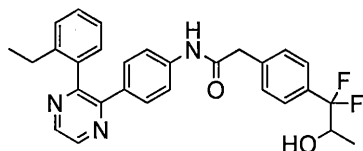
2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド及び

その薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

下式の化合物

【化 31】



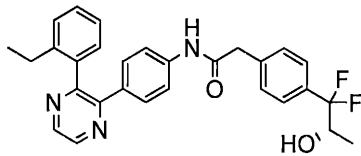
40

またはその立体異性体、もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

下式の化合物

【化 3 2】



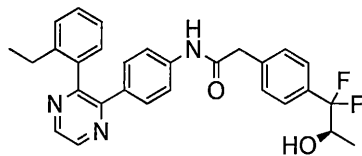
またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 7】

下式の化合物

【化 3 3】



20

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記薬学的に許容される添加剤が、担体または希釈剤である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、対象において R O R t 媒介性疾患、障害、症候群、または状態を処置する方法。

30

【請求項 4 1】

前記疾患、障害、症候群または状態が、炎症性または自己免疫疾患である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記炎症性または自己免疫疾患が、関節リウマチ、乾癬、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、喘息、多発性硬化症、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記疾患、障害、症候群または状態が、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、関節炎疼痛、神経障害性疼痛、術後疼痛、外科手術上の疼痛、内臓疼痛、歯痛、月経前疼痛、中枢性疼痛、癌性疼痛、火傷、片頭痛もしくは群発性頭痛、神経損傷、神経炎、神経痛、中毒、虚血性損傷、間質性膀胱炎、ウイルス、寄生虫もしくは細菌感染、外傷後損傷による疼痛、または過敏性腸症候群と関連する疼痛である、請求項 4 0 に記載の方法。

40

【請求項 4 4】

前記疾患、障害、症候群または状態が、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、喘息、気管支痙攣、または咳である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 5】

それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、喘息、咳、疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、急

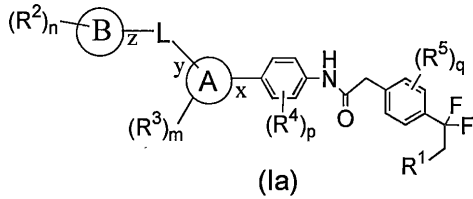
50

性疼痛、関節炎、変形性関節症、多発性硬化症、関節リウマチ、大腸炎、潰瘍性大腸炎、乾癬及び炎症性腸疾患からなる群から選択される疾患、障害、症候群または状態を処置する方法。

【請求項 4 6】

式 (I a) の化合物

【化 3 4】

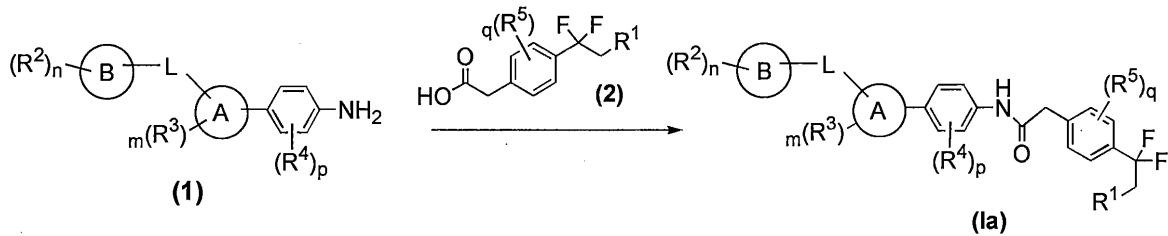


10

またはその薬学的に許容される塩を調製するプロセスであって、

(i) 式 (1) の化合物を、式 (2) の化合物と反応させて、式 (I a) の化合物を得ること

【化 3 5】



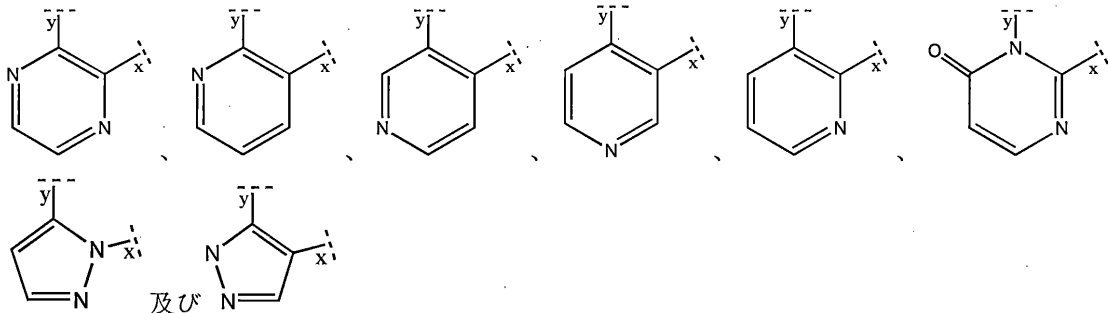
20

を含む、前記プロセス

[式中、

環 A は、

【化 3 6】



30

40

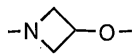
から選択され；

環 B は、C₃ - 6 シクロアルキル、C₆ - 1₄ アリール、3 - 15 員ヘテロシクリル及び 5 - 14 員ヘテロアリールから選択され；

L は、存在しないか、y^{*} - X - (C R^x R^y)_t - *_z であり；X は、O、NR^x 及び

50

【化 3 7】



から選択され；

x、y 及び z のそれぞれは、結合点を表し；

R¹ は、ヒドロキシル、C₁ - 8 アルキル及び C₁ - 8 アルコキシから選択され；

R² の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルコキシ、C₁ - 8 アルコキシ C₁ - 8 アルキル、ハロ C₁ - 8 アルキル、ハロ C₁ - 8 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - 8 アルキル、C(O) C₁ - 8 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C(O) C₃ - 6 シクロアルキル及び 3 - 15 員複素環式環から独立に選択され；

R³ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

R⁴ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

R⁵ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロ C₁ - 8 アルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^x 及び R^y はそれぞれ、水素、C₁ - 8 アルキル及びヒドロキシ C₁ - 8 アルキルから独立に選択されるか；または R^x 及び R^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 - 6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^{x1} は、水素または C₁ - 8 アルキルから選択され；

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「m」は、0、1 または 2 であり；

「p」は、0、1 または 2 であり；

「q」は、0、1、2 または 3 であり、

「t」は、0、1、2 または 3 である]。

【請求項 4 7】

カップリング剤の存在下で、式 (1) の化合物を式 (2) の化合物と反応させる、請求項 4 6 に記載のプロセス。

【請求項 4 8】

前記カップリング剤が、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI)、プロピルホスホン酸無水物 (T₃P)、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 及び (1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート) (HATU) またはそれらの組合せから選択される、請求項 4 7 に記載のプロセス。

【請求項 4 9】

塩基の存在下で、式 (1) の化合物を式 (2) の化合物と反応させる、請求項 4 6 に記載のプロセス。

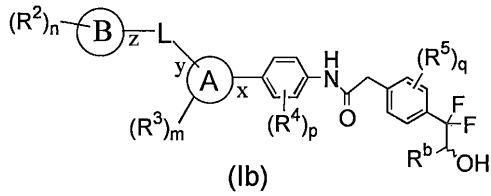
【請求項 5 0】

前記塩基が、Et₃N、DIPEA、ピリジンまたは DMA P から選択される、請求項 4 9 に記載のプロセス。

【請求項 5 1】

式 (I b) の化合物

【化 3 8】

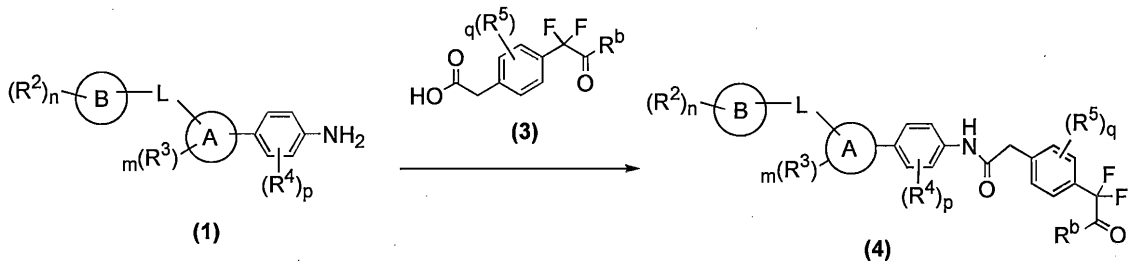


またはその薬学的に許容される塩を調製するプロセスであって、

10

(i) 式 (1) の化合物を式 (3) の化合物と反応させて、式 (4) の化合物を得ること ; 及び

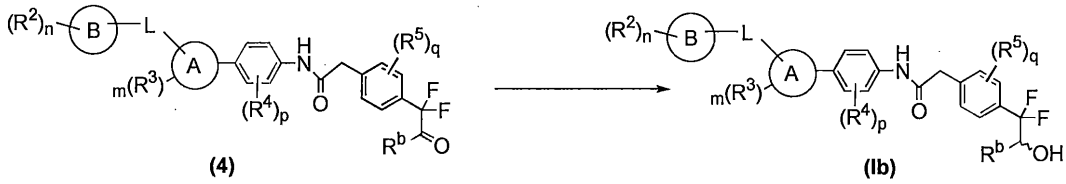
【化 3 9】



20

(i i) 式 (4) の化合物中のケトン基を還元させて、式 (I b) の化合物を得ること

【化 4 0】



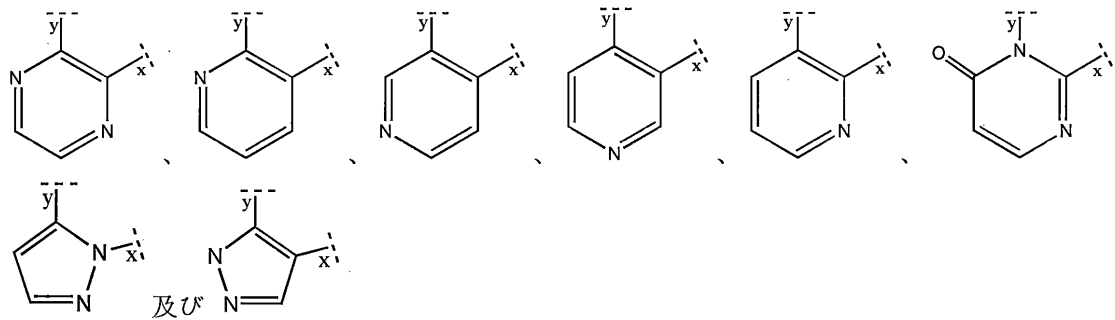
30

を含む、前記プロセス

[式中、

環 A は、

【化 4 1】



10

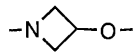
から選択され；

環 B は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル及び $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され；

L は、存在しないか、または $y^* - X - (CR^x R^y)_t - *z$ であり；X は、O、N、 R^{x1} 及び

【化 4 2】

20



から選択され；

x、y 及び z のそれぞれは、結合点を表し；

R^2 の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C(O)C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $3 \sim 15$ 員複素環式環から独立に選択され；

30

R^3 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 8$ アルキル；ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択され；

R^4 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 8$ アルキル；ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択され；

R^5 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 8$ アルキル；ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択され；

R^b は、 $C_1 \sim 8$ アルキルであり；

同じでも、または異なってもよい R^x 及び R^y はそれぞれ、水素、 $C_1 \sim 8$ アルキル及びヒドロキシ $C_1 \sim 8$ アルキルから独立に選択されるか；または R^x 及び R^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $3 \sim 6$ 員シクロアルキル環を形成しており；

40

R^{x1} は、水素または $C_1 \sim 8$ アルキルから選択され；

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「m」は、0、1 または 2 であり；

「p」は、0、1 または 2 であり；

「q」は、0、1、2 または 3 であり、

「t」は、0、1、2 または 3 である。】

【請求項 5 2】

カップリング剤の存在下で、式 (1) の化合物を式 (3) の化合物と反応させる、請求項 5 1 に記載のプロセス。

50

【請求項 5 3】

前記カップリング剤が、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I)、プロピルホスホン酸無水物 (T₃P)、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) 及び (1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート) (H A T U) またはそれらの組合せから選択される、請求項 5 2 に記載のプロセス。

【請求項 5 4】

塩基の存在下で、式 (1) の化合物を式 (3) の化合物と反応させる、請求項 5 1 に記載のプロセス。

【請求項 5 5】

前記塩基が、E t₃N、D I P E A、ピリジンまたは D M A P から選択される、請求項 5 4 に記載のプロセス。

【請求項 5 6】

式 (4) の化合物の還元を、ホウ水素化ナトリウムを使用して実施する、請求項 5 1 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2015年8月3日出願のインド仮出願第2930/MUM/2015号の利益を請求し、これは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本特許出願は、レチノイド関連オーファン受容体ガンマ t (R O R t) モジュレータとして有用であり得る新規化合物を対象とする。

【背景技術】

【0003】

レチノイド関連オーファン受容体 (R O R) は、ステロイドホルモン核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子である。RORファミリーは、3つのメンバー、すなわち、RORアルファ (R O R)、RORベータ (R O R)、及びRORガンマ (R O R) からなり、これらはそれぞれ、NR1F1、NR1F2、及びNR1F3としても公知である (かつそれぞれが、それぞれ別の遺伝子 R O R A、R O R B 及び R O R C によってコードされる)。RORは、核内受容体の大部分が共有する4つの主なドメイン：N末端A/Bドメイン、DNA結合性ドメイン、ヒンジドメイン、及びリガンド結合性ドメインを含有する。各ROR遺伝子は、それらのN末端A/Bドメインにおいてのみ異なる複数のアイソフォームを生成する。ROR の2つのアイソフォーム、すなわち、ROR 1 及び ROR t (R O R 2 としても公知) が同定されている。

【0004】

ROR t は、最初のN末端21アミノ酸が欠失したROR の短縮化形態であり、多数の組織 (心臓、脳、腎臓、肺、肝臓、及び筋肉) において発現されるROR とは対照的に、リンパ系及び胚性リンパ組織誘導系 (e m b r y o n i c l y m p h o i d t i s s u e i n d u c e r) の細胞において専ら発現される (S u n e t a l . , S c i e n c e , 2 0 0 0 , 2 8 8 , 2 3 6 9 - 2 3 7 2 ; E b e r l e t a l . , N a t I m m u n o l . , 2 0 0 4 , 5 : 6 4 - 7 3) 。

【0005】

ROR t は、Th17細胞分化の重要な制御物質として同定されている。Th17細胞は、IL-17及び他の炎症誘発性サイトカインを産生するTヘルパー細胞のサブセットであり、実験的自己免疫脳脊髄炎 (E A E) 及びコラーゲン誘発性関節炎 (C I A) を包含する複数のマウス自己免疫疾患モデルにおいて重要な機能を有することが示されている。加えて、Th17細胞は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、クローン病、及び喘

10

20

30

40

50

息を包含する様々なヒト炎症性及び自己免疫障害の病理にも関連づけられている (Jetten et al., Nucl. Recept. Signal, 2009, 7: e003; Manel et al., Nat. Immunol., 2008, 9, 641-649)。多発性硬化症及び関節リウマチを包含する慢性自己免疫疾患の病因は、自己抗原に対する寛容の破壊、及び標的組織を浸潤する自己攻撃性エフェクターT細胞の発生から生じる。研究によって、Th17細胞は、組織特異的自己免疫における炎症プロセスの重要な駆動細胞の1つであることが示されている (Steinman et al., J. Exp. Med., 2008, 205: 1517-1522; Leung et al., Cell. Mol. Immunol., 2010, 7: 182-189)。Th17細胞は、疾患プロセス中に活性化され、他の炎症性細胞型、特に、好中球の動員を担って、標的組織における病態を媒介し (Korn et al., Annu. Rev. Immunol., 2009, 27: 485-517)、ROR γ tは、Th17細胞の病原体応答において重要な役割を果たすことが示されている (Ivanov et al., Cell, 2006, 126: 1121-1133)。ROR γ t欠失マウスは、Th17細胞を示しておらず、EAEの寛解ももたらしている。マウス大腸炎モデルにおけるROR γ tの遺伝的破壊も、大腸炎の発生を予防した (Buonocore et al., Nature, 2010, 464: 1371-1375)。自己免疫または炎症性疾患の病因におけるROR γ tの役割は、文献において十分に記録されている (Jetten et al., Adv. Dev. Biol., 2006, 16: 313-355; Meier et al., Immunity, 2007, 26: 643-654; Aloisi et al., Nat. Rev. Immunol., 2006, 6: 205-217; Jager et al., J. Immunol., 2009, 183: 7169-7177; Serafmi et al., Brain Pathol., 2004, 14: 164-174; Magliozzi et al., Brain, 2007, 130: 1089-1104; Barnes et al., Nat. Rev. Immunol., 2008, 8: 183-192)。

【0006】

加えて、ROR γ tは、他の非Th17細胞、例えば、肥満細胞において重大な役割を果たすことも示されている (Hueber et al., J. Immunol., 2010, 184: 3336-3340)。サイトカインのTh17型のROR γ t発現及び分泌は、NK T細胞 (Eberl et al., Nat. Immunol., 2004, 5: 64-73)、及びガンマ-デルタT細胞 (Sutton et al., Nat. Immunol., 2009, 31: 331-341; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2009, 123: 1004-1011) においても報告されており、これは、これらの細胞におけるROR γ tについての重要な機能を示唆している。

【0007】

PCT公報番号WO2012/139775、WO2012/027965、WO2012/028100、WO2012/100732、WO2012/100734、WO2012/064744、WO2013/171729、及びWO2015/008234は、レチノイド関連オーファン受容体ガンマ (ROR γ) 受容体活性のモジュレーターである複素環式化合物を開示している。

【0008】

上記を考慮すると、ROR γ tの活性を調節し、したがって、ROR γ tの調節と関連する疾患または状態を処置するための新たな方法を提供するであろう新たな治療薬が必要とされている。

本出願は、ROR γ t受容体のモジュレーターである化合物を対象とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

10

20

30

40

50

- 【特許文献1】WO2012/139775
- 【特許文献2】WO2012/027965
- 【特許文献3】WO2012/028100
- 【特許文献4】WO2012/100732
- 【特許文献5】WO2012/100734
- 【特許文献6】WO2012/064744
- 【特許文献7】WO2013/171729
- 【特許文献8】WO2015/008234
- 【発明の概要】

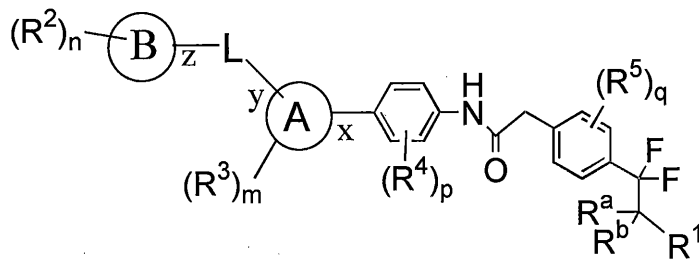
【課題を解決するための手段】

10

【0010】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物

【化1】



20

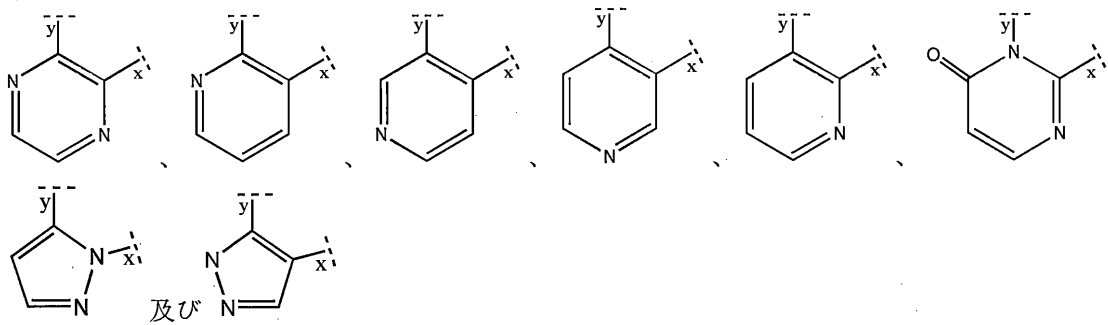
(I)

またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその薬学的に許容される塩に関する

[式中、

環Aは、

【化2】



30

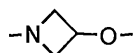
から選択され；

40

環Bは、C₃-6シクロアルキル、C₆-14アリール、3-15員ヘテロシクリル及び5-14員ヘテロアリールから選択され；

Lは、存在しないか、または y * - X - (CR^xR^y)_t - *_z であり；Xは、O、N、R^x 及び

【化3】



50

から選択され；

x 、 y 及び z のそれぞれは、結合点を表し；

R^1 は、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル及び C_{1-8} アルコキシから選択され；

R^2 の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、 $C(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル及び 3 ~ 15 員複素環式環から独立に選択され；

R^3 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

R^4 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

R^5 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^a 及び R^b はそれぞれ、水素及び C_{1-8} アルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^x 及び R^y はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル及びヒドロキシ C_{1-8} アルキルから独立に選択されるか；または R^x 及び R^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^{x1} は、水素または C_{1-8} アルキルから選択され；

「 n 」は、0、1、2 または 3 であり；

「 m 」は、0、1、または 2 であり；

「 p 」は、0、1、または 2 であり；

「 q 」は、0、1、2 または 3 であり、

「 t 」は、0、1、2 または 3 である]。

【0011】

式 (I) の化合物は、1 つまたは複数の実施形態を含み得る。式 (I) の実施形態は、本明細書に下記のとおり式 (II) 及び式 (III) の化合物を含む。下記の実施形態は、本発明の実例であり、請求の範囲を、例示する具体的な実施形態に限定することを意図したものではないことを理解されたい。本明細書において定義する実施形態は、独立に、または本明細書において定義する任意の定義及び任意の他の実施形態と併せて使用してもよいことも理解されたい。したがって、本発明は、様々な独立に記載される実施形態のすべての考えられる組合せ及び変更を企図している。例えば、本発明は、式中の L が存在せず（下記で定義する実施形態による）、 R^1 がヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり（下記で定義する別の実施形態による）、「 p 」が 0 である（下記で定義するまた別の実施形態による）、上記で定義したとおりの式 (I) の化合物を提供する。

【0012】

一実施形態によれば、具体的に、式中、環 B が、 C_{3-6} シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、 C_{6-14} アリール（例えば、フェニル）、3 ~ 15 員ヘテロシクリル（例えば、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、ペペリジニル、ペペラジニルまたはモルホリニル）または 5 ~ 14 員ヘテロアリール（例えば、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニル）である、式 (I) の化合物を提供する。

【0013】

別の実施形態によれば、具体的に、式中、環 B が、シクロヘキシル、フェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである、式 (I) の化合物を提供する。

【0014】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 L が、存在しない、式 (I) の化合物を

10

20

30

40

50

提供する。

【0015】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、Lが、 $y^* - X - (CR^x R^y)_t - z^*$ であり、「t」が、0である、式(I)の化合物を提供する。

【0016】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、Lが、 $y^* - X - (CR^x R^y)_t - z^*$ であり、「t」が、1である、式(I)の化合物を提供する。この実施形態では、 R^x は、水素であり、 R^y は、水素、メチルまたはヒドロキシメチルであるか、または R^x 及び R^y は一緒に、シクロプロピル環を形成している。

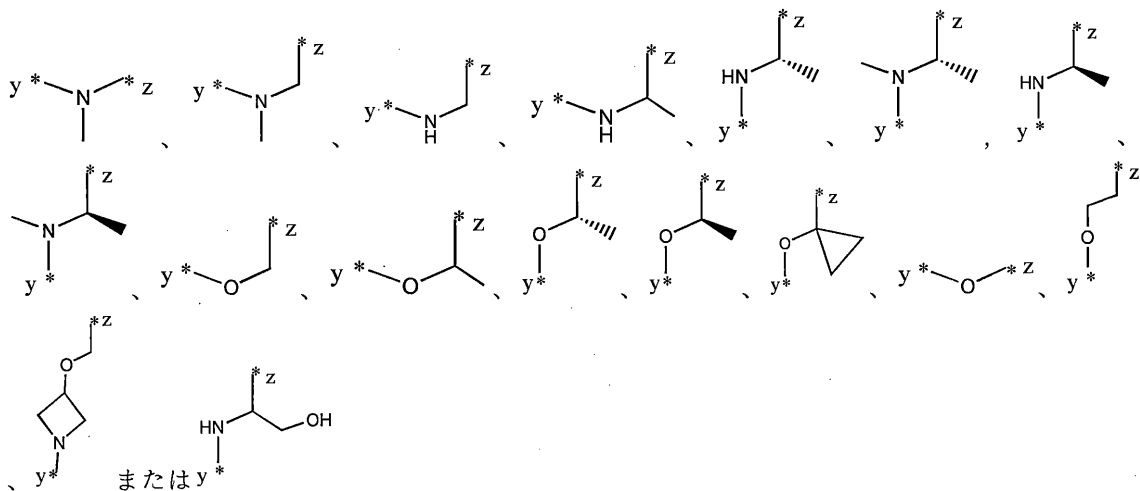
【0017】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、Lが、 $y^* - X - (CR^x R^y)_t - z^*$ であり、「t」が、2である、式(I)の化合物を提供する。この実施形態では、 R^x 及び R^y は、水素である。

【0018】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、Lが、

【化4】



である、式(I)の化合物を提供する。

【0019】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)または C_{1-8} アルコキシ(例えば、メトキシ)である、式(I)の化合物を提供する。

【0020】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシである、式(I)の化合物を提供する。

【0021】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、シアノ、ハロゲン(例えば、FまたはCl)、 C_{1-8} アルキル(例えば、メチルまたはエチル)、 C_{1-8} アルコキシ(例えば、メトキシ)、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル(例えば、メトキシエチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、 $C(O)C_{1-8}$ アルキル(例えば、 $C(O)$ メチル)、 $C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル(例えば、 $C(O)$ シクロプロピル)または3~15員複素環式環(例えば、オキサタン-3-イル)である、式(I)の化合物を提供する。

【0022】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、

エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、C(O)メチル、C(O)シクロプロピルまたはオキサタン-3-イルである、式(I)の化合物を提供する。

【0023】

また別の実施形態によれば、具体的に、各式中、 R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、C(O)メチル、C(O)シクロプロピルまたはオキサタン-3-イルであり、「n」が、1または2である、式(I)の化合物を提供する。

【0024】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^3 が、 C_{1-8} アルキル(例えば、メチルまたはtert-ブチル)またはハロ C_{1-8} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)である、式(I)の化合物を提供する。

10

【0025】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^3 が、メチル、tert-ブチルまたはトリフルオロメチルである、式(I)の化合物を提供する。

【0026】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^3 が、メチル、tert-ブチルまたはトリフルオロメチルであり、「m」が、1である、式(I)の化合物を提供する。

【0027】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、ハロゲン(例えば、FまたはCl)である、式(I)の化合物を提供する。

20

【0028】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、Fである、式(I)の化合物を提供する。

【0029】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、Fであり、pが、1である、式(I)の化合物を提供する。

【0030】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b の一方が、水素であり、他方が、水素または C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)である、式(I)の化合物を提供する。

30

【0031】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b の一方が、水素であり、他方が、水素またはメチルである、式(I)の化合物を提供する。

【0032】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b が、水素である、式(I)の化合物を提供する。

【0033】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a が、水素であり、 R^b が、 C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)である、式(I)の化合物を提供する。

40

【0034】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a が、水素であり、 R^b が、メチルである、式(I)の化合物を提供する。

【0035】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、メチルであり； R^a が、水素であり、 R^b が、水素である、式(I)の化合物を提供する。

【0036】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、メトキシであり； R^a が、水素であり、 R^b が、水素である、式(I)の化合物を提供する。

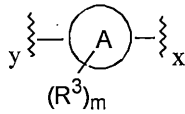
【0037】

50

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシルであり； R^a が、水素であり、 R^b が、メチルである、式 (I) の化合物を提供する。

【0038】

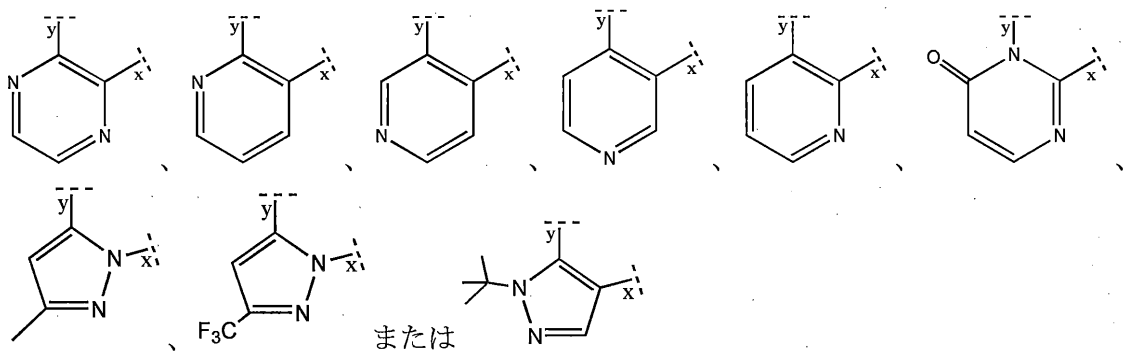
また別の実施形態によれば、具体的に、式中、
【化5】



10

が、

【化6】



20

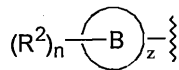
である、式 (I) の化合物を提供する。

【0039】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

30

【化7】



が、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-シアノフェニル、2-シクロプロピルフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-エチルフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、o-トリル、p-トリル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル、4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、4-

40

50

メチルチアゾール - 5 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルである、式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 4 0 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「 n 」が、 0、 1 または 2 である、式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 4 1 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「 m 」が、 0 または 1 である、式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 4 2 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「 p 」が、 0 または 1 である、式 (I) の化合物を提供する。

10

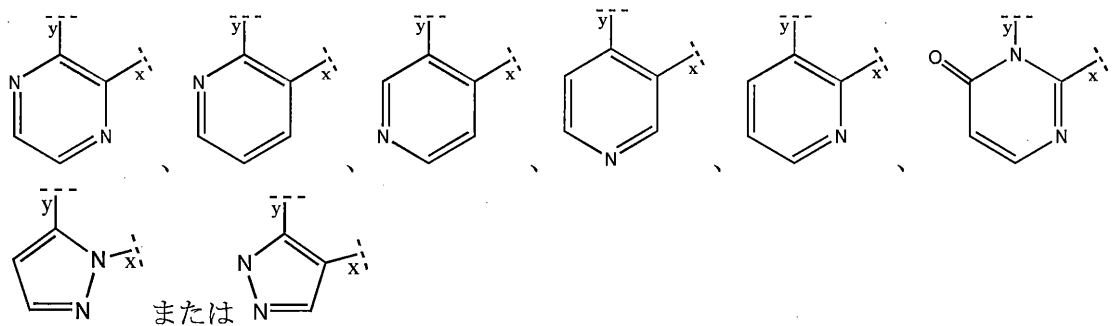
【 0 0 4 3 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「 q 」が、 0 である、式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 4 4 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、環 A が、

【 化 8 】



20

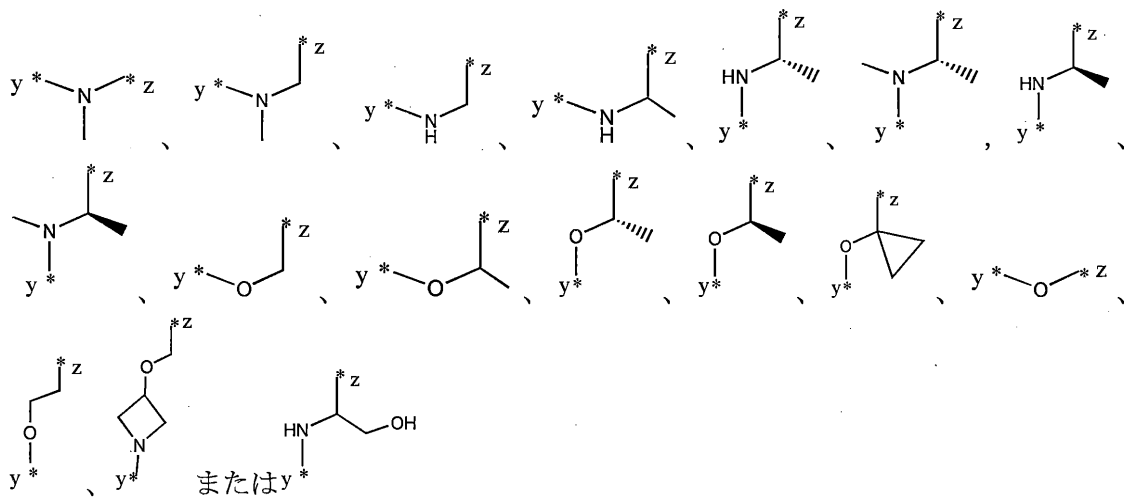
であり；

30

環 B が、シクロヘキシル、フェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

L が、存在しないか、または

【化9】



10

であり；

R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、C(O)メチル、C(O)シクロプロピルまたはオキセタン-3-イルであり；

20

R^3 が、メチル、tert-ブチルまたはトリフルオロメチルであり；

R^4 が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「n」が、0、1または2であり；

「m」が、0または1であり；

「p」が、0または1であり；

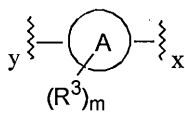
「q」が、0である、式(I)の化合物を提供する。

30

【0045】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

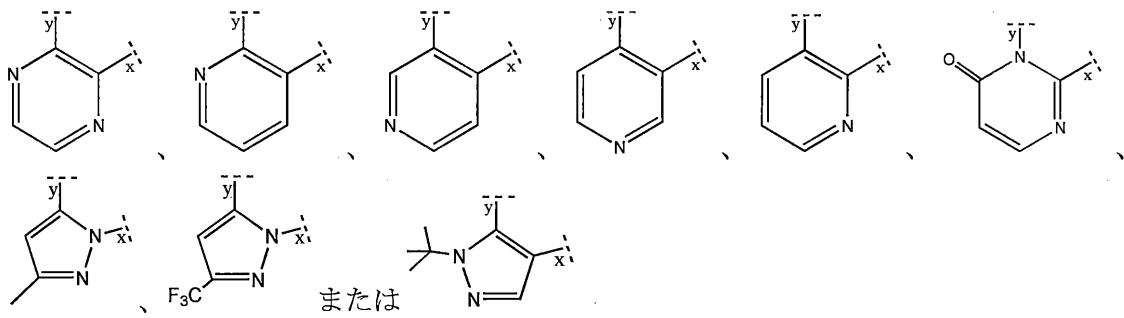
【化10】



が、

40

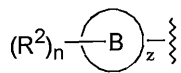
【化 1 1】



10

であり；

【化 1 2】



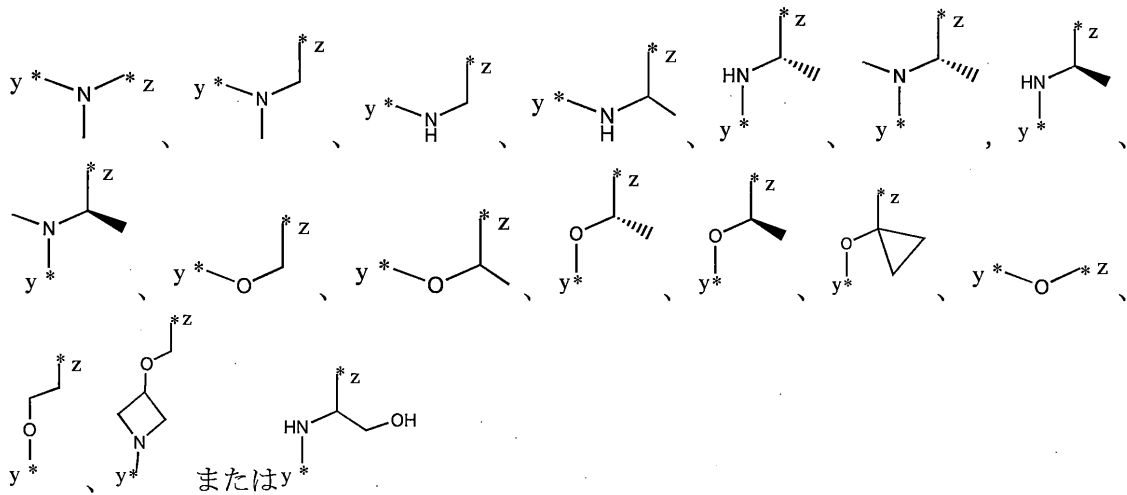
が、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-シアノフェニル、2-シクロプロピルフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-エチルフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、o-トリル、p-トリル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル、4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、4-メチルチアゾール-5-イル、ピリジン-4-イルまたはピリミジン-5-イルであり；

20

30

Lが、存在しないか、または

【化 1 3】



10

であり；

R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R^4 が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「p」が、0または1であり；

「q」が、0である、式(I)の化合物を提供する。

20

【0046】

一実施形態によれば、具体的に、 ROR^t 活性に関して1000 nM未満、好ましくは500 nM未満、より好ましくは100 nM未満の IC_{50} 値を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0047】

基である環A、環B、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、n、m、p及びq（及び本明細書において定義する基）に関するさらなる実施形態を、式(II)の化合物、または式(III)の化合物に関連して本明細書において下記する。これらの実施形態は、式(II)または(III)に関連する使用に限定されるのではなく、独立に、かつ個別に、式(I)の化合物に適用されることを理解されたい。例えば、本明細書において下記する一実施形態では、本発明は具体的に、「m」が0または1である式(II)または(III)の化合物を提供し、したがって、「m」が0または1である、式(I)の化合物も提供する。

30

【0048】

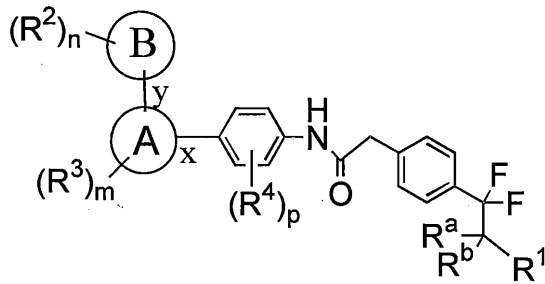
本発明はまた、式(I)の化合物の一実施形態である、式(II)の化合物を提供する。

40

【0049】

したがって、本発明は、式(II)の化合物

【化 1 4】



(I I)

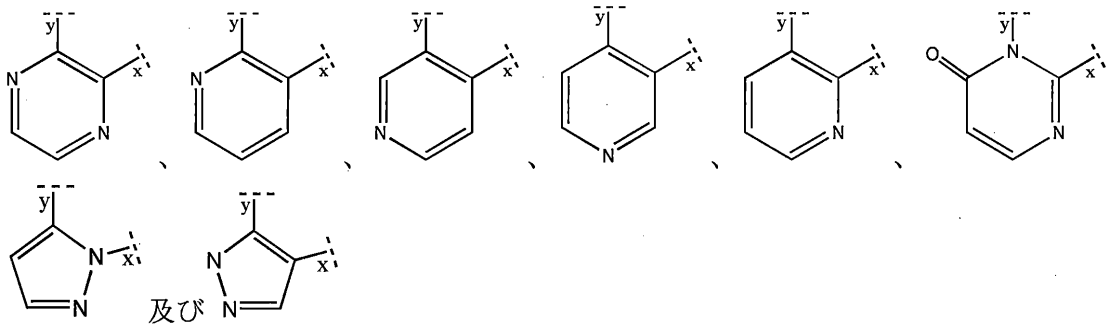
10

またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその薬学的に許容される塩を提供する

[式中、

環 A は、

【化 1 5】



20

;

環 B は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3 ~ 15 員ヘテロシクリル及び 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択され；

30

x 及び y のそれぞれは、結合点を表し；

R^1 は、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル及び C_{1-8} アルコキシから選択され；

R^2 の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、 $C(O)C_{1-8}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル及び 3 ~ 15 員複素環式環から独立に選択され；

R^3 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

40

R^4 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル；ハロ C_{1-8} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^a 及び R^b はそれぞれ、水素及び C_{1-8} アルキルから独立に選択され；

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「m」は、0、1 または 2 であり；

「p」は、0、1 または 2 である]。

【0050】

式 (I I) の化合物は、1 つまたは複数の実施形態を含み得る。下記の実施形態は、本発明の実例であり、請求の範囲を、例示する具体的な実施形態に限定することを意図した

50

ものではないことを理解されたい。本明細書において定義する実施形態は、独立に、または本明細書において定義する任意の定義、任意の他の実施形態と併せて使用してもよいことも理解されたい。したがって、本発明は、様々な独立に記載される実施形態のすべての考えられる組合せ及び変更を企図している。例えば、本発明は、 R^1 がヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり（下記で定義する一実施形態による）、 R^2 が水素であり（下記で定義する別の実施形態による）、「 m 」が0または1である（下記で定義するまた別の実施形態による）、上記で定義したとおりの式（II）の化合物を提供する。

【0051】

一実施形態によれば、具体的に、式中、環Bが、 C_{6-14} アリール（例えば、フェニル）、3～15員ヘテロシクリル（例えば、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジニル、

10

【0052】

別の実施形態によれば、具体的に、式中、環Bが、フェニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである、式（II）の化合物を提供する。

【0053】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシル、 C_{1-8} アルキル（例えば、メチル）または C_{1-8} アルコキシ（例えば、メトキシ）である、式（II）の化合物を提供する。

20

【0054】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシである、式（II）の化合物を提供する。

【0055】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、シアノ、ハロゲン（例えば、FまたはCl）、 C_{1-8} アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、 C_{1-8} アルコキシ（例えば、メトキシ）、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル（例えば、メトキシエチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $C(O)C_{1-8}$ アルキル（例えば、 $C(O)$ メチル）、 $C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル（例えば、 $C(O)$ シクロプロピル）または3～15員複素環式環（例えば、オキセタン-3-イル）である、式（II）の化合物を提供する。

30

【0056】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、 $C(O)$ メチル、 $C(O)$ シクロプロピルまたはオキセタン-3-イルである、式（II）の化合物を提供する。

【0057】

また別の実施形態によれば、具体的に、各式中、 R^2 が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、 $C(O)$ メチル、 $C(O)$ シクロプロピルまたはオキセタン-3-イルであり、「 n 」が、1または2である、式（II）の化合物を提供する。

40

【0058】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^3 が、 C_{1-8} アルキル（例えば、メチルまたはtert-ブチル）またはハロ C_{1-8} アルキル（例えば、トリフルオロメチル）である、式（II）の化合物を提供する。

【0059】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^3 が、メチル、tert-ブチルまたはトリフルオロメチルである、式（II）の化合物を提供する。

【0060】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^3 が、メチル、tert-ブチルまた

50

はトリフルオロメチルであり、「m」が、1である、式(I I)の化合物を提供する。

【0061】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、ハロゲン(例えば、FまたはCl)である、式(I I)の化合物を提供する。

【0062】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、Fである、式(I I)の化合物を提供する。

【0063】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、Fであり、「p」が、1である、式(I I)の化合物を提供する。

10

【0064】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b の一方が、水素であり、他方が、水素または C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)である、式(I I)の化合物を提供する。

【0065】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b の一方が、水素であり、他方が、水素またはメチルである、式(I I)の化合物を提供する。

【0066】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b が、水素である、式(I I)の化合物を提供する。

20

【0067】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a が、水素であり、 R^b が、 C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)である、式(I I)の化合物を提供する。

【0068】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a が、水素であり、 R^b が、メチルである、式(I I)の化合物を提供する。

【0069】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、メチルであり； R^a が、水素であり、 R^b が、水素である、式(I I)の化合物を提供する。

【0070】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、メトキシであり； R^a が、水素であり、 R^b が、水素である、式(I I)の化合物を提供する。

30

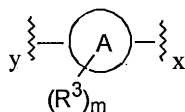
【0071】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシルであり； R^a が、水素であり、 R^b が、メチルである、式(I I)の化合物を提供する。

【0072】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

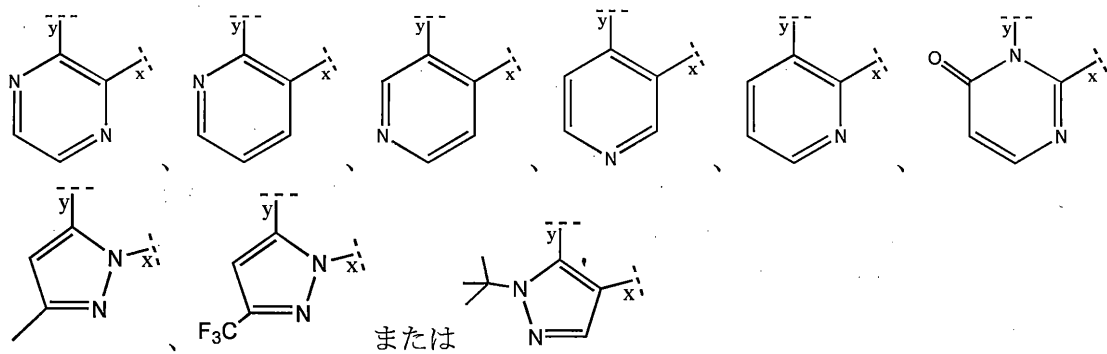
【化16】



40

が、

【化 17】



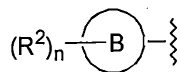
10

である、式 (I I) の化合物を提供する。

【 0 0 7 3 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

【化 18】



20

が、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメチル) フェニル、o - トリル、p - トリル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペラジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル、1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルである、式 (I I) の化合物を提供する。

30

【 0 0 7 4 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「n」が、0、1または2である、式 (I I) の化合物を提供する。

40

【 0 0 7 5 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「m」が、0または1である、式 (I I) の化合物を提供する。

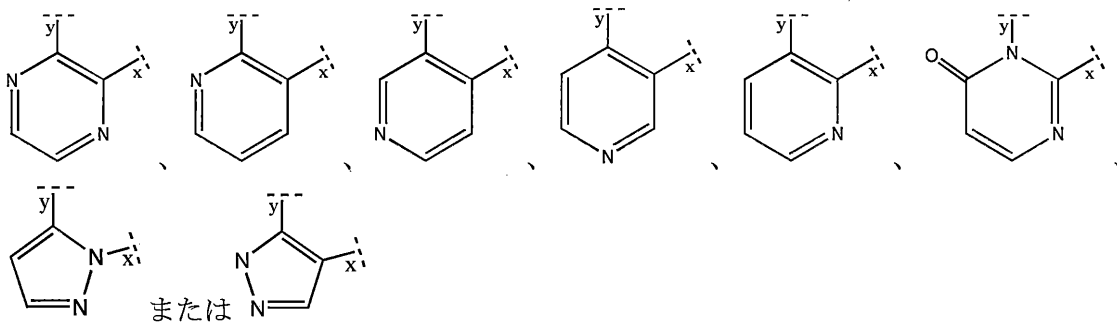
【 0 0 7 6 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「p」が、0または1である、式 (I I) の化合物を提供する。

【 0 0 7 7 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、環 A が、

【化 19】



10

であり；

環 B が、フェニル、6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

R¹ が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R² が、シアノ、F、Cl、メチル、エチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、C(O)メチル、C(O)シクロプロピルまたはオキサタン - 3 - イルであり；

R³ が、メチル、tert - ブチルまたはトリフルオロメチルであり；

20

R⁴ が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「n」が、0、1または2であり；

「m」が、0または1であり；

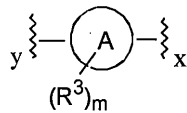
「p」が、0または1である、式 (I I) の化合物を提供する。

【 0 0 7 8 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

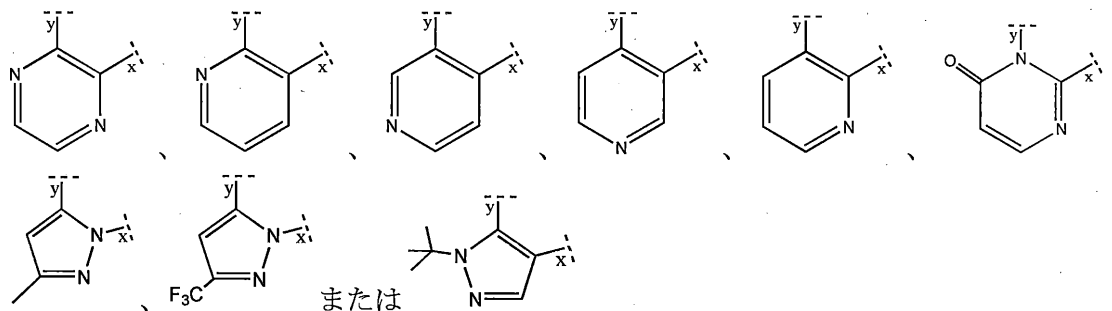
【化 20】

30



が、

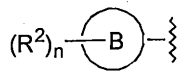
【化 21】



40

であり；

【化 2 2】



が、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、o - トリル、p - トリル、4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペラジン - 1 - イル、4 - エチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル、1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、4 - (オキサタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルであり；

R¹ が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R⁴ が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「p」が、0または1である、式 (I I) の化合物を提供する。

【0079】

一実施形態によれば、具体的に、ROR^t 活性に関して1000nM未満、好ましくは500nM未満、より好ましくは100nM未満のIC₅₀ 値を有する、式 (I I) の化合物を提供する。

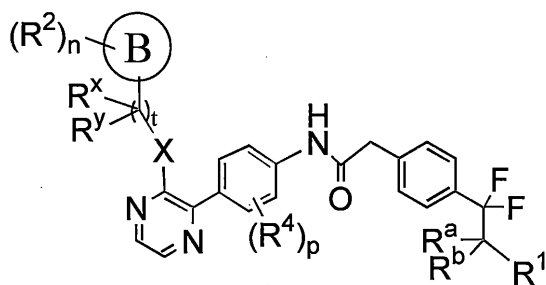
【0080】

本発明はまた、式 (I) の化合物の一実施形態である、式 (I I I) の化合物を提供する。

【0081】

したがって、本発明は、式 (I I I) の化合物

【化 2 3】



(I I I)

またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその薬学的に許容される塩を提供する

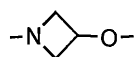
[式中、

環 B は、C₃ - 6 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、3 - 15 員ヘテロシクリル及

び 5 ~ 14 員ヘテロアリールから選択され；

X は、-O-、-NR^{x 1}- 及び

【化 2 4】



から選択され；

R¹ は、ヒドロキシル、C₁ ~ 8 アルキル及び C₁ ~ 8 アルコキシから選択され；

R² の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 8 アルコキシ、C₁ ~ 8 アルコキシ C₁ ~ 8 アルキル、ハロ C₁ ~ 8 アルキル、ハロ C₁ ~ 8 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 8 アルキル、C(O) C₁ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C(O) C₃ ~ 6 シクロアルキル及び 3 ~ 15 員複素環式環から独立に選択され；

R⁴ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 8 アルキル；ハロ C₁ ~ 8 アルキル及び C₃ ~ 6 シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^a 及び R^b はそれぞれ、水素及び C₁ ~ 8 アルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよい R^x 及び R^y はそれぞれ、水素、C₁ ~ 8 アルキル及びヒドロキシ C₁ ~ 8 アルキルから独立に選択されるか；または R^x 及び R^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^{x 1} は、水素または C₁ ~ 8 アルキルから選択され；

「n」は、0、1、2 または 3 であり；

「p」は、0、1 または 2 であり；

「t」は、0、1、2 または 3 である]。

【0082】

式 (I I I) の化合物は、1 つまたは複数の実施形態を含み得る。下記の実施形態は、本発明の実例であり、請求の範囲を、例示する具体的な実施形態に限定することを意図したものではないことを理解されたい。本明細書において定義する実施形態は、独立に、または本明細書において定義する任意の定義、任意の他の実施形態と併せて使用してもよいことも理解されたい。したがって、本発明は、様々な独立に記載される実施形態のすべての考えられる組合せ及び変更を企図している。例えば、本発明は、式中、X が O であり（下記で定義する一実施形態による）、R¹ がヒドロキシルまたはメチルであり（下記で定義する別の実施形態による）、「n」が 0、1 または 2 である（下記で定義する別の実施形態による）、上記で定義したとおりの式 (I I I) の化合物を提供する。

【0083】

一実施形態によれば、具体的に、式中、環 B が、C₃ ~ 6 シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、C₆ ~ 14 アリール（例えば、フェニル）、3 ~ 15 員ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル）または 5 ~ 14 員ヘテロアリール（例えば、イソオキサゾリルまたはチアゾリル）である、式 (I I I) の化合物を提供する。

【0084】

別の実施形態によれば、具体的に、式中、環 B が、シクロヘキシル、フェニル、ピペラジニル、イソオキサゾリルまたはチアゾリルである、式 (I I I) の化合物を提供する。

【0085】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、X が、O である、式 (I I I) の化合物を提供する。

【0086】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、X が、NR^{x 1} である、式 (I I I) の化合物を提供する。この実施形態では、NR^{x 1} は、水素またはメチルである。

10

20

30

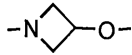
40

50

【0087】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、Xが、-O-、-NH-、-N(CH₃)-または

【化25】



である、式(III)の化合物を提供する。

10

【0088】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、R^xが、水素であり；R^yが、水素であり；tが、1または2である、式(III)の化合物を提供する。

【0089】

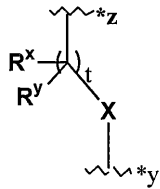
また別の実施形態によれば、具体的に、式中、R^xが水素であり；R^yが、メチルまたはヒドロキシメチルであるか；またはR^x及びR^yが、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル環を形成しており；「t」が、1である、式(III)の化合物を提供する。

【0090】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

20

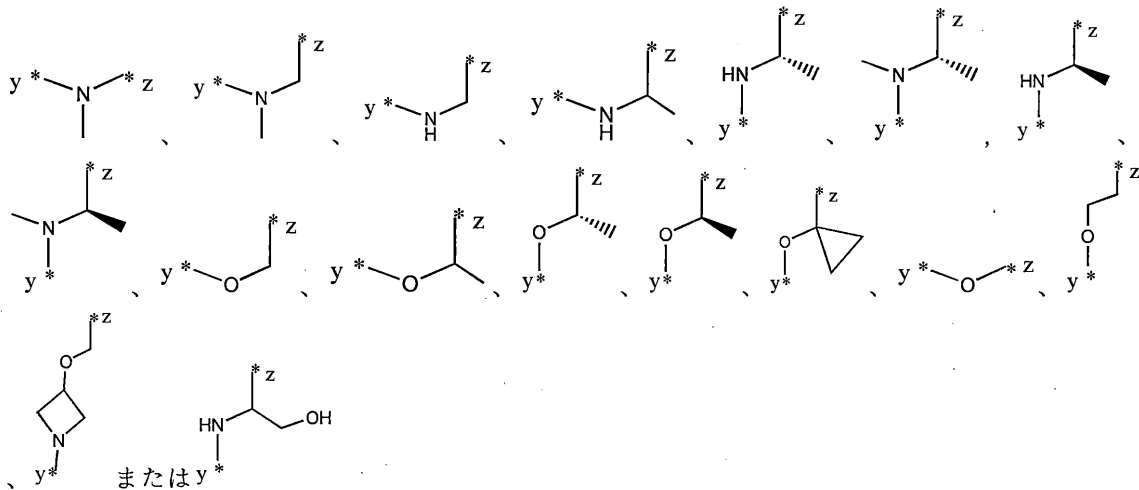
【化26】



が、

30

【化27】



40

であり、y及びzが、結合点を表す、式(III)の化合物を提供する。

【0091】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、R¹が、ヒドロキシルまたはC₁₋₈ア

50

ルキル（例えば、メチル）である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 9 2 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシルまたはメチルである、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 9 3 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、ハロゲン（例えば、FまたはCl）、 $C_1 \sim 8$ アルキル（例えば、メチル）または $C_3 \sim 6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 9 4 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、F、Cl、メチルまたはシクロプロピルである、式（ I I I ）の化合物を提供する。

10

【 0 0 9 5 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、各 R^2 が、F、Cl、メチルまたはシクロプロピルであり、「n」が、1または2である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 9 6 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、ハロゲン（例えば、FまたはCl）である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 9 7 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、Fである、式（ I I I ）の化合物を提供する。

20

【 0 0 9 8 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^4 が、Fであり、「p」が、1である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 9 9 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b の一方が、水素であり、他方が、水素または $C_1 \sim 8$ アルキル（例えば、メチル）である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 1 0 0 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b の一方が、水素であり、他方が、水素またはメチルである、式（ I I I ）の化合物を提供する。

30

【 0 1 0 1 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a 及び R^b が、水素である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 1 0 2 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a が、水素であり、 R^b が、 $C_1 \sim 8$ アルキル（例えば、メチル）である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 1 0 3 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^a が、水素であり、 R^b が、メチルである、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 1 0 4 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、メチルであり； R^a が、水素であり、 R^b が、水素である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

40

【 0 1 0 5 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、メトキシであり； R^a が、水素であり、 R^b が、水素である、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 1 0 6 】

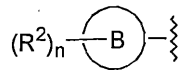
また別の実施形態によれば、具体的に、式中、 R^1 が、ヒドロキシルであり； R^a が、水素であり、 R^b が、メチルである、式（ I I I ）の化合物を提供する。

【 0 1 0 7 】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

50

【化 2 8】



が、シクロヘキシル、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - シクロプロピルフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 , 4 - ジメチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルまたは 4 - メチルチアゾール - 5 - イルである、式 (I I I) の化合物を提供する。

10

【 0 1 0 8】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、「n」が、0、1または2である、式 (I I I) の化合物を提供する。

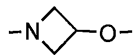
【 0 1 0 9】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、環 B が、シクロヘキシル、フェニル、ピペラジニル、イソオキサゾリルまたはチアゾリルであり；

X が、- O -、- NH -、- N (C H ₃) - または

【化 2 9】

20



であり、

R¹ が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R² が、F、Cl、メチルまたはシクロプロピルであり；

R⁴ が、Fであり；

R^a が、水素であり；R^b が、水素またはメチルであり；

30

R^x が、水素であり；R^y が、水素、メチルまたはヒドロキシメチルであるか；または R^x 及び R^y が一緒に、シクロプロピル環を形成しており；

「n」が、0、1または2であり；

「p」が、0または1であり；

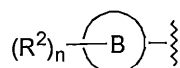
「t」が、0、1または2である、式 (I I I) の化合物を提供する。

【 0 1 1 0】

また別の実施形態によれば、具体的に、式中、

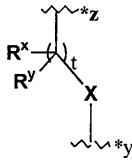
【化 3 0】

40



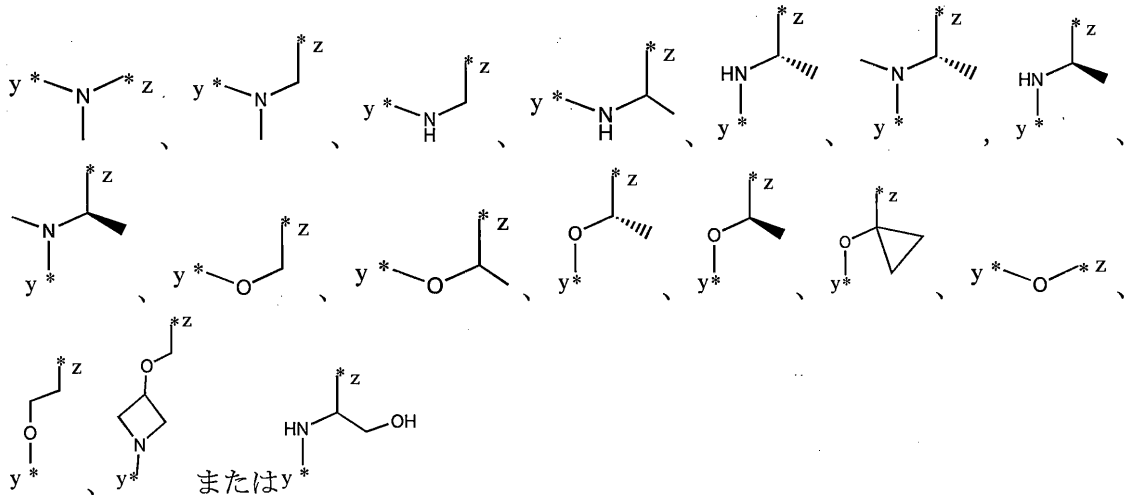
が、シクロヘキシル、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - シクロプロピルフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 , 4 - ジメチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルまたは 4 - メチルチアゾール - 5 - イルであり；

【化 3 1】



が、

【化 3 2】



であり、 y 及び z が、結合点を表し；

R^1 が、ヒドロキシル、メチルまたはメトキシであり；

R^4 が、Fであり；

R^a が、水素であり；

R^b が、水素またはメチルであり；

「 p 」が、0または1である、式 (I I I) の化合物を提供する。

【0111】

一実施形態によれば、具体的に、 ROR t 活性に関して1000 nM未満、好ましくは500 nM未満、より好ましくは100 nM未満の IC_{50} 値を有する、式 (I I I) の化合物を提供する。

【0112】

本発明の化合物は、実施例1~99の化合物を包含する。式 (I)、(I I) 及び (I I I) は構造的に、本明細書に記載の属の化学構造から予想され得るすべての幾何異性体、立体異性体、鏡像異性体、及びジアステレオマー、N - オキシド、及び薬学的に許容される塩を包含することは理解されるべきである。

【0113】

本出願はまた、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤 (薬学的に許容される担体または希釈剤など) を含む医薬組成物を提供する。好ましくは、医薬組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物の治療有効量を含む。本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される添加剤 (担体または希釈剤など) を随伴していてもよいが、または担体によって希釈されていてもよいが、または錠剤、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態であり得る担体内に封入されていてもよい。

【0114】

10

20

30

40

50

本発明の化合物及び医薬組成物は、ROR tの活性を阻害するために有用である。したがって、本発明はさらに、それを必要とする対象においてROR tを阻害する方法であって、前記対象に、1つまたは複数の本明細書に記載の化合物を、そのような受容体の阻害をもたらすために有効な量で投与することによる方法を提供する。

【0115】

さらなる一態様では、本発明は、ROR tによって調節される疾患、障害または状態、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、呼吸器障害、疼痛及びがんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【0116】

別の態様では、本発明は、ROR tによって調節される疾患、障害または状態、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、咳、疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、関節炎、変形性関節症、多発性硬化症、関節リウマチ、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0117】

定義

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(プロモ)、またはヨウ素(ヨード)を意味する。

【0118】

「アルキル」という用語は、主鎖中に炭素及び水素原子のみを含み、不飽和を含まず、1~8個の炭素原子(すなわちC₁₋₈アルキル)を有し、かつ単結合によって分子の残りの部分に結合している炭化水素鎖ラジカル、例えば、これらだけに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、及び1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)を指す。「C₁₋₈アルキル」という用語は、1~8個の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。「C₁₋₄アルキル」という用語は、1~4個の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。反対のことが記載または言及されていない限り、本明細書において記載または請求されているすべてのアルキル基は、直鎖または分枝鎖であってよい。

【0119】

「アルコキシ」という用語は、酸素連結を介して、分子の残りの部分に結合しているアルキル基を示す(例えば、C₁₋₈アルコキシ)。そのような基の代表的な例は、-OCH₃及び-OC₂H₅である。反対のことが記載または言及されていない限り、本明細書において記載または請求されているすべてのアルコキシ基は、直鎖または分枝鎖であってよい。

【0120】

「ハロアルキル」という用語は、上記で定義したとおりのアルキル基に連結している少なくとも1個のハロ基(F、Cl、BrまたはIから選択される)(すなわち、ハロC₁₋₈アルキル)を指す。そのようなハロアルキル基の例には、これらだけに限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル及びフルオロメチル基が包含される。「ハロC₁₋₈アルキル」という用語は、1~8個の炭素原子を有するアルキル鎖に連結している少なくとも1個のハロ基を指す。反対のことが記載または言及されていない限り、本明細書に記載のすべてのハロアルキル基は、直鎖または分枝鎖であってよい。

【0121】

「ハロアルコキシ」という用語は、1個または複数個のハロゲン原子(すなわち、ハロC₁₋₈アルコキシ)で置換されているアルコキシ基を指す。「ハロアルコキシ」の例には、これらだけに限定されないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ及び1-プロモエ

10

20

30

40

50

トキシが包含される。反対のことが記載または言及されていない限り、本明細書に記載のすべてのハロアルコキシ基は、直鎖または分枝鎖であってよい。

【0122】

「ヒドロキシ C_{1-8} アルキル」という用語は、異なる炭素原子上の1～3個の水素原子がヒドロキシル基によって置き換えられている、上記で定義したとおりの C_{1-8} アルキル基を指す（すなわち、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル）。ヒドロキシ C_{1-8} アルキル部分の例には、これらだけに限定されないが、 $-CH_2OH$ 及び $-C_2H_4OH$ が包含される。

【0123】

「 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル」という用語は、異なる炭素原子上の1～3個の水素原子が上記で定義したとおりのアルコキシ基によって置き換えられている、上記で定義したとおりの C_{1-8} アルキル基を指す。 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル部分の例には、これらだけに限定されないが、 $-CH_2OCH_3$ 及び $-C_2H_4OCH_3$ が包含される。

10

【0124】

「シクロアルキル」という用語は、3～約12個の炭素原子の非芳香族単環式または多環式環系（すなわち C_{3-12} シクロアルキル）を示す。単環式シクロアルキルの例には、これらだけに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが包含される。多環式シクロアルキル基の例には、これらだけに限定されないが、ペルヒドロナフチル（perhydronaphthyl）、アダマンチル及びノルボルニル基、架橋環式基またはスピロ二環式基、例えば、スピロ（4,4）ノナ-2-イルが包含される。「 C_{3-6} シクロアルキル」という用語は、3～6個の炭素原子を有する環式環を指す。「 C_{3-6} シクロアルキル」の例には、これらだけに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが包含される。

20

【0125】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合している3～約6個の炭素原子を有する環式環含有ラジカル（例えば、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-8} アルキル）を指す。シクロアルキルアルキル基は、安定な構造の作成をもたらすアルキル基中のいずれかの炭素原子で、主な構造に結合してよい。そのような基の非限定的例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、及びシクロペンチルエチルが包含される。

30

【0126】

「アリール」という用語は、単環式、二環式及び三環式芳香族系を包含する6～14個の炭素原子（すなわち、 C_{6-14} アリール）を有する芳香族ラジカル、例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル（naphthyl）、インダニル、及びビフェニルを指す。

【0127】

「複素環式環」または「ヘテロシクリル」という用語は、別段に指定しない限り、炭素原子、ならびに窒素、リン、酸素及び硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子からなる置換または非置換非芳香族3～15員環ラジカル（すなわち、3～15員ヘテロシクリル）を指す。複素環式環ラジカルは、縮合、架橋、またはスピロ環系を包含し得る単環式、二環式または三環式環系であってよく、複素環式環ラジカル中の窒素、リン、炭素、酸素または硫黄原子は、任意選択で、様々な酸化状態まで酸化されていてよい。加えて、窒素原子は、任意選択で、四級化されていてよく；また、定義によって別段に制約されない限り、複素環式環またはヘテロシクリルは任意選択で、1つまたは複数のオレフィン結合（複数可）を含んでよい。そのような複素環式環ラジカルの例には、これらだけに限定されないが、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、ジオキサニル、ジオキサホスホラニル、デカヒドロイソキノリル、インダニル、インドリニル、イソインドリニル、イソクロマニル、イソチアゾリジニル、イソオキサソ

40

50

リジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、2 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、2 - オキサアゼピニル、6 - オキサソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ペルヒドロアゼピニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピペリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフリルまたはテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド及びチアモルホリニルスルホンが包含される。複素環式環ラジカルは、安定な構造の作成をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子で、主な構造に結合してよい。反対のことが記載または言及されていない限り、本明細書において記載または請求されているすべてのヘテロシクリル基は、置換または非置換であってよい。

10

【 0 1 2 8 】

「ヘテロアリアル」という用語は、別段に指定しない限り、N、OまたはSから独立に選択される1個または複数のヘテロ原子（複数可）を含む5～14員芳香族複素環式環ラジカル（すなわち、5～14員ヘテロアリアル）を指す。ヘテロアリアルは、単環式、二環式または三環式環系であってよい。ヘテロアリアル環ラジカルは、安定な構造の作成をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子で、主な構造に結合してよい。そのようなヘテロアリアル環ラジカルの例には、これらだけに限定されないが、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、イソインドリル、ピロリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾイル、チエニル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾピラニル、カルバゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シノリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、プリニル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、チアジアゾリル、インドリジニル、アクリジニル、フェナジニル及びフトラジニルが包含される。

20

【 0 1 2 9 】

「薬学的に許容される塩」という用語には、無機または有機の塩基及び無機または有機の酸を包含する薬学的に許容される塩基または酸から調製される塩が包含される。そのような塩の例には、これらだけに限定されないが、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エステル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニルサン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、バルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエトヨウ化物及び吉草酸塩が包含される。無機塩基から誘導される塩の例は、これらだけに限定されないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガ（m a n g a m o u s）、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛を包含する。

30

40

【 0 1 3 0 】

ある状況、障害または状態を「処置すること」またはそれらの「処置」という用語には、（a）その状況、障害または状態に罹患してよいか、またはそれに罹患しやすいか、その状況、障害または状態の臨床または準臨床症状をまだ経験または表示していない対象において発生するその状況、障害または状態の臨床症状の出現を予防するか、または遅延させること；（b）その状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患または

50

少なくとも1つのその臨床もしくは準臨床症状の発生を停止させるか、または低減すること；あるいは(c)疾患を軽減すること、すなわち、その状況、障害もしくは状態または少なくとも1つのそれらの臨床または準臨床症状の退縮をもたらすことが包含される。

【0131】

「対象」という用語には、哺乳類(特に、ヒト)及び他の動物、例えば、家畜動物(例えば、ネコ及びイヌを包含する家庭用ペット)及び非家畜動物(野生動物など)が包含される。

【0132】

「治療有効量」は、状況、障害または状態を処置するために対象に投与された場合に、そのような処置を行うために十分である化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、ならびに処置を受ける対象の年齢、体重、身体的状態及び応答性に応じて変化するはずである。

【0133】

式(I)、(II)または(III)の化合物は、不斉またはキラル中心を含み、したがって、種々の立体異性型で存在することがある。式(I)、(II)または(III)の化合物のすべての立体異性型、さらにはラセミ混合物を包含するそれらの混合物が、本発明の一部を形成していることが意図されている。加えて、本発明は、すべての幾何及び位置異性体を包含する。ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的差違に基づき、当業者に周知の方法によって、例えば、クロマトグラフィー及び/または分別結晶化などによってそれらの個別のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学的に活性な化合物(例えば、キラル補助剤、例えば、キラルアルコールまたはモッシャー酸クロリド)と反応させることによって鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、かつ個別のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換すること(例えば、加水分解すること)によって、分離することができる。鏡像異性体は、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。本発明のキラル中心は、IUPAC1974によって定義されるとおりのSまたはR配置を有し得る。

【0134】

医薬組成物

本発明の化合物は典型的には、医薬組成物の形態で投与される。本明細書に記載の医薬組成物は、1つまたは複数の本明細書に記載の化合物及び1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む。典型的には、薬学的に許容される添加剤は、規制当局によって承認されているか、または一般に、ヒトまたは動物使用について安全であると考えられている。薬学的に許容される添加剤には、これらだけに限定されないが、担体、希釈剤、流動促進剤及び滑沢剤、防腐剤、緩衝剤、キレート化剤、ポリマー、ゲル化剤、増粘剤、溶媒などが包含される。

【0135】

適切な担体の例には、これらだけに限定されないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ラッカセイ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、石膏、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸、セルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、脂肪酸エステル、ならびにポリオキシエチレンが包含される。

【0136】

本明細書に記載の医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される補助剤、湿潤剤、懸濁化剤、防腐剤、緩衝剤、甘味剤、着香剤、着色剤または上述のものの任意の組合せも含んでよい。

【0137】

純粋な形態での、または適切な医薬組成物での本発明の化合物の投与は、投与経路のいずれを使用しても、例えば、経口で、または非経口で実施することができる。投与経路は

10

20

30

40

50

、本特許出願の活性化化合物を適切な、または所望の作用部位に効果的に輸送する任意の経路であってよい。

【0138】

処置の方法

本発明の化合物は、レチノイド関連オーファン受容体ガンマ、殊にレチノイド関連オーファン受容体ガンマ t (ROR t) の作用を阻害する、すなわち、ROR t の作用を防止、阻害、または抑制し、かつ/または ROR t 調節効果を誘発し得るので、殊に有用である。したがって、本発明の化合物は、ROR ガンマ活性、及び殊に ROR t の阻害が有利である状態の処置において有用である。

【0139】

本特許出願の化合物は、ROR t のモジュレータであり、ROR t によって媒介される疾患または障害の処置において有用であり得る。したがって、本発明の化合物及び医薬組成物は、ROR t によって媒介される炎症性、代謝性、及び自己免疫疾患の処置において有用であり得る。

【0140】

「自己免疫疾患」という用語は、免疫系が健康な体組織を誤って攻撃及び破壊する場合に生じる状態を指すと当業者に理解されるであろう。自己免疫障害は、1種または複数種の体組織の破壊、臓器の異常な成長、及び臓器機能の変化をもたらし得る。自己免疫障害は、これらだけに限定されないが、血管、結合組織、内分泌腺、例えば、甲状腺または膵臓、関節、筋肉、赤血球、及び皮膚を包含する1つまたは複数の臓器または組織種に影響を及ぼし得る。自己免疫(または自己免疫関連)障害の例には、多発性硬化症、関節炎、関節リウマチ、乾癬、クローン病、胃腸障害、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、大腸炎、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎、視神経炎、呼吸器障害、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症(Myasthenia Gravis)、ブドウ膜炎、ギラン-バレー症候群、乾癬性関節炎、グレーブス病、アレルギー、変形性関節症、川崎病、粘膜リーシュマニア症、橋本甲状腺炎、悪性貧血、アジソン病、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、紅斑性狼瘡、重症筋無力症、反応性関節炎、セリアック病-スプルー(グルテン過敏性腸疾患)、グレーブス病、胸腺リンパ球新生及び狼瘡が包含される。

【0141】

本特許出願の化合物はまた、炎症の処置において有用であり得る。「炎症」という用語には、物理的外傷、感染、慢性疾患、ならびに/または外部刺激に対する化学的及び/もしくはは生理学的反応(例えば、アレルギー応答の一部として)によって誘発され得る限局性または全身性防御応答によって特徴づけられる任意の状態が包含されることが、当業者には理解されるであろう。有害な作用物質及び損傷を受けた組織の両方を破壊、希釈、または隔離するために役立ついずれのそのような応答も、例えば、発熱、腫脹、疼痛、発赤、血管拡張及び/または血流増加、タンパク質(white)による罹患領域の侵襲によって症状発現され得る。

【0142】

「炎症」という用語はまた、任意の炎症性疾患、障害または状態自体、それと関連する炎症性要素を有する任意の状態、及び/または症状としての炎症によって特徴づけられる任意の状態を包含すると理解され、殊に、急性、慢性、潰瘍性、特異性、アレルギー性、病原体による感染、過敏症による免疫反応、異物の侵入、物理的損傷、及び壊死性炎症、及び当業者に知られている炎症の他の形態が包含される。したがって、この用語にはまた、本特許出願の目的では、炎症性疼痛、一般に疼痛、及び/または発熱も包含される。

【0143】

本発明の化合物は、これらだけに限定されないが、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、敗血症性関節炎、脊椎関節症、通風性関節炎、全身性エリテマトーデス及び若年性関節炎、変形性関節症、コラーゲン誘発性関節炎(CIA)及び他の関節炎状態を包含する関節炎を処置するために使用され得る。

10

20

30

40

50

【0144】

本発明の化合物は、これらだけに限定されないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、気管支痙攣、及び咳を包含する呼吸器障害を処置するために使用され得る。

【0145】

他の呼吸器障害には、これらだけに限定されないが、気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、急性鼻咽頭炎（nasopharyngitis）、急性及び慢性副鼻腔炎、上顎洞炎、咽頭炎、扁桃腺炎、喉頭炎、気管炎、喉頭蓋炎、偽膜性喉頭炎、扁桃及びアデノイドの慢性疾患、扁桃及びアデノイドの肥大、扁桃周囲膿瘍、鼻炎、鼻の膿瘍または潰瘍、肺炎、ウイルス性及び細菌性肺炎、気管支肺炎、インフルエンザ、外因性アレルギー性肺胞炎、炭鉱労働者塵肺病、石綿症、塵肺症、肺障害、化学煙霧、蒸気及び他の外部作用物質による呼吸器状態、気腫、胸膜炎、気胸、肺及び中隔膜の膿瘍、肺うっ血及び沈下うっ血、炎症後肺線維症、他の肺胞及び肺胞隔壁肺障害（parietoalveolar pneumonopathy）、特発性線維化性肺胞隔炎、ハンマン-リッチ症候群、無気肺、ARDS、急性呼吸器不全、ならびに縦隔炎が包含される。

10

【0146】

本発明の化合物はまた、疼痛状態を処置するために使用され得る。疼痛は、急性または慢性疼痛であり得る。したがって、本発明の化合物は、例えば、炎症性疼痛、関節炎疼痛、神経障害性疼痛、術後疼痛、外科手術上の疼痛、内臓疼痛、歯痛、月経前疼痛、中枢性疼痛、癌性疼痛、火傷、片頭痛もしくは群発性頭痛、神経損傷、神経炎、神経痛、中毒、虚血性損傷、間質性膀胱炎、ウイルス、寄生虫もしくは細菌感染、外傷後損傷による疼痛、または過敏性腸症候群と関連する疼痛を処置するために使用され得る。

20

【0147】

本発明の化合物はさらに、これらだけに限定されないが、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胆石疝痛及び他の胆道障害、腎仙痛、下痢型IBS、ならびに胃腸膨満と関連する疼痛などの胃腸障害を処置するために使用され得る。

【0148】

加えて、本発明の化合物は、がん、及びがんに関連する疼痛の処置において有用であり得る。そのようながんには、例えば、多発性骨髄腫及び多発性骨髄腫と関連する骨疾患、黒色腫、髄芽細胞腫、急性骨髄性白血病（AML）、頭頸部扁平上皮細胞癌、肝細胞癌、胃癌、膀胱癌ならびに結腸癌が包含される。

30

【0149】

本発明の化合物は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、咳、疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、関節炎、変形性関節症、多発性硬化症、関節リウマチ、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸疾患からなる群から選択される疾患、障害、症候群または状態の処置において有用であり得る。

【0150】

本明細書に記載の処置方法はいずれも、式（I）、（II）もしくは（III）による化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を、それを必要とする対象（殊に、ヒト）に投与することを含む。

【0151】

本発明はさらに、ROR_tによって媒介される疾患を処置するための医薬品の調製における、本明細書に記載の化合物の使用に関する。

40

【0152】

本発明の化合物は、上述の状態の治療及び/または予防処置の両方において有効である。上述の治療用途では、投与される投薬量は、使用される化合物、投与様式、所望の処置及び障害で変動し得る。

【0153】

投与される本発明の化合物の1日投薬量は、約0.05mg/kg～約100mg/kgの範囲であってよい。

【0154】

50

調製の一般方法

一般式 (I a)、(I b) 及び (I I) のもの、中間体ならびに特定の例を包含する本明細書に記載の化合物は、スキーム 1 ~ 14 において図示するとおりの合成方法によって調製される。さらに、具体的な酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒などが記載される次のスキームでは、他の適切な酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒などが使用されてもよく、かつそれらが本発明の範囲内に包含され得ることは理解される。反応条件、例えば、温度、反応時間、またはそれらの組合せの変更は、本発明の一部と想定される。この一般反応順序を使用して得られる化合物は、不十分な純度のものであることがある。これらの化合物は、当業者に公知の有機化合物を精製するための方法のいずれか、例えば、種々の溶媒が適切な比で使用される結晶化またはシリカゲルもしくはアルミナカラムクロマトグラフィーを使用して精製され得る。すべての考えられる幾何異性体及び立体異性体が、本発明の範囲内と想定される。

10

【0155】

本明細書において使用する出発物質は、市販されているか、または当業者に公知の方法によって、または本明細書において開示する方法によって調製された。一般に、本発明の中間体及び化合物は、次のとおりの反応スキームによって調製することができる。場合によっては、最終生成物をさらに、例えば、置換基の操作によって修飾してよい。これらの操作には、これらだけに限定されないが、有機合成の分野で公知の手順に従うことによる還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、及び保護基の切断などが包含され得る。

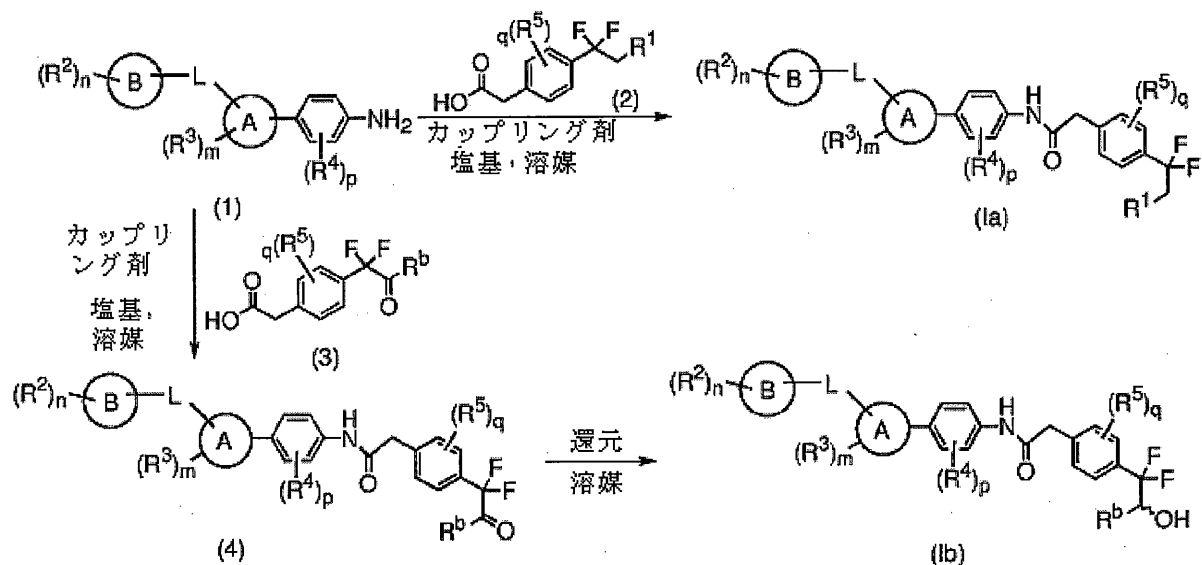
20

【0156】

式 (I a) 及び (I b) の化合物 (式中、環 A 及び環 B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^b、*n*、*m*、*p* 及び *q* は、概要において定義したとおりである) を調製するための一般手法を、合成スキーム 1 において図示する。

【化33】

合成スキーム 1



30

40

適切なカップリング剤 (複数可) 及び塩基の存在下で、式 (1) のアミン化合物を式 (2) のカルボン酸化合物とカップリングさせると、式 (I a) の化合物が得られる。この反応において使用される適切なカップリング剤 (複数可) は、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI)、プロピルホスホン酸無水物 (T₃

50

P)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート)(HATU)であり得る。この反応において使用される適切な塩基は、Et₃N、DIPEA、ピリジンまたはDMAPであり得る。このカップリング反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。別法では、適切なカップリング剤(複数可)及び適切な塩基の存在下で、式(1)のアミン化合物を式(3)のカルボン酸化合物とカップリングさせると、式(4)のアミド化合物が得られる。適切な溶媒中で適切な還元剤を使用して、式(4)の化合物のケトン基を還元すると、対応する式(Ib)のラセミヒドロキシル化合物が得られる。この反応において使用される適切な還元剤は、ホウ水素化ナトリウムであり得、適切な溶媒は、メタノールまたはTHFまたはそれらの組合せであり得る。

10

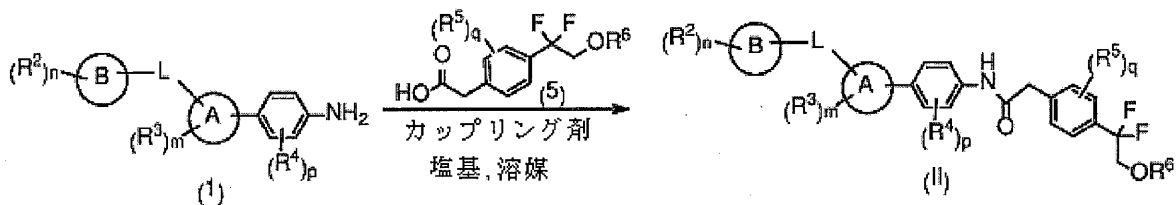
【0157】

一般式(II)の化合物(式中、環A、環B、L、R²、R³、R⁴、R⁵、「n」、「m」、「q」及び「p」は、概要において定義したとおりであり、R⁶は、C₁-8アルキルである)を調製するための一般手法を、合成スキーム2において図示する。

【化34】

合成スキーム2

20



適切なカップリング剤(複数可)及び塩基の存在下で、式(1)のアミン化合物を式(5)のカルボン酸化合物とカップリングさせると、式(II)の化合物が得られる。この反応で使用される適切なカップリング剤は、プロピルホスホン酸無水物(T₃P)またはHATUであり得る。使用される適切な塩基は、DIPEA、ピリジンまたはDMAPであり得る。このカップリング反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、CHCl₃、DMF、CH₂Cl₂及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。

30

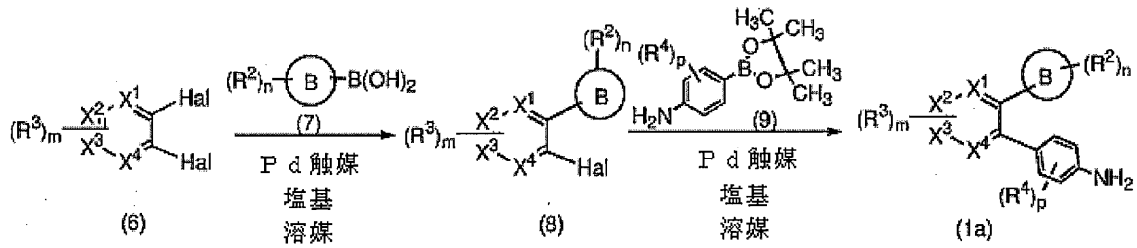
【0158】

式(1a)の化合物(式中、環B、R²、R³、R⁴、「m」、「n」及び「p」は、概要において定義したとおりであり、X¹、X²、X³及びX⁴のいずれか1個または2個は、Nであり、他は、CHである)を調製するための一般手法を、合成スキーム3において図示する。

40

【化 3 5】

合成スキーム3



10

適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、適切に置換されている式(6)のジハロ化合物(式中、Halは、ハロゲンである)を式(7)の置換ボロン酸化合物と反応させると、式(8)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムであり得る。この反応で使用される適切な溶媒は、THF、DMSO、水及びCH₂Cl₂、またはそれらの組合せから独立に選択され得る。適切な塩基の存在下で、パラジウム触媒を使用して、式(8)の化合物を、適切に置換されている式(9)の4-アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、式(1a)の置換アニリン化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、Na₂CO₃、K₂CO₃、DIPEA、ピリジンまたはDMA Pであり得る。この反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、1,4-ジオキサン、DMSO、水、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。

20

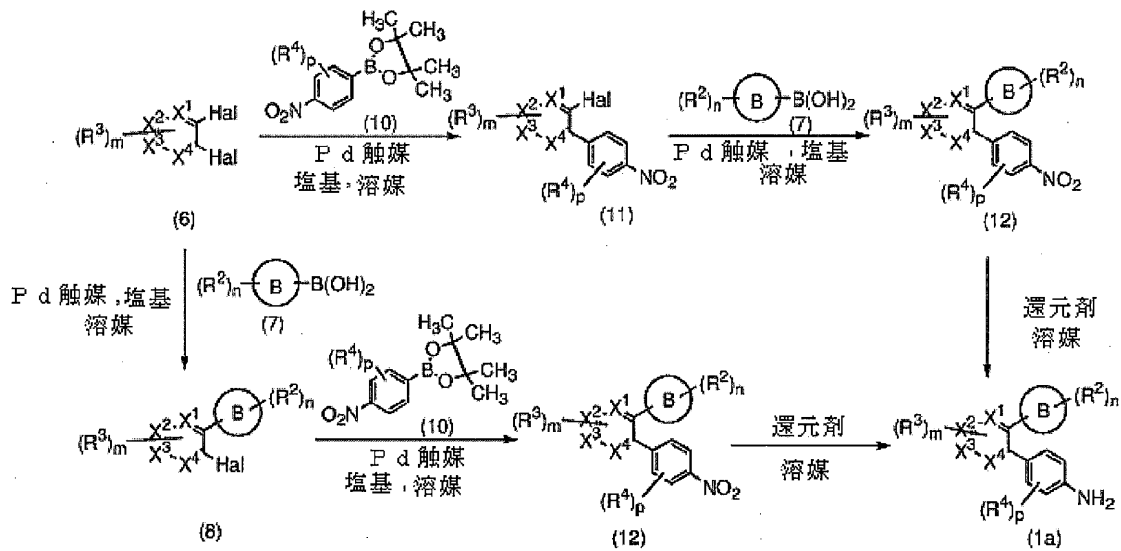
【0159】

式(1a)の化合物(式中、環B、R²、R³、R⁴、「m」、「n」、及び「p」は、概要において定義したとおりであり、X¹、X²、X³及びX⁴のいずれか1個または2個は、Nであり、他は、CHである)を調製するための別の手法を、合成スキーム4において図示する。

30

【化36】

合成スキーム4



10

20

適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、適切に置換されている式(6)のジ-ハロ化合物(式中、Halは、ハロゲンである)を適切に置換されている式(10)の4-ニトロフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、式(11)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムであり得る。溶媒は、DMSO、DMF、水またはそれらの混合物から選択され得る。適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、式(11)のニトロ化合物を式(7)の置換ボロン酸化合物と反応させると、式(12)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウムであり得る。適切な溶媒は、DMSO、水、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。別法では、適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、式(6)の置換ジ-ハロ化合物を式(7)の置換ボロン酸化合物と反応させると、一般式(8)の化合物が得られ、これを、適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、式(10)の4-ニトロフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、上述と同じ反応条件下で、式(12)の化合物が得られる。酢酸または塩化アンモニウム水溶液の存在下で、鉄粉を使用して、式(12)の化合物のニトロ基を還元すると、対応する式(1a)のアミン化合物が得られる。この反応で使用される溶媒は、エタノール、水、DMF、DMSOまたはそれらの混合物から選択され得る。

30

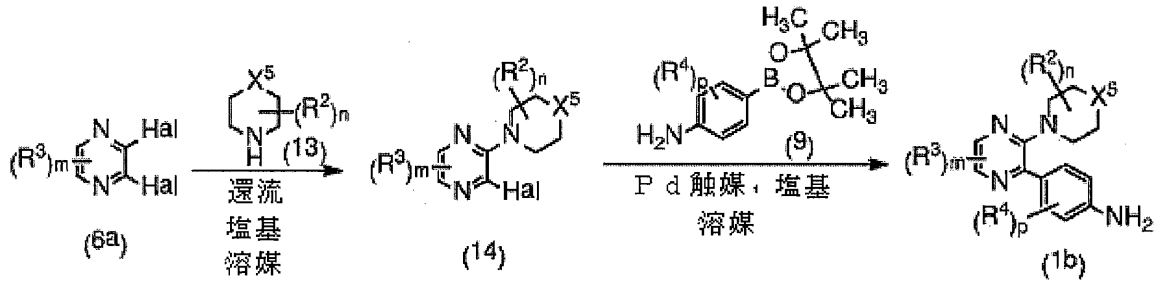
40

【0160】

式(1b)の化合物(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、「m」、「n」及び「p」は、概要において定義したとおりであり、 X^5 は、C、NまたはOである)を調製するための一般手法を、合成スキーム5において図示する。

【化 3 7】

合成スキーム5



10

20

塩基の存在下で、適切な溶媒中で、適切に置換されている式(6a)のジ-ハロ化合物(式中、Halは、ハロゲンである)を式(13)のヘテロ脂環式化合物と反応させると、式(14)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはフッ化セシウムであり得る。この反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。式(14)の化合物は、適切な塩基の存在下で、パラジウム触媒を使用して、適切に置換されている式(9)の4-アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、式(1b)のアニン化合物をもたらす。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたはDIPEAであり得る。この反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF、アセトニトリルまたはTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。

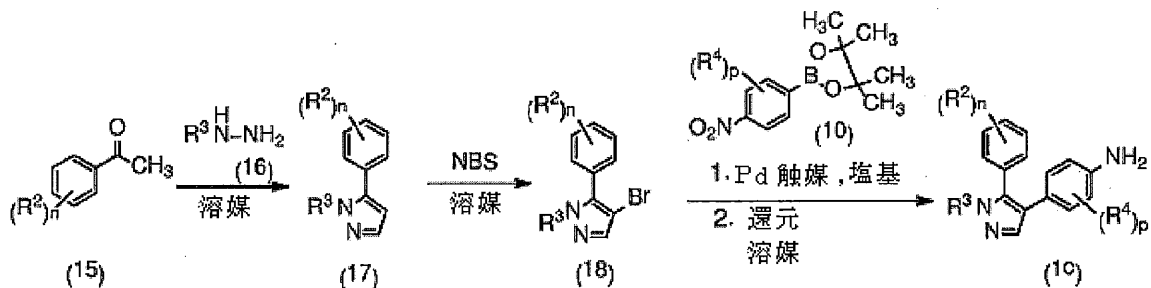
【0161】

式(1c)の化合物(式中、R²、R³、R⁴、「n」及び「p」は、概要において定義したとおりである)を調製するための一般手法を合成スキーム6において図示する。

【化 3 8】

30

合成スキーム6



40

50

適切な溶媒中で、適切に置換されている式(15)のアセトフェノン化合物をヒドラジン誘導体(16)と縮合させると、ピラゾールカップリングした式(17)の置換フェニル化合物が得られる。この反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、エタノール、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。DMFまたはTHFなどの適切な溶媒中で、N-プロモスクシンイミド(NBS)を使用して、式(17)の化合物を選択的臭素化すると、式(18)の化合物が得られる。適切な塩基及び溶媒の存在下で、式(18)の化合物を、適切に

置換されている式(10)の4-ニトロフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させ、続いて、酢酸または塩化アンモニウム水溶液の存在下で、鉄粉を使用して、ニトロ基を還元すると、対応する式(1c)のアミン化合物が得られる。カップリング反応において使用される適切な塩基は、 Na_2CO_3 、 Et_3N 、 DIPEA 、ピリジンまたは DMAp であり得る。適切な溶媒は、エタノール、 DMSO 、水、 CH_2Cl_2 、 DMF 及び THF またはそれらの組合せから選択され得る。

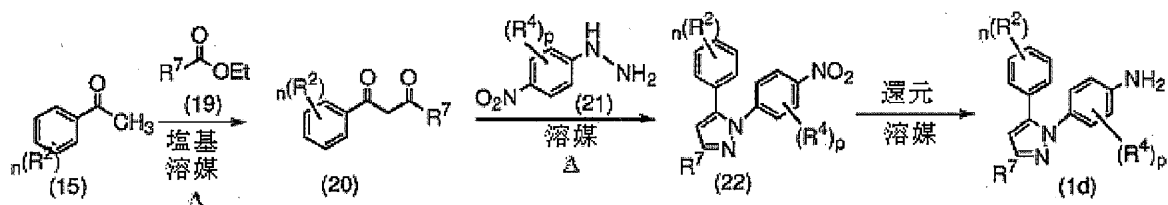
【0162】

式(1d)の化合物(式中、 R^2 、 R^4 、「n」、及び「p」は、概要において定義したとおりであり、 R^7 は、 C_{1-8} アルキルまたはハロ C_{1-8} アルキルである)を調製するための一般手法を、合成スキーム7において図示する。

10

【化39】

合成スキーム7



20

塩基の存在下で、適切な溶媒中で、適切に置換されている式(15)のアセトフェノン化合物を式(19)のエチルエステル化合物と反応させると、式(20)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド(メタノール中25%)、 DIPEA またはピリジンであり得る。適切な溶媒は、メチルtert-ブチルエーテル、 CHCl_3 、 DMF 及び THF またはそれらの組合せから選択され得る。適切な溶媒中で、式(20)の化合物を適切に置換されている式(21)のフェニルヒドラジン化合物と反応させると、ピラゾールカップリングされた式(22)の置換フェニル化合物が得られる。適切な溶媒は、エタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、 DMF 及び THF またはそれらの組合せから選択され得る。酢酸または塩化アンモニウム水溶液の存在下で、鉄粉を使用して、式(22)の化合物のニトロ基を還元すると、対応する式(1d)のアミン化合物が得られる。この反応は、エタノール、水、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 DMF 及び THF またはそれらの組合せから選択される適切な溶媒中で実施され得る。

30

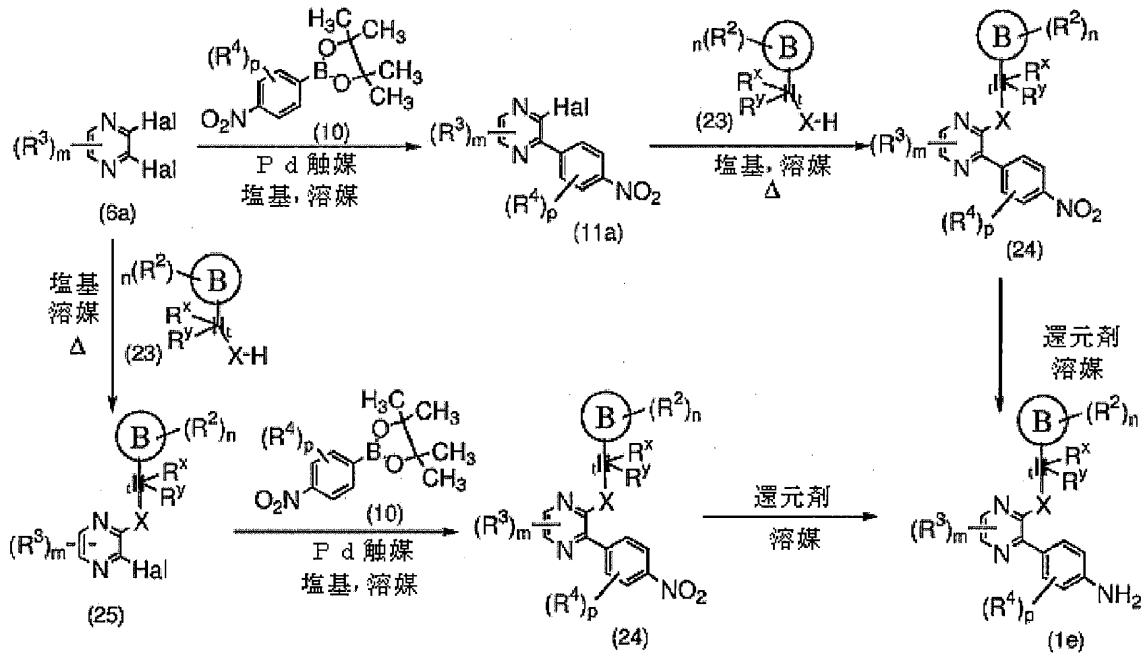
【0163】

式(1e)の化合物(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 R^y 、 X 、「m」、「n」、「p」及び「t」は、概要において定義したとおりである)を調製するための手法を合成スキーム8において図示する。

40

【化 4 0】

合成スキーム 8



10

20

30

40

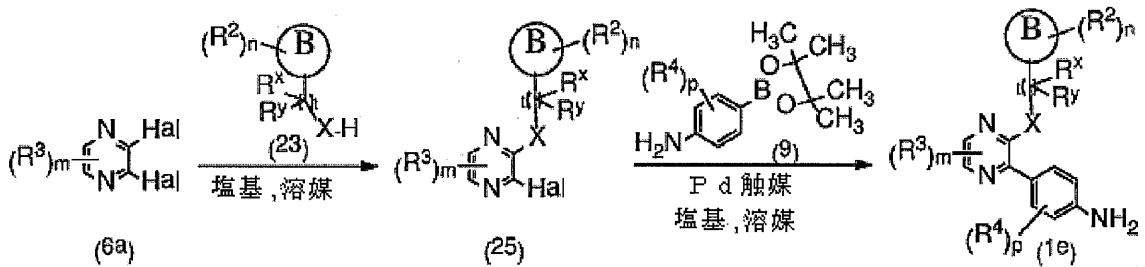
適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、適切に置換されている式(6a)のジハロ化合物(式中、Halは、ハロゲンである)を適切に置換されている式(10)の4-ニトロフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、式(11a)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムであり得る。溶媒は、DMSO、DMF、水またはそれらの混合物から選択され得る。適切な塩基を使用して、溶媒中で、式(11a)の化合物を、式(23)の化合物でハライド置換すると、式(24)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムまたはフッ化セシウムであり得る。適切な溶媒は、DMSO、水、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。別法では、適切な塩基を使用して、溶媒中で、適切に置換されている式(6a)のジハロピラジン化合物を、式(23)の化合物と置換反応させると、式(25)の化合物が得られ、これを、適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、パラジウム触媒を使用して、適切に置換されている式(10)の4-ニトロフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、上記と同じ反応条件下で、式(24)の化合物が得られる。酢酸または塩化アンモニウム水溶液の存在下で、鉄粉を使用して、式(24)の化合物のニトロ基を還元すると、対応する式(1e)のアミン化合物が得られる。この反応で使用される溶媒は、エタノール、水、DMF、DMSOまたはそれらの混合物から選択され得る。

【0164】

式(1e)の化合物(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 R^y 、 X 、「 m 」、「 n 」、「 p 」及び「 t 」は、概要において定義したとおりである)を調製するための別の手法を、合成スキーム9において図示する。

【化 4 1】

合成スキーム9



10

20

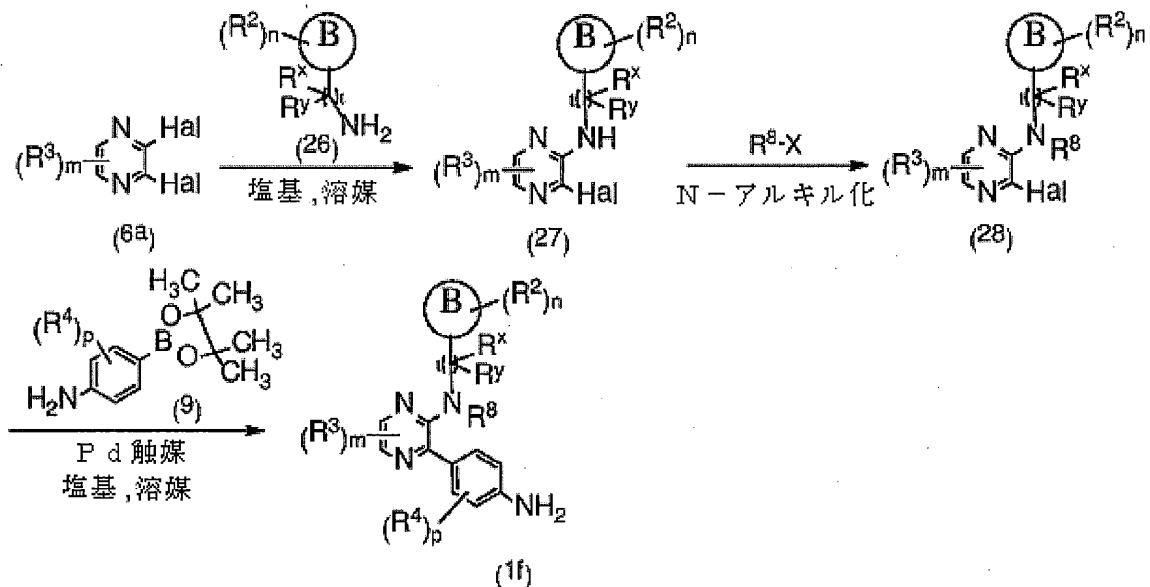
適切な塩基及び溶媒を使用して、適切に置換されている式(6a)のジ-ハロ化合物(式中、Halは、ハロゲンである)を式(23)の化合物と置換反応させると、式(25)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムまたはフッ化セシウムであり得る。適切な溶媒は、DMSO、水、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。塩基及び適切な溶媒の存在下で、パラジウム触媒を使用して、式(25)の化合物を適切に置換されている式(9)の4-アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物と反応させると、式(1e)のアニン化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 または炭酸セシウムであり得る。この反応は、1,4-ジオキサン、DMSO、水、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択される溶媒中で実施され得る。

【0165】

式(1f)の化合物(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x 、 R^y 、X、「m」、「n」、「p」及び「t」は、概要において定義したとおりであり、 R^8 は、 C_{1-8} アルキルである)を調製するための手法を、合成スキーム10において図示する。

【化 4 2】

合成スキーム10



30

40

適切な塩基及び溶媒を使用して、適切に置換されている式(6a)のジ-ハロ化合物(

50

式中、Hal は、ハロゲンである) を式 (26) の化合物と置換反応させると、式 (27) の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムまたはフッ化セシウムであり得る。適切な溶媒は、DMSO、水、DMF 及び THF またはそれらの組合せから選択され得る。水素化ナトリウムなどの適切な塩基及び THF、DMF または 1,4-ジオキサンなどの溶媒の存在下で、式 (27) のアミン誘導体を適切なアルキルハライド (R⁸-X) で N-アルキル化すると、式 (28) の化合物が得られる。塩基及び適切な溶媒の存在下で、パラジウム触媒を使用して、式 (28) の化合物を、適切に置換されている式 (9) の 4-アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステル化合物とカップリング反応させると、式 (1f) のアニリン化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、Na₂CO₃、K₂CO₃ または炭酸セシウムであり得る。この反応は、1,4-ジオキサン、DMSO、水、DMF 及び THF またはそれらの組合せから選択された溶媒中で実施され得る。

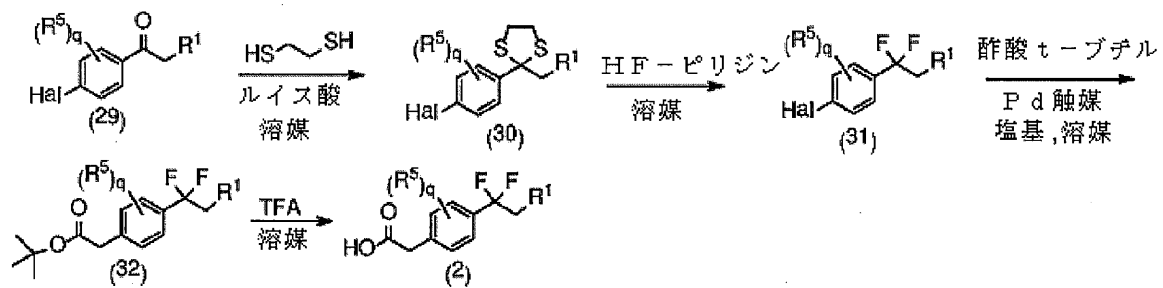
10

【0166】

式 (2) の化合物 (式中、R¹、R⁵ 及び「q」は、概要において定義したとおりである) を調製するための一般手法を、合成スキーム 11 において図示する。

【化 43】

合成スキーム 11



20

30

適切なルイス酸の存在下で、適切な溶媒中で、適切に置換されている式 (29) のフェニルケトン化合物 (式中、Hal は、ハロゲンである) をエタン 1,2-ジチオールと反応させると、式 (30) のチオアセタール化合物が得られる。この反応で使用される適切なルイス酸は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートであり得、適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF 及び THF から選択され得る。式 (30) の化合物を、N-ヨードスクシンイミドの存在下で、適切な溶媒中で、HF-ピリジン複合体と反応させると、式 (31) のジフルオロ化合物が得られる。この反応で使用される適切な溶媒は、ピリジンであり得る。パラジウム触媒及び適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中で、式 (31) の化合物中のハロゲン基を酢酸 tert-ブチルで置換すると、式 (32) のエステル化合物が得られる。適切な塩基は、リチウムジシクロヘキシルアミンであり得、適切な溶媒は、トルエンであり得る。式 (32) の化合物を、適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を使用して脱保護すると、式 (2) の化合物が得られる。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF 及び THF から選択され得る。

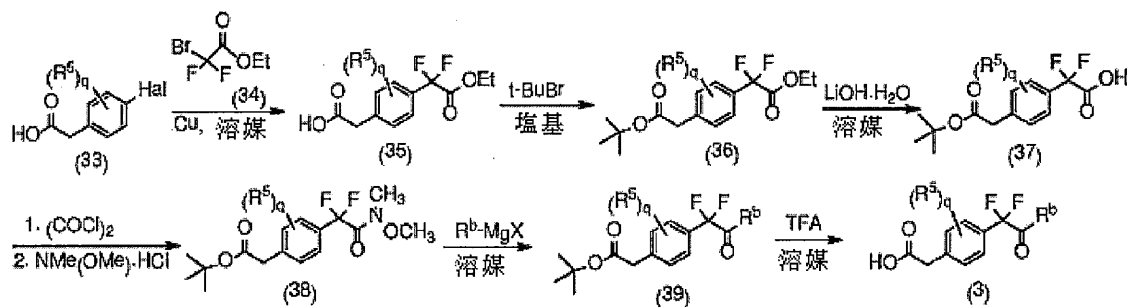
40

【0167】

式 (3) の化合物 (式中、R^b、R⁵ 及び「q」は、概要において定義したとおりである) を調製するための一般手法を、合成スキーム 12 において図示する。

【化 4 4】

合成スキーム12



10

20

30

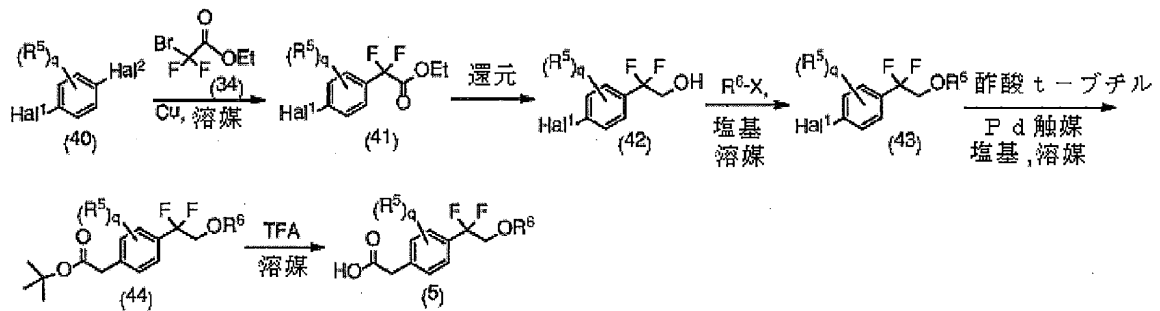
銅粉末の存在下で、適切な溶媒中で、適切に置換されている式(33)のフェニル酢酸化合物(式中、Halは、ハロゲンである)をエチルブロモ(ジフルオロ)アセタート(34)と縮合させると、式(35)のジフルオロエステル化合物が得られる。この反応で使用される適切な溶媒は、DMSOまたはDMFであり得る。塩基としての炭酸銀の存在下で、適切な溶媒を使用して、カルボン酸(35)を臭化tert-ブチルで保護すると、式(36)の化合物が得られる。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、THFまたはそれらの混合物であり得る。適切な溶媒中で、水酸化リチウム-水和物を使用して、式(36)の化合物中のエチルエステルを選択的に加水分解すると、式(37)の酸化合物が得られる。適切な溶媒は、THF、CH₃OH、水またはそれらの混合物であり得る。化合物(37)を塩化オキサリルと反応させると、対応する酸塩化物が得られ、これを、塩基の存在下で、適切な溶媒中でN,O-ジメチルヒドロキシリンヒドロクロリドと反応させると、式(38)のワインレブアミド化合物が得られる。使用される適切な溶媒は、CH₂Cl₂またはTHFであり得る。THFなどの適切な溶媒中で、式(38)の化合物を式R^bMgXの適切なアルキルマグネシウムハロゲン化物とグリニャール反応させると、式(39)のジフルオロケトン化合物が得られる。適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を使用して化合物(39)をエステル加水分解すると、式(3)の酸が得られる。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。

【0168】

式(5)の化合物(式中、R⁵及び「q」は、概要において定義したとおりであり、R⁶は、C₁-₈アルキルである)を調製するための一般手法を、合成スキーム13において図示する。

【化45】

合成スキーム13



10

20

30

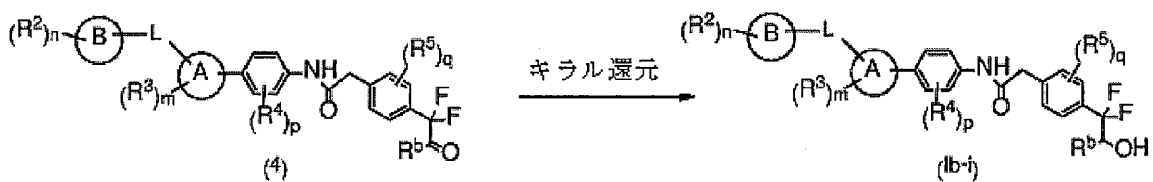
銅粉末の存在下で、適切な溶媒中で、適切に置換されている式(40)のジ-ハロ化合物(式中、Hal¹及びHal²は、ハロゲンである)を式(34)のエチルプロモ(ジフルオロ)アセタートと反応させると、式(41)のジフルオロエステル化合物が得られる。この反応において使用される適切な溶媒は、DMSOまたはDMFであり得る。式(41)の化合物を、適切な還元剤を使用して、適切な溶媒中で還元すると、式(42)のヒドロキシル化合物が得られる。使用される適切な溶媒は、エタノールまたはメタノールであり得、適切な還元剤は、ホウ水素化ナトリウムであり得る。適切な塩基を使用して、適切な溶媒中で、式(42)の化合物を式(R⁶-X)のアルキル化合物(式中、Xは、ハロゲンである)と反応させると、式(43)の化合物が得られる。適切な塩基は、水素化ナトリウムであり得、溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。パラジウム触媒の存在下で、塩基の存在下で、適切な溶媒中で、式(43)の化合物を酢酸tert-ブチルでハライド置換すると、式(44)の化合物が得られる。この反応で使用される適切な塩基は、Et₃N、DIPEA、ピリジンまたはDMApであり得る。トリフルオロ酢酸を使用して、化合物(44)を脱保護すると、式(5)のカルボン酸が得られる。この反応は、適切な溶媒またはそれらの混合物中で実施され得る。適切な溶媒は、CH₂Cl₂、CHCl₃、DMF及びTHFまたはそれらの組合せから選択され得る。

【0169】

式(Ib-i)の化合物(式中、環A、環B、L、R^b、R²、R³、R⁴、R⁵、「n」、「m」、「p」及び「q」は、概要において定義したとおりである)を調製するための一般手法を、合成スキーム14において図示する。

【化46】

合成スキーム14



40

適切な溶媒中で適切なキラル還元剤を使用して、式(4)の化合物のケトン基を還元すると、式(Ib-i)のヒドロキシル化合物の異性体の1種がメジャーな生成物として得られる。適切なキラル還元剤は、ボランジメチルスルフィドの存在下での(RまたはS)

50

- 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン、BINAP - Ruジハライド、 H_2 /ルテニウム(ジホスファン) $_2$ (ジアミン) $_2$ 複合体を使用する水素化などから選択され得る。適切な溶媒は、THF、DCMまたはDMFであり得る。得られた異性体を、当技術分野で公知の様々な精製技術に従って、さらに精製してよい。

【0170】

実験セクション

別段に述べない限り、後処理は、括弧内に示されている有機相と水相との間での反応混合物の分配、層の分離、及び硫酸ナトリウム上での有機層の乾燥、濾過、及び溶媒の蒸発を含む。精製は、別段に記載しない限り、一般に、移動相として適切な極性の酢酸エチル/石油エーテル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィー技術による精製を包含する。異なる溶離液系の使用は、括弧内に示される。

【0171】

実施例及びアッセイにおいて使用される略語、記号、及び用語は、全体を通して次の意味を有する：DCM：ジクロロメタン；DMSO- d_6 ：ヘキサジューテロジメチルスルホキシド；DMSOジメチルスルホキシド； 1H NMR：陽子核磁気共鳴；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；EDCI·HCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド；HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；NaOH：水酸化ナトリウム；KOH：水酸化カリウム；LiOH：水酸化リチウム；DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン；THF：テトラヒドフラン(Tetrahydrofuran)；HCl：塩酸；Na $_2$ SO $_4$ ：硫酸ナトリウム；NaHCO $_3$ ：炭酸水素ナトリウム；J：結合定数(Hzの単位)；h：時間(複数可)；mins：分；Rtまたはrt：室温(22~26)；o：オルト；m：メタ；p：パラ；APCI-MS：大気圧化学イオン化質量分析法；MHz：メガヘルツ；aq.：水性

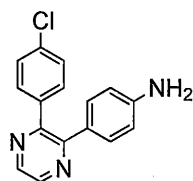
【0172】

中間体

中間体 1

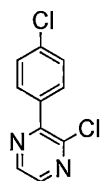
4-[3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

【化47】



ステップ1：2-クロロ-3-(4-クロロフェニル)ピラジン

【化48】



DMSO及び水の混合物(10 mL、3:1)中の2,3-ジクロロピラジン(500 mg、3.35 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(472 mg、3.02 mmol)及び炭酸ナトリウム一水和物(1.2 g、10.05 mmol)の攪拌溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(12

10

20

30

40

50

2 mg、0.16 mmol) を室温で添加した。反応混合物を3回、脱気し、窒素を吹き込み、その後、16時間にわたって、80 で加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(30 mL)で希釈した。有機溶液を水(30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物320 mgを得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

【0173】

ステップ2: 4-[3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

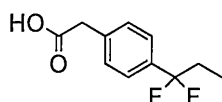
中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10 mL、2:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物(513 mg、4.14 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(50 mg、0.06 mmol)を使用して、ステップ1中間体(310 mg、1.38 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(302 mg、1.38 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物270 mgを得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5.42 (s, 2H), 6.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.57 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 282 ($M+H$)⁺。

【0174】

中間体2

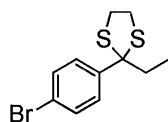
[4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル]酢酸

【化49】



ステップ1: 2-(4-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-ジチオラン

【化50】



無水ジクロロメタン(20 mL)中の4-ブロモプロピオフェノン(2.01 g、9.43 mmol)の攪拌溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(0.49 mL、4.71 mmol)及びエタン1,2-ジチオール(1.57 mL、18.8 mmol)を添加した。反応混合物を終夜、室温で攪拌した。混合物をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、10%水酸化ナトリウム溶液(10 mL)、水(20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題生成物2.21 gを得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.33 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 288 (M)⁺。

【0175】

10

20

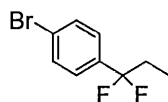
30

40

50

ステップ 2 : 1 - ブロモ - 4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) ベンゼン

【化 5 1】



ジクロロメタン (5 . 0 m L) 中の N - ヨードスクシンイミド (7 0 4 m g , 3 . 1 3 m m o l) の攪拌溶液に - 2 0 で、ピリジン中のフッ化水素 (7 0 % w / w , 5 2 0 μ L , 2 0 . 8 8 m m o l) を添加し、溶液を同じ温度で2分間にわたって攪拌した。ジクロロメタン (5 . 0 m L) 中のステップ 1 中間体 (3 0 2 m g , 1 . 0 4 m m o l) の溶液を、反応混合物に添加した。得られた混合物を - 2 0 で30分間にわたって攪拌した。混合物を n - ヘキサン (5 . 0 m L) で希釈し、塩基性アルミナを通して濾過し、n - ヘキサン (3 0 m L) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈した。合わせた濾液を 1 0 % チオ硫酸ナトリウム (2 0 m L) 、 2 % 過マンガン酸カリウム (2 0 m L) 、 水 (2 0 m L) 及びブライン (2 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 2 0 3 m g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 9 7 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 2 . 0 2 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) ; A P C I - M S (m / z) 2 3 1 (M - H) ⁻。

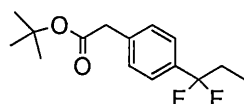
10

20

【 0 1 7 6 】

ステップ 3 : tert - ブチル [4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル] アセテート

【化 5 2】



30

無水トルエン (2 0 m L) 中のジシクロヘキシルアミン (2 . 0 4 m L , 1 0 . 2 5 m m o l) の攪拌溶液に 0 で、n - ブチルリチウム (1 . 6 M , 6 . 4 1 m L , 1 0 . 2 6 m m o l) を添加した。5分後に、酢酸 tert - ブチル (1 . 1 5 m L , 8 . 5 5 m m o l) を混合物に添加し、15分間にわたって 0 で攪拌した。別のフラスコ内で、トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (2 4 8 m g , 0 . 8 5 m m o l) 及びビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (2 4 5 m g , 0 . 4 2 m m o l) を混合し、フラスコを 3 回、排気し、窒素を充填した。固体混合物をトルエン (1 0 m L) に入れ、得られた懸濁液に、ステップ 2 中間体 (2 . 0 1 g , 8 . 5 5 m m o l) を、続いて、第 1 の混合物を添加した。得られた反応混合物を終夜、室温で攪拌した。混合物をジエチルエーテル (5 0 m L) で希釈し、セライト床を通して濾過し、ジエチルエーテル (3 0 m L) で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 1 . 4 3 g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 0 . 9 8 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) , 2 . 0 4 - 2 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 。

40

【 0 1 7 7 】

ステップ 4 : [4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル] 酢酸

50

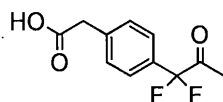
ジクロロメタン (20 mL) 中のステップ 3 中間体 (1.42 g、5.25 mmol) の攪拌溶液に 0 で、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加し、混合物を 1 時間にわたって、室温で攪拌した。反応混合物中の溶媒を蒸発させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 491 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 0.90 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 2.11 - 2.28 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 12.42 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 213 ($M-H$)⁻。

【0178】

中間体 3

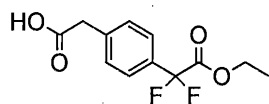
4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - オキソプロピル) フェニル] 酢酸

【化 5 3】



ステップ 1: [4 - (2 - エトキシ - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - オキソエチル) フェニル] 酢酸

【化 5 4】

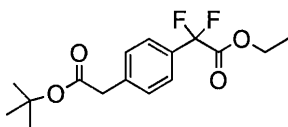


密閉管内の DMSO (8.0 mL) 中の 4 - ヨードフェニル酢酸 (203 mg、0.76 mmol) 及び銅粉末 (193 mg、3.05 mmol) の攪拌懸濁液に、プロモジフルオロ酢酸エチル (196 mg、1.52 mmol) を添加した。反応混合物を終夜、60 で攪拌した。混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 171 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 12.45 (s, 1H)。

【0179】

ステップ 2: エチル 2 - (4 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) フェニル) - 2, 2 - ジフルオロアセタート

【化 5 5】



ジクロロメタン及び THF の混合物 (2:1、90 mL) 中のステップ 1 中間体 (3.3 g、12.77 mmol) の攪拌溶液に、分子ふるい (4、3.3 g) 及び炭酸銀 (10.6 g、38.33 mmol) を添加した。反応混合物を 15 分間にわたって攪拌し

10

20

30

40

50

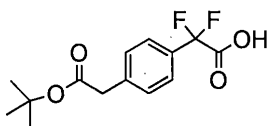
、0 に冷却した。臭化tert-ブチル(7.3 mL、63.89 mmol)を反応混合物に滴下添加した。混合物を室温にし、終夜撹拌した。混合物を、セライト床を通して濾過し、ジクロロメタン(100 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物1.82 gを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。

【0180】

ステップ3：2-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)フェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸

10

【化56】



THF、メタノール及び水の混合物(3:2:1、30 mL)中のステップ2中間体(915 mg、2.91 mmol)の撹拌溶液に0 で、水酸化リチウム一水和物(366 mg、8.73 mmol)を添加し、混合物を1時間にわたって室温で撹拌した。反応混合物をpH 2-3まで1N HClで酸性化し、酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物839 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

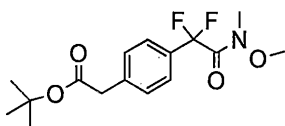
20

【0181】

ステップ4：tert-ブチル(4-{1,1-ジフルオロ-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキシエチル}フェニル)アセタート

30

【化57】



ジクロロメタン(15 mL)中のステップ3中間体(833 mg、2.90 mmol)の撹拌溶液に0 で、塩化オキサリル(2.2 mL、4.36 mmol)及び触媒量のDMFを添加した。反応混合物を徐々に室温にし、3時間にわたって撹拌した。反応混合物を不活性雰囲気下で濃縮して、残渣を得、これを、ジクロロメタン(15 mL)で希釈し、0 に冷却した。その後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(425 mg、4.36 mmol)を、続いて、トリエチルアミン(1.6 mL、11.63 mmol)を添加し、混合物を終夜、室温で撹拌した。混合物をジクロロメタン(15 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を濃縮し、得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物581 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 9H), 3.21 (s, 2H), 3.56 (s, 5H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。

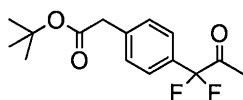
40

【0182】

50

ステップ5: tert-ブチル[4-(1,1-ジフルオロ-2-オキソプロピル)フェニル]アセタート

【化58】



THF (15 mL) 中のステップ4 中間体 (572 mg、1.73 mmol) の攪拌溶液に 0 で、臭化メチルマグネシウム (1.15 mL、3.47 mmol) を添加し、混合物を2時間にわたって攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物 369 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), APCI-MS (m/z) 285 (M+H)⁺。

10

【0183】

ステップ6: 4-(1,1-ジフルオロ-2-オキソプロピル)フェニル]酢酸

20

中間体2のステップ4において記載した手順のとおり、ジクロロメタン (10 mL) 中で、ステップ5 中間体 (501 mg、1.76 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 mL) と反応させることによって標題化合物を調製して、生成物 379 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.36 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.22 (br s, 1H)。

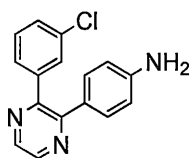
【0184】

中間体4

4-[3-(3-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

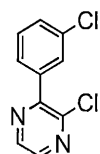
30

【化59】



ステップ1: 2-クロロ-3-(3-クロロフェニル)ピラジン

【化60】



40

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物 (15 mL、3:1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム-水和物 (1.2 g、10.05 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (122 mg、0.16 mmol) を使用して、2,3-ジクロロピラジン (500 mg、3.35 mmol) を3-クロロフェニルボロン酸 (472 mg、3.02 mmol)

50

o 1) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 350 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

【0185】

ステップ2：4-[3-(3-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO (15 mL) 及び水 (5.0 mL) の混合物中で、室温で、炭酸ナトリウム-水和物 (412 mg、3.33 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (36 mg、0.05 mmol) を使用して、ステップ1中間体 (250 mg、1.11 mmol) を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (243 mg、1.11 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 273 mg を得た。生成物を、特徴づけることなく、さらに使用した。

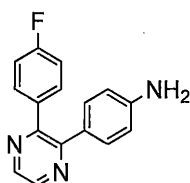
10

【0186】

中間体5

4-[3-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

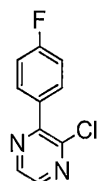
【化61】



20

ステップ1：2-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ピラジン

【化62】



30

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、1, 4-ジオキサソラン (60 mL) 中で、90 °C で、2 M 炭酸ナトリウム溶液 (30 mL、60.40 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (1.16 g、1.00 mmol) を使用して、2, 3-ジクロロピラジン (3.0 g、20.13 mmol) を4-フルオロフェニルボロン酸 (2.68 g、19.13 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1.74 g を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.37 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 209 (M+H)⁺。

40

【0187】

ステップ2：4-[3-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、1, 4-ジオキサソラン及び水の混合物 (15 mL、2:1) 中で、80 °C で、2 M 炭酸ナトリウム溶液 (2.9 mL、5.99 mmol) を使用して、ビス(ジベンジリデン)アセトンパラジウム (0) (276 mg、0.23 mmol) の存在下で、ステップ1中間体 (503 mg、2.39 mmol) を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (787 mg、3.59 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 321 mg を得た；¹H

50

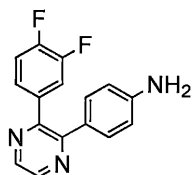
NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 5.38 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 - 7.61 (m, 2H)。

【0188】

中間体6

4-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

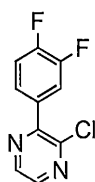
【化63】



10

ステップ1: 2-クロロ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラジン

【化64】



20

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(15 mL、3:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物(1.2 g、10.05 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(122 mg、0.16 mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(500 mg、3.35 mmol)を3,4-ジフルオロフェニルボロン酸(477 mg、3.02 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物347 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.23 - 7.34 (m, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 2H), 8.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

30

【0189】

ステップ2: 4-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(15 mL、3:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物(409 mg、3.33 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40 mg、0.05 mmol)を使用して、ステップ1中間体(250 mg、1.10 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(290 mg、1.10 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物256 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 5.44 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

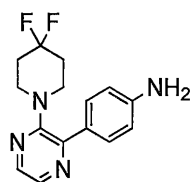
40

【0190】

中間体7

4-[3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]アニリン

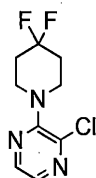
【化65】



ステップ1：2-クロロ-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラジン

【化66】

10



DMF (10 mL) 中の 2,3-ジクロロピラジン (973 mg、6.53 mmol) の攪拌溶液に、4,4-ジフルオロピペリジンヒドロクロリド (1.03 g、6.53 mmol) 及び炭酸カリウム (2.7 g、19.59 mmol) を添加し、得られた混合物を 16 時間にわたって 60 で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 1.12 g を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.08 - 2.21 (m, 4H), 3.58 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

20

【0191】

ステップ2：4-[3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]アニリン

30

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (247 mg、0.21 mmol) の存在下で、1,4-ジオキサソラン及び水の混合物 (10 mL、2:1) 中で、80 で、炭酸ナトリウム一水和物 (796 mg、6.42 mmol) を使用して、ステップ1中間体 (500 mg、2.14 mmol) を 4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (703 mg、3.21 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 316 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.90 - 2.12 (m, 4H), 3.18 - 3.26 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

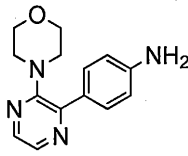
40

【0192】

中間体8

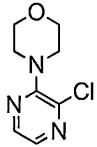
4-[3-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-イル]アニリン

【化 6 7】



ステップ 1 : 4 - (3 - クロロピラジン - 2 - イル) モルホリン

【化 6 8】



エタノール (10 mL) 中の 2 , 3 - ジクロロピラジン (1 . 2 g 、 8 . 0 5 mmol) 及びモルホリン (700 mg 、 8 . 0 5 mmol) の混合物を終夜還流させた。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) で、続いて、ブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 1 . 5 7 g を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) 3 . 4 6 (t , $J = 6 . 9$ Hz , 4 H) , 3 . 8 6 (t , $J = 6 . 9$ Hz , 4 H) , 7 . 9 1 (d , $J = 2 . 4$ Hz , 1 H) , 8 . 1 2 (d , $J = 2 . 4$ Hz , 1 H) 。

【 0 1 9 3 】

ステップ 2 : 4 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

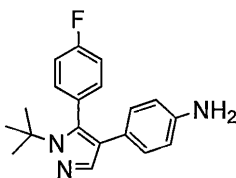
中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (15 mL 、 3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム - 水和物 (879 mg 、 7 . 0 9 mmol) 及び [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (86 mg 、 0 . 1 1 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (500 mg 、 2 . 3 6 mmol) を 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (518 mg 、 2 . 3 6 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 150 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) 3 . 0 5 (t , $J = 4 . 8$ Hz , 4 H) , 3 . 6 3 (t , $J = 4 . 8$ Hz , 4 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 6 . 6 2 (d , $J = 8 . 4$ Hz , 2 H) , 7 . 6 8 (d , $J = 8 . 4$ Hz , 1 H) , 8 . 0 2 (d , $J = 2 . 4$ Hz , 1 H) , 8 . 1 1 (d , $J = 2 . 4$ Hz , 1 H) 。

【 0 1 9 4 】

中間体 9

4 - [1 - tert - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アニリン

【化 6 9】



ステップ 1 : 1 - tert - ブチル - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール

10

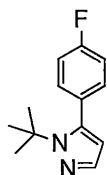
20

30

40

50

【化70】



DMF (20 mL) 中の 4-フルオロアセトフェノン (2.01 g、14.47 mmol) 及び N, N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.07 g、17.4 mmol) の混合物を 1.5 時間にわたって、80 で加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、エタノール (20 mL) 及び tert-ブチルヒドラジンヒドロクロリド (5.41 g、43.61 mmol) を添加した。混合物を 5 時間にわたって、70 で加熱し、その後、室温に冷却し、水 (70 mL) に注ぎ入れた。沈澱した固体を濾過し、水 (20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物 841 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9H), 6.14 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.4, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 7.47 (s, 1H)。

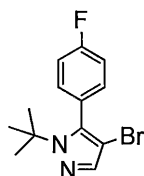
10

【0195】

ステップ 2: 4-ブロモ-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

20

【化71】



無水 DMF (8.0 mL) 中のステップ 1 中間体 (803 mg、3.67 mmol) の攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド (720 mg、4.04 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、沈澱した固体を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、十分に乾燥させて、標題生成物 981 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 9H), 7.15 (t, J = 8.7, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.49 (s, 1H)。

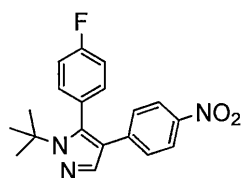
30

【0196】

ステップ 3: 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

【化72】

40



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (3 : 1, 10 mL) 中で、室温で、炭酸ナトリウム-水和物 (754 mg、6.08 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (

50

II) (74 mg、0.10 mmol) を使用して、ステップ2 中間体 (603 mg、2.02 mmol) を4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (505 mg、2.02 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物321 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.4 (s, 9H), 7.24 - 7.38 (m, 4H), 7.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.97 - 8.09 (m, 3H)。

【0197】

ステップ4：4-[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アニリン

エタノール及び水の混合物 (1:1、10 mL) 中のステップ3 中間体 (306 mg、0.90 mmol) 及び塩化アンモニウム (482 mg、9.01 mmol) の懸濁液に70 で、鉄粉 (151 mg、2.70 mmol) を添加し、得られた混合物を100 で1時間にわたって撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を十分に乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物210 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (s, 9H), 4.89 (s, 2H), 6.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H)。

10

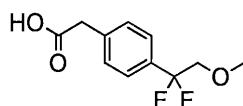
【0198】

中間体10

[4-(1,1-ジフルオロ-2-メトキシエチル)フェニル]酢酸

【化73】

20



ステップ1：エチル(4-プロモフェニル)(ジフルオロ)アセタート

中間体3のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO (10 mL) 中で、銅粉末 (903 mg、14.2 mmol) を使用して、1-プロモ-4-ヨードベンゼン (1.0 g、3.55 mmol) をプロモジフルオロ酢酸エチル (1.43 g、7.06 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物623 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

30

【0199】

ステップ2：2-(4-プロモフェニル)-2,2-ジフルオロエタノール

エタノール (4.0 mL) 中のステップ1 中間体 (206 mg、0.73 mmol) の撹拌溶液に -10 で、塩化カルシウム (25 mg、0.22 mmol) を、続いて、ホウ水素化ナトリウム (70 mg、1.84 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物176 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.95 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

40

【0200】

50

ステップ3：1 - ブロモ - 4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル) ベンゼン

無水DMF (20 mL) 中のステップ2中間体 (170 mg、0.71 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% w/w、37 mg、0.93 mmol) を0 で添加した。15分後に、ヨウ化メチル (68 μ L、1.07 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 141 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.42 (s, 3H), 3.78 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0201】

ステップ4：tert - ブチル [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル) フェニル] アセタート

中間体2のステップ3において記載した手順のとおり、トルエン (10 mL) 中で、n - ブチルリチウム (1.51 mL、2.41 mmol)、トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (58 mg、0.20 mmol)、ビス (ジベンジリデン) アセトンパラジウム (0) (58 mg、0.10 mmol) 及びジシクロヘキシルアミン (782 μ L、2.41 mmol) の存在下で、ステップ3中間体 (506 mg、2.01 mmol) を酢酸 tert - ブチル (272 μ L、2.01 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 398 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.44 (s, 9H), 3.43 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.79 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H)；ESI - MS (m/z) 283 (M - H)⁻。

【0202】

ステップ5：[4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル) フェニル] 酢酸

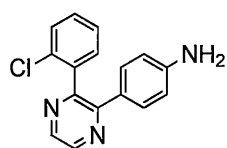
中間体2のステップ4において記載した手順のとおり、ジクロロメタン (6.0 mL) 中で、ステップ4中間体 (386 mg、1.38 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 161 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 3.31 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.86 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 12.41 (br s, 1H)。

【0203】

中間体 1 1

4 - [3 - (2 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

【化74】



ステップ1：2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

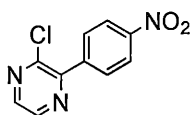
10

20

30

40

【化75】



中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(20 mL、3:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム(2.99 g、24.19 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(294 mg、0.40 mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(1.44 g、9.62 mmol)を4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル(2.01 g、8.05 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物1.12 gを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H)。

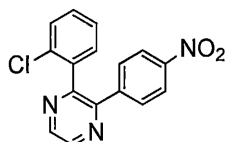
10

【0204】

ステップ2: 2-(2-クロロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン

【化76】

20



中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10 mL、3:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム一水和物(417 mg、3.93 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(48 mg、0.06 mmol)を使用して、ステップ1中間体(305 mg、3.35 mmol)を2-クロロフェニルボロン酸(246 mg、1.57 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物149 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.42 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 5.4 Hz, 2H)。

30

【0205】

ステップ3: 4-[3-(2-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10 mL、1:1)中で、鉄粉(75 mg、1.34 mmol)及び塩化アンモニウム(240 mg、4.49 mmol)を使用して、ステップ2中間体(140 mg、0.44 mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物110 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.36 (s, 2H), 6.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (br s, 4H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)。

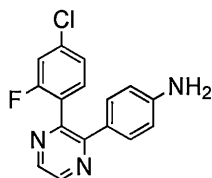
40

【0206】

中間体12

4-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

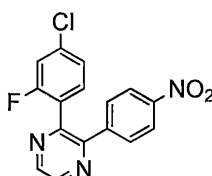
【化 7 7】



ステップ 1 : 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル)
ピラジン

【化 7 8】

10



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物 (550 mg、5.19 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (63.3 mg、0.08 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 のステップ 1) (403 mg、1.73 mmol) を 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸 (362 mg、2.07 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 376 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.73 (s, 2H)。

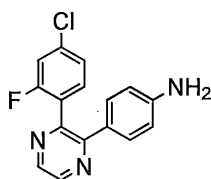
20

【 0 2 0 7】

ステップ 2 : 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

【化 7 9】

30



中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、鉄粉 (186 mg、3.33 mmol) 及び塩化アンモニウム (595 mg、11.13 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (367 mg、1.11 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 240 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5.42 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)。

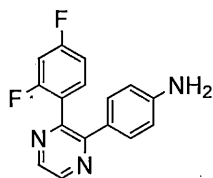
40

【 0 2 0 8】

中間体 13

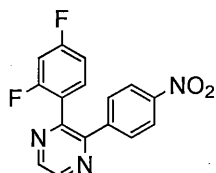
4 - [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

【化 8 0】



ステップ 1 : 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 8 1】



10

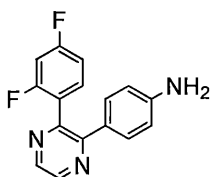
中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物 (687 mg、6.48 mmol) 及び [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (79 mg、0.10 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (503 mg、2.16 mmol) を 2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (409 mg、2.59 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 365 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.66 - 6.75 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 3H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.72 (s, 2H)。

20

【 0 2 0 9 】

ステップ 2 : 4 - [3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

【化 8 2】



30

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、鉄粉 (187 mg、3.36 mmol) 及び塩化アンモニウム (600 mg、11.20 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (351 mg、1.12 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 203 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5.36 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

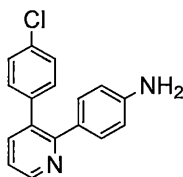
40

【 0 2 1 0 】

中間体 14

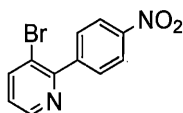
4 - [3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル] アニリン

【化 8 3】



ステップ 1 : 3 - ブロモ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリジン

【化 8 4】



10

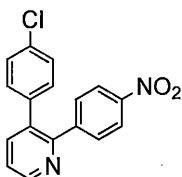
中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (25 mL、4 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (1.75 g、12.66 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (172 mg、0.21 mmol) を使用して、2, 3 - ジブロモピリジン (1.0 g、4.22 mmol) を 4 - ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (1.26 g、5.06 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 658 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H)。

20

【 0 2 1 1】

ステップ 2 : 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリジン

【化 8 5】



30

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (371 mg、2.69 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (73 mg、0.08 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (250 mg、0.89 mmol) を 4 - クロロフェニルボロン酸 (209 mg、1.34 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 227 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.57 (t, $J = 8.4$ Hz, 3 H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H)。

40

【 0 2 1 2】

ステップ 3 : 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル] アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール (15 mL) 及び水 (3.0 mL) の混合物中で、鉄粉 (198 mg、3.54 mmol) 及び塩化アンモニウム (379 mg、7.08 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (220 mg、0.70 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 178 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5.25 (br s,

50

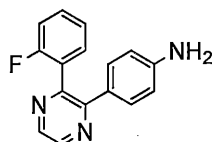
2 H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 3 H), 7.70 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1 H)。

【0213】

中間体 15

4 - [3 - (2 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル]アニリン

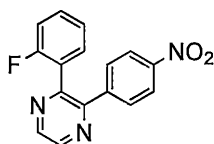
【化86】



10

ステップ 1 : 2 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

【化87】



20

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム一水和物 (419 mg、3.95 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (48 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (306 mg、1.31 mmol) を 2 - フルオロフェニルボロン酸 (221 mg、1.57 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 348 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.94 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 3 H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 2 H)。

30

【0214】

ステップ 2 : 4 - [3 - (2 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル]アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、鉄粉 (177 mg、3.16 mmol) 及び塩化アンモニウム (565 mg、10.56 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (312 mg、1.05 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 211 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 5.38 (s, 2 H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 - 7.17 (m, 3 H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.42 - 7.57 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1 H); AP CI - MS (m/z) 266 (M + H)⁺。

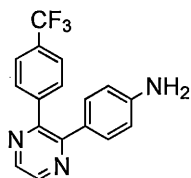
40

【0215】

中間体 16

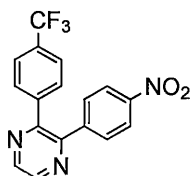
4 - {3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラジン - 2 - イル}アニリン

【化 8 8】



ステップ 1 : 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラジン

【化 8 9】



10

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物 (421 mg、3.97 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (48 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 のステップ 1) (308 mg、1.32 mmol) を 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (301 mg、1.58 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 371 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.53 - 7.67 (m, 6H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.71 (s, 2H)。

20

【0216】

ステップ 2 : 4 - { 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラジン - 2 - イル } アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、鉄粉 (167 mg、3.00 mmol) 及び塩化アンモニウム (536 mg、10.02 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (346 mg、1.00 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 241 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5.42 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($M+H$)⁺。

30

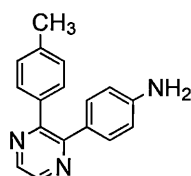
【0217】

中間体 17

4 - [3 - (4 - メチルフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

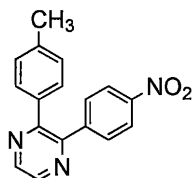
40

【化 9 0】



ステップ 1 : 2 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 9 1】



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム-水和物 (410 mg、3.86 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (47.14 mg、0.06 mmol) を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.28 mmol) を 4-メチルフェニルボロン酸 (210 mg、1.54 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 248 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.65 (d, J = 11.4 Hz, 2H)。

10

【0218】

ステップ 2 : 4-[3-(4-メチルフェニル)ピラジン-2-イル]アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、鉄粉 (139 mg、2.49 mmol) 及び塩化アンモニウム (445 mg、8.32 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (240 mg、0.83 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 176 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.31 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

20

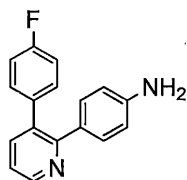
【0219】

中間体 18

4-[3-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]アニリン

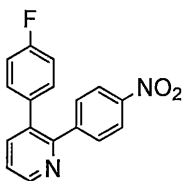
30

【化 9 2】



ステップ 1 : 3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)ピリジン

【化 9 3】



40

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (371 mg、2.69 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (73 mg、0.08 mmol) を使用して、3-プロモ-2-(4-ニトロフェニル)ピリジン (中間体 14 のステップ 1) (250 mg、0.89 mmol) を 4-フルオロフェ

50

ニルボロン酸 (188 mg、1.34 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 238 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 - 7.17 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H)。

【0220】

ステップ2: 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル]アニリン

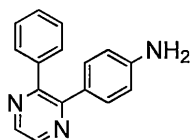
中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5:1) 中で、鉄粉 (218 mg、3.91 mmol) 及び塩化アンモニウム (418 mg、7.81 mmol) を使用して、ステップ1中間体 (230 mg、0.78 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 164 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5.22 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 - 7.24 (m, 4H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)。

【0221】

中間体19

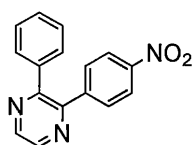
4 - (3 - フェニルピラジン - 2 - イル)アニリン

【化94】



ステップ1: 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - フェニルピラジン

【化95】



中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、 DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3:1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム水和物 (550 mg、5.19 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (63 mg、0.08 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体11のステップ1) (403 mg、1.73 mmol) をフェニルボロン酸 (253 mg、2.07 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 356 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.26 - 7.45 (m, 5H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)。

【0222】

ステップ2: 4 - (3 - フェニルピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、4:1) 中で、鉄粉 (206 mg、3.68 mmol) 及び塩化アンモニウム (657 mg、12.29 mmol) を使用して、ステップ1中間体 (341 mg、1.22 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 219 mg を得

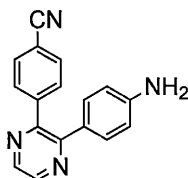
た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.39 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 5H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)。

【0223】

中間体20

4-[3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル]ベンゾニトリル

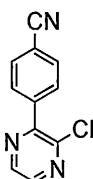
【化96】



10

ステップ1：4-(3-クロロピラジン-2-イル)ベンゾニトリル

【化97】



20

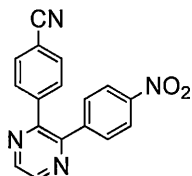
中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(25 mL、3:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム一水和物(2.5 g、20.32 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(245 mg、0.33 mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(1.0 g、6.77 mmol)を4-シアノフェニルボロン酸(896 mg、6.10 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物810 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

30

【0224】

ステップ2：4-[3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-イル]ベンゾニトリル

【化98】



40

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(3:1、10 mL)中で、室温で、炭酸ナトリウム一水和物(867 mg、6.99 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(85 mg、0.11 mmol)を使用して、ステップ1中間体(503 mg、2.33 mmol)を4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル(581 mg、2.33 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物526 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.55 - 7.66 (m, 6H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.73 (s, 2H)。

【0225】

ステップ3：4-[3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル]ベンゾニトリル

50

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、鉄粉 (279 mg、4.99 mmol) 及び塩化アンモニウム (890 mg、16.64 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (503 mg、1.66 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 313 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.42 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)。

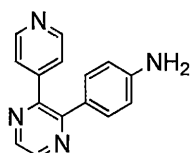
【0226】

中間体 2 1

10

4 - [3 - (ピリジン - 4 - イル)ピラジン - 2 - イル]アニリン

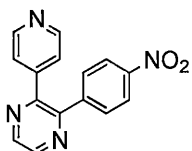
【化99】



ステップ 1 : 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)ピラジン

【化100】

20



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (16 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (528 mg、3.82 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (52 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.27 mmol) をピリジン 4 - ボロン酸 (188 mg、1.52 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 208 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.40 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.87 (s, 2H)。

30

【0227】

ステップ 2 : 4 - [3 - (ピリジン - 4 - イル)ピラジン - 2 - イル]アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (200 mg、3.69 mmol) 及び塩化アンモニウム (384 mg、7.18 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (200 mg、0.71 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 132 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.48 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.54 - 8.65 (m, 4H)。

40

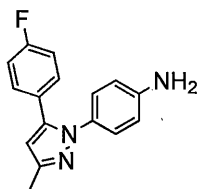
【0228】

中間体 2 2

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル]アニリン

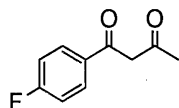
50

【化101】



ステップ1：1-(4-フルオロフェニル)ブタン-1,3-ジオン

【化102】

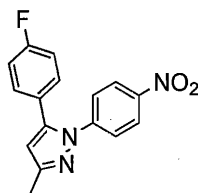


無水THF(10 mL)中の4-フルオロアセトフェノン(1.02 g、7.38 mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60% w/w、886 mg、22.15 mmol)を少量ずつ、室温で添加した。混合物を30分間にわたって攪拌し、これに、酢酸エチル(3.0 mL、29.5 mmol)を添加し、これをさらに、40℃で3時間にわたって攪拌した。混合物を室温に冷却し、1N HClでクエンチし、酢酸エチル(100 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製の化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物813 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.19 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 16.16 (br s, 1H)。

【0229】

ステップ2：5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

【化103】



エタノール(10 mL)中のステップ1中間体(202 mg、1.12 mmol)及び4-ニトロフェニルヒドラジン(206 mg、1.34 mmol)の混合物を3時間にわたって還流させた。溶媒を留去し、そうして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物231 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.29 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H)；ESI-MS (m/z) 298 (M+H)⁺。

【0230】

ステップ3：4-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10 mL、4:1)中で、鉄粉(125 mg、2.23 mmol)及び塩化アンモニウム

10

20

30

40

50

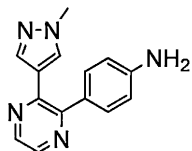
(408 mg、7.43 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (221 mg、0.74 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 151 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.20 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 4H)；ESI-MS (m/z) 268 (M+H)⁺。

【0231】

中間体 23

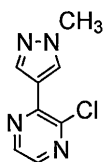
4 - [3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン
【化104】

10



ステップ 1：2 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン
【化105】

20



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (16 mL、3:1) 中で、90 で、炭酸カリウム (557 mg、4.02 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (55 mg、0.06 mmol) を使用して、2, 3 - ジクロロピラジン (200 mg、1.34 mmol) を 1 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (335 mg、1.61 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 156 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.92 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)。

30

【0232】

ステップ 2：4 - [3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、1, 4 ジオキサン (2.3 mL) 中で、90 で、2 M 炭酸ナトリウム溶液 (1.2 mL、2.31 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (89 mg、0.07 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (150 mg、0.77 mmol) を 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (203 mg、0.92 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 86 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.78 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.3 Hz, 2H)。

40

【0233】

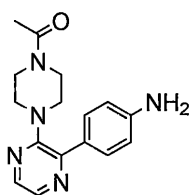
中間体 24

1 - {4 - [3 - (4 - アミノフェニル) ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル}

50

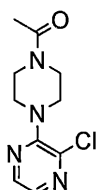
エタノン

【化106】



ステップ1：1-[4-(3-クロロピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノン 10

【化107】



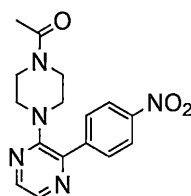
中間体7のステップ1において記載した手順のとおり、アセトニトリル(20 mL) 20
 中で、100 で、炭酸カリウム(278 mg、2.01 mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(300 mg、2.01 mmol)を1-アセチルピペラジン(258 mg、2.01 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物247 mgを得た；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 2.15 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H), 3.64 (br s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)。

【0234】

ステップ2：1-{4-[3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}エタノン

【化108】

30



中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(1 40
 2 mL、3:1)中で、室温で、炭酸カリウム(344 mg、2.49 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(34 mg、0.04 mmol)を使用して、ステップ1中間体(200 mg、0.83 mmol)を4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル(248 mg、0.99 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物127 mgを得た；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 2.08 (s, 3H), 3.15-3.26 (m, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 8.15 (t, J=8.7 Hz, 3H), 8.30 (t, J=8.7 Hz, 3H)。

【0235】

ステップ3：1-{4-[3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル]ピペラジン 50

- 1 - イル } エタノン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (85 mg、1.52 mmol) 及び塩化アンモニウム (163 mg、3.05 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (100 mg、0.30 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 87 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.98 (s, 3H), 3.06 (br s, 4H), 3.47 (br s, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 298 ($M + H$) $^+$ 。

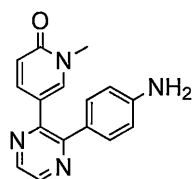
10

【0236】

中間体 25

5 - [3 - (4 - アミノフェニル)ピラジン - 2 - イル] - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン

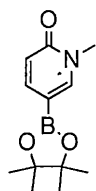
【化109】



20

ステップ 1 : 1 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン

【化110】



30

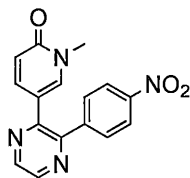
脱気ポリエチレングリコール - 400 (15 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (470 mg、2.49 mmol)、酢酸カリウム (736 mg、7.49 mmol) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (952 mg、3.74 mmol) の攪拌懸濁液に、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (204 mg、0.24 mmol) を室温で添加した。得られた懸濁液を 3 時間にわたって 80 で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で、続いてブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 160 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.30 (s, 12H), 3.54 (s, 3H), 6.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H); AP CI-MS (m/z) 236 ($M + H$) $^+$ 。

40

【0237】

ステップ 2 : 1 - メチル - 5 - [3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン - 2 - イル]ピリジン - 2 (1H) - オン

【化 1 1 1】



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (176 mg、1.27 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (35 mg、0.04 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (90 mg、0.38 mmol) をステップ 1 中間体 (100 mg、0.42 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 63 mg を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.59 (s, 3H), 6.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.61 (s, 2H)。

10

【0 2 3 8】

ステップ 3: 5 - [3 - (4 - アミノフェニル) ピラジン - 2 - イル] - 1 - メチルピラジン - 2 (1H) - オン

20

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (145 mg、2.59 mmol) 及び塩化アンモニウム (278 mg、5.19 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (160 mg、0.51 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 93 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.44 - 3.58 (m, 3H), 6.38 - 6.42 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.45 - 8.56 (m, 2H)。

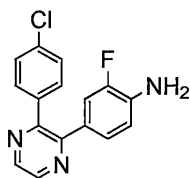
30

【0 2 3 9】

中間体 26

4 - [3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - フルオロアニリン

【化 1 1 2】



40

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (20 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (552 mg、3.99 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (109 mg、0.13 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン (中間体 1 のステップ 1) (300 mg、1.33 mmol) を 4 - アミノ - 3 - フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル (380 mg、1.63 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 196 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.85 - 3.89 (m, 2H), 6.82 - 6.86 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.

50

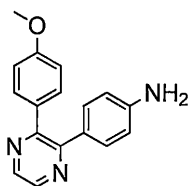
3.1 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.56 (s, 2H)。

【0240】

中間体 27

4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

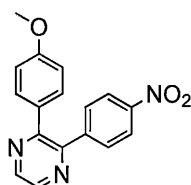
【化113】



10

ステップ 1 : 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化114】



20

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム一水和物 (410 mg、3.86 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (47 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.28 mmol) を 4 - メトキシフェニルボロン酸 (235 mg、1.54 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 298 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.82 (s, 3H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 10.2 Hz, 2H)。

30

【0241】

ステップ 2 : 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、鉄粉 (151 mg、2.70 mmol) 及び塩化アンモニウム (482 mg、9.13 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (277 mg、0.90 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 199 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 3.76 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 10.2 Hz, 2H)。

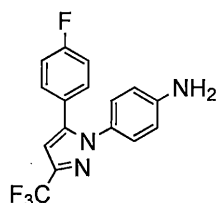
40

【0242】

中間体 28

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アニリン

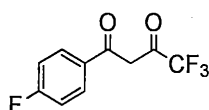
【化 1 1 5】



ステップ 1 : 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) ブタン - 1 , 3 - ジオン

10

【化 1 1 6】



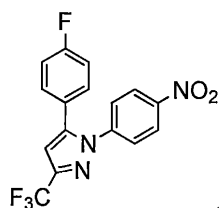
中間体 2 2 のステップ 1 において記載した手順のとおり、メチル *t*-ブチルエーテル (4 . 5 mL) 中で、ナトリウムメトキシド (CH₃OH 中 25%、1 . 14 mL、18 . 2 mmol) を使用して、4 - フルオロアセトフェノン (2 . 1 g、15 . 23 mmol) をトリフルオロ酢酸エチル (2 . 0 mL、16 . 79 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 2 . 10 g を得た ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6 . 53 (s, 1H), 7 . 10 - 7 . 26 (m, 2H), 7 . 95 - 8 . 01 (m, 2H)。

20

【0 2 4 3】

ステップ 2 : 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール

【化 1 1 7】



30

中間体 2 2 のステップ 2 において記載した手順のとおり、2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (10 mL) 中で、ステップ 1 中間体 (1 . 02 g、4 . 35 mmol) を 4 - ニトロフェニルヒドラジン (667 mg、4 . 35 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 613 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6 . 77 (s, 1H), 7 . 10 (t, J = 8 . 4 Hz, 2H), 7 . 23 (t, J = 4 . 8 Hz, 2H), 7 . 50 (d, J = 8 . 7 Hz, 2H), 8 . 24 (d, J = 8 . 4 Hz, 2H)。

40

【0 2 4 4】

ステップ 3 : 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、鉄粉 (266 mg、4 . 77 mmol) 及び塩化アンモニウム (850 mg、15 . 90 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (511 mg、1 . 59 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 314 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 5 . 48 (s, 2H),

50

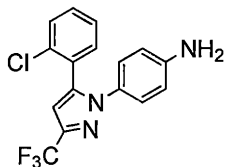
6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.30 - 7.33 (m, 2H)。

【0245】

中間体 29

4 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] アニリン

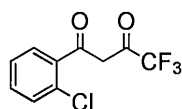
【化118】



10

ステップ 1 : 1 - (2 - クロロフェニル) - 4,4,4 - トリフルオロブタン - 1,3 - ジオン

【化119】



20

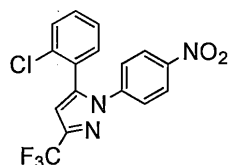
中間体 22 のステップ 1 において記載した手順のとおり、メチル tert - ブチルエーテル (10 mL) 中で、ナトリウムメトキシド (CH₃OH 中 25%、1.84 mL、8.53 mmol) を使用して、2 - クロロアセトフェノン (1.10 g、7.11 mmol) をトリフルオロ酢酸エチル (929 μL、7.82 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1.05 g を得た ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.57 (s, 1H), 7.32 - 7.49 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。

30

【0246】

ステップ 2 : 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール

【化120】



40

中間体 22 のステップ 2 において記載した手順のとおり、2,2,2 - トリフルオロエタノール (10 mL) 中で、ステップ 1 中間体 (1.12 g、4.86 mmol) を 4 - ニトロフェニルヒドラジン (745 mg、4.86 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 813 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.80 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 4H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 2H)。

【0247】

ステップ 3 : 4 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] アニリン

50

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、鉄粉 (323 mg、5.79 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.33 g、19.32 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (709 mg、1.93 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 412 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.38 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 4H); AP CI - MS (m/z) 338 ($M + H$) $^+$ 。

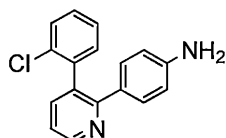
【0248】

中間体 30

10

4 - [3 - (2 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル]アニリン

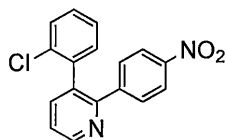
【化121】



ステップ 1 : 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ニトロフェニル)ピリジン

【化122】

20



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、室温で、炭酸カリウム (371 mg、2.69 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (73 mg、0.08 mmol) を使用して、3 - プロモ - 2 - (4 - ニトロフェニル)ピリジン (中間体 14 のステップ 1) (250 mg、0.89 mmol) を 2 - クロロフェニルボロン酸 (209 mg、1.34 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 193 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.40 - 7.62 (m, 7H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)。

30

【0249】

ステップ 2 : 4 - [3 - (2 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル]アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、鉄粉 (165 mg、2.96 mmol) 及び塩化アンモニウム (316 mg、5.92 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (184 mg、0.59 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 127 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 4H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)。

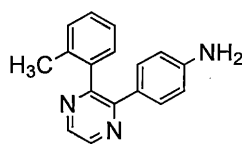
40

【0250】

中間体 31

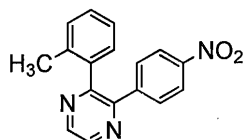
4 - [3 - (2 - メチルフェニル)ピラジン - 2 - イル]アニリン

【化 1 2 3】



ステップ 1 : 2 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 1 2 4】



10

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、100 で、炭酸ナトリウム一水和物 (410 mg、3.86 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (47 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (309 mg、1.28 mmol) を $\text{p-Toluenesulfonic acid}$ (210 mg、1.54 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 258 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.01 (s, 3H), 7.20 - 7.33 (s, 4H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.71 (s, 2H); APCI - MS (m/z) 292 ($M+H$)⁺.

20

【 0 2 5 1】

ステップ 2 : 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、1 : 1) 中で、鉄粉 (128 mg、2.29 mmol) 及び塩化アンモニウム (410 mg、7.65 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (223 mg、0.76 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 153 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.89 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); APCI - MS (m/z) 262 ($M+H$)⁺.

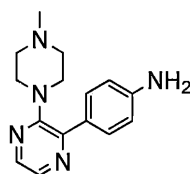
30

【 0 2 5 2】

中間体 3 2

4 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

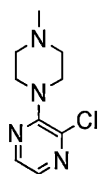
【化 1 2 5】



40

ステップ 1 : 2 - クロロ - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン

【化 1 2 6】



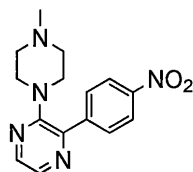
中間体 7 のステップ 1 において記載した手順のとおり、アセトニトリル (25 mL) 中で、室温で、2,3-ジクロロピラジン (1.0 g、6.71 mmol) を N-メチルピペラジン (988 mg、9.86 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 658 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.40 (s, 3H), 2.58 - 2.65 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)。

10

【0 2 5 3】

ステップ 2 : 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 1 2 7】



20

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、80 °C で、炭酸カリウム (585 mg、4.23 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (58 mg、0.07 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (300 mg、1.41 mmol) を 4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (422 mg、1.69 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 208 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 8.12 - 8.21 (m, 4H), 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

30

【0 2 5 4】

ステップ 3 : 4 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (186 mg、3.34 mmol) 及び塩化アンモニウム (358 mg、6.68 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (200 mg、0.66 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 129 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.41 (s, 4H), 2.60 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (br s, 2H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 270 (M+H)⁺。

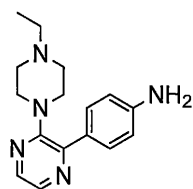
40

【0 2 5 5】

中間体 3 3

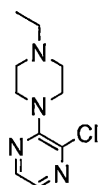
4 - [3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

【化 1 2 8】



ステップ 1 : 2 - クロロ - 3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン

【化 1 2 9】

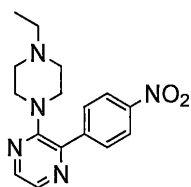


中間体 7 のステップ 1 において記載した手順のとおり、アセトニトリル (2 5 m L) 中で、2 , 3 - ジクロロピラジン (1 . 0 g , 6 . 7 1 m m o l) を N - エチルピペラジン (1 . 1 3 g , 9 . 8 6 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 9 5 8 m g を得た ; E S I - M S (m / z) 2 2 7 (M + H) ⁺。

【 0 2 5 6】

ステップ 2 : 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 1 3 0】



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、D M S O 及び水の混合物 (1 2 m L , 3 : 1) 中で、8 0 ° で、炭酸カリウム (5 4 9 m g , 3 . 9 7 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (5 4 m g , 0 . 0 6 m m o l) を使用して、ステップ 1 中間体 (3 0 0 m g , 1 . 3 2 m m o l) を 4 - ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (3 9 6 m g , 1 . 5 9 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1 9 6 m g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 1 4 (t , J = 8 . 4 H z , 3 H) , 2 . 4 9 - 2 . 5 6 (m , 6 H) , 3 . 3 1 (s , 4 H) , 8 . 1 0 - 8 . 2 2 (m , 4 H) , 8 . 3 0 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) ; A P C I - M S (m / z) 3 1 4 (M + H) ⁺。

【 0 2 5 7】

ステップ 3 : 4 - [3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル] アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 8 m L , 5 : 1) 中で、鉄粉 (1 6 9 m g , 3 . 0 3 m m o l) 及び塩化アンモニウム (3 2 4 m g , 6 . 0 6 m m o l) を使用して、ステップ 2 中間体 (1 9 0 m g , 0 . 6 0 m m o l) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 1 0 8 m g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 1 3 (t , J = 6 . 9 H z

10

20

30

40

50

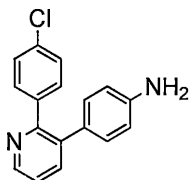
, 3 H), 2.48 - 2.57 (m, 6 H), 3.30 (s, 4 H), 3.83 (br s, 2 H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H); APCI-MS (m/z) 285 (M+H)⁺.

【0258】

中間体34

4-(2-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)アニリン

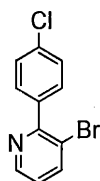
【化131】



10

ステップ1: 3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)ピリジン

【化132】



20

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10 mL、1:1)中で、炭酸ナトリウム(1.06 g、10.16 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(124 mg、0.17 mmol)を使用して、2,3-ジプロモピリジン(803 mg、3.39 mmol)を4-クロロフェニルボロン酸(530 mg、3.39 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物378 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 268 (M)⁺, 270 (M+2H)⁺.

30

【0259】

ステップ2: 4-(2-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)アニリン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10 mL、4:1)中で、室温で、炭酸ナトリウム(238 mg、2.27 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(28 mg、0.04 mmol)を使用して、ステップ1中間体(203 mg、0.76 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(264 mg、0.91 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物137 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.20 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 4H), 7.38 - 7.42 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 281 (M+H)⁺.

40

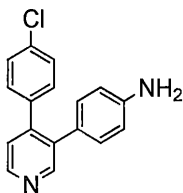
【0260】

中間体35

4-(4-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)アニリン

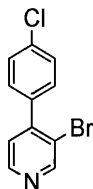
50

【化 1 3 3】



ステップ 1 : 3 - ブロモ - 4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン

【化 1 3 4】



10

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (20 mL、3 : 1) 中で、炭酸セシウム (2.10 g、6.45 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (157 mg、0.22 mmol) を使用して、3, 4 - ジブromoピリジン (1.02 g、4.30 mmol) を 4 - クロロフェニルボロン酸 (673 mg、4.30 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 513 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); APCI - MS (m/z) 268 (M)⁺, 270 (M + 2H)⁺。

20

【0261】

ステップ 2 : 4 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イル) アニリン

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム (294 mg、2.80 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (34 mg、0.05 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (251 mg、0.93 mmol) を 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (326 mg、1.12 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 123 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) 5.20 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 8.51 (s, 2H)。

30

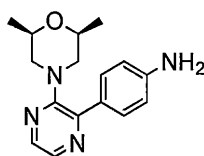
【0262】

中間体 36

4 - (3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

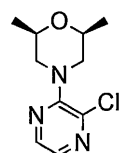
40

【化 1 3 5】



ステップ 1 : (2S, 6R) - 4 - (3 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチ
ルモルホリン

【化 1 3 6】

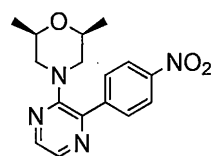


中間体 7 のステップ 1 において記載した手順のとおり、炭酸カリウム (278 mg、
2.01 mmol) の存在下で、アセトニトリル (15 mL) 中で、2,3-ジクロロピ
ラジン (200 mg、1.34 mmol) を (2R, 6S) - 2,6-ジメチルモルホリ
ン (186 mg、1.61 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して
、生成物 252 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.24
(d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 2.64 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H),
3.85 (d, $J = 12.3$ Hz, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.10
(s, 1H); APCI-MS (m/z) 228 ($M+H$)⁺.

【0263】

ステップ 2 : (2S, 6R) - 2,6-ジメチル - 4 - (3 - (4 - ニトロフェニル)ピ
ラジン - 2 - イル)モルホリン

【化 1 3 7】



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (1
2 mL、3 : 1) 中で、80 で、炭酸カリウム (459 mg、3.32 mmol) 及び
[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) .
ジクロロメタン複合体 (45 mg、0.06 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (
252 mg、1.11 mmol) を 4 - ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (3
30 mg、1.33 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成
物 228 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.11 (d
, $J = 5.7$ Hz, 6H), 2.55 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.
41 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.64 - 3.68 (m, 2H), 8.
10 - 8.22 (m, 4H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【0264】

ステップ 3 : 4 - (3 - ((2S, 6R) - 2,6-ジメチルモルホリノ)ピラジン - 2
- イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (190 mg、3.42 mmol) 及び塩化アンモニウム (366 mg、6.84 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (215 mg、0.68 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 137 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.45 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 12.3$ Hz, 4H), 3.68 (br s, 2H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 285 ($M+H$)⁺.

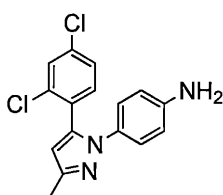
【0265】

10

中間体 37

4 - (5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アニリン

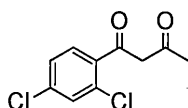
【化138】



20

ステップ 1 : 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ブタン - 1, 3 - ジオン

【化139】



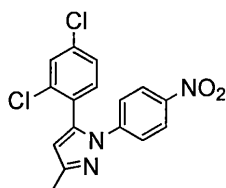
中間体 22 のステップ 1 において記載した手順のとおり、水素化ナトリウム (60% w/w、653 mg、16.3 mmol) の存在下で、無水 THF (10 mL) 中で、2, 4 - ジクロロアセトフェノン (1.03 g、5.44 mmol) を酢酸エチル (2.1 mL、21.7 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 561 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.19 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

30

【0266】

ステップ 2 : 5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾール

【化140】



40

中間体 22 のステップ 2 において記載した手順のとおり、2, 2, 2, - トリフルオロエタノール (5.0 mL) 中で、ステップ 1 中間体 (503 mg、2.17 mmol) を 4 - ニトロフェニルヒドラジン (334 mg、2.17 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 498 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz

50

z, DMSO-d₆) 2.32 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 248 (M-H)⁻。

【0267】

ステップ3: 4-(5-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10 mL、4:1)中で、鉄粉(238 mg、4.27 mmol)及び塩化アンモニウム(761 mg、714.2 mmol)を使用して、ステップ2中間体(496 mg、1.42 mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物210 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.9 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 318 (M+H)⁺。

10

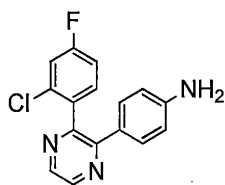
【0268】

中間体38

4-(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)アニリン

【化141】

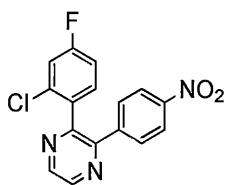
20



ステップ1: 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン

【化142】

30



中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(20 mL、3:1)中で、炭酸ナトリウム(1.35 g、12.73 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(151 mg、0.21 mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(1.0 g、4.24 mmol)を2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸(888 mg、5.09 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物1.14 gを得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 11.4 Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 330 (M+H)⁺。

40

【0269】

ステップ2: 4-(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)ア

50

ニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (50 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (559 mg、10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.8 g、33.36 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (1.1 g、3.34 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 732 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.40 (s, 2H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。

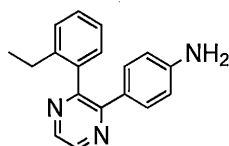
【0270】

10

中間体 39

4 - (3 - (2 - エチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)アニリン

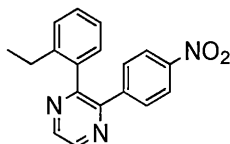
【化143】



ステップ 1: 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

20

【化144】



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (30 mL、3 : 1) 中で、炭酸ナトリウム (1.35 g、12.73 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (151 mg、0.21 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (1.0 g、4.24 mmol) を 2 - エチルフェニルボロン酸 (764 mg、5.09 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1.23 g を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

30

0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H); AP CI - MS (m/z) 306 (M+H)⁺。

40

【0271】

ステップ 2: 4 - (3 - (2 - エチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (60 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (658 mg、11.8 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.1 g、39.3 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (1.2 g、3.93 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 790 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.34 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.61 (s

50

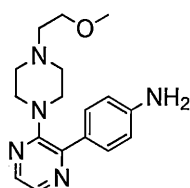
, 1 H); APCI-MS (m/z) 276 (M+H)⁺。

【0272】

中間体40

4-(3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アニリン

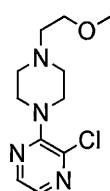
【化145】



10

ステップ1: 2-クロロ-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン

【化146】



20

中間体7のステップ1において記載した手順のとおり、炭酸カリウム(556 mg、4.03 mmol)の存在下で、アセトニトリル(20 mL)中で、2,3-ジクロロピラジン(300 mg、2.01 mmol)を1-(2-メトキシエチル)ピペラジンヒドロクロリド(364 mg、2.01 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物108 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.68 - 2.73 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.52 - 3.62 (m, 6H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 257 (M+H)⁺。

30

【0273】

ステップ2: 4-(3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アニリン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(12 mL、3:1)中で、炭酸カリウム(161 mg、1.17 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン複合体(16 mg、0.02 mmol)を使用して、ステップ1中間体(100 mg、0.39 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(102 mg、0.46 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物98 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.19 - 2.23 (m, 2H), 2.64 - 2.72 (m, 6H), 3.32 - 3.36 (m, 7H), 3.60 (br s, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)。

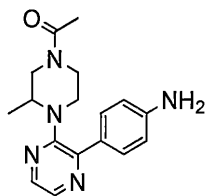
40

【0274】

中間体41

1-(4-(3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタノン

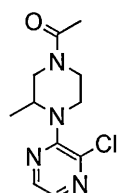
【化147】



ステップ1：1-(4-(3-クロロピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタノン

10

【化148】



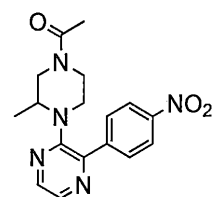
中間体7のステップ1において記載した手順のとおり、炭酸セシウム(437mg、1.34mmol)の存在下で、アセトニトリル(5.0mL)中で、2,3-ジクロロピラジン(100mg、0.67mmol)を1-(3-メチルピペラジン-1-イル)エタノン(119mg、0.84mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物46mgを得た；APCI-MS(m/z) 255(M+H)⁺。

20

【0275】

ステップ2：1-(3-メチル-4-(3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化149】



30

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(12mL、3:1)中で、炭酸カリウム(326mg、2.36mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン複合体(32mg、0.04mmol)を使用して、ステップ1中間体(200mg、0.78mmol)を4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル(235mg、0.94mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物219mgを得た；APCI-MS(m/z) 342(M+H)⁺。

40

【0276】

ステップ3：1-(4-(3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)エタノン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(18mL、5:1)中で、鉄粉(164mg、2.93mmol)及び塩化アンモニウム(313mg、5.86mmol)を使用して、ステップ2中間体(200mg、0.59mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物147mgを得た；¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 0.96, 1.02(d, J=6.3Hz, 3H, 回転異性体), 2.04, 2.10(s, 3H, 回転異性体)

50

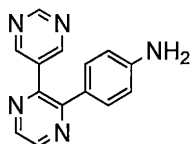
, 2.92 - 2.96 (m, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 3.28 - 3.39 (m, 2H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 3.82 - 4.09 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); AP CI - MS (m/z) 312 (M+H)⁺.

【0277】

中間体 4 2

4 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル)ピラジン - 2 - イル)アニリン

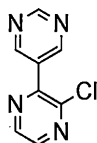
【化150】



10

ステップ 1 : 5 - (3 - クロロピラジン - 2 - イル)ピリミジン

【化151】



20

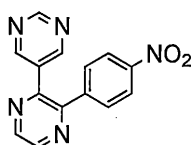
中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、炭酸カリウム (1.39 g、10.1 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)・ジクロロメタン複合体 (137 mg、0.17 mmol) の存在下で、DMSO 及び水の混合物 (20 mL、3 : 1) 中で、2, 3 - ジクロロピラジン (500 mg、3.36 mmol) をピリミジン - 5 - ボロン酸 (499 mg、4.03 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 147 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.31 (s, 1H); AP CI - MS (m/z) 193 (M+H)⁺.

30

【0278】

ステップ 2 : 5 - (3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン - 2 - イル)ピリミジン

【化152】



40

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、炭酸カリウム (301 mg、2.18 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)・ジクロロメタン複合体 (30 mg、0.04 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (140 mg、0.73 mmol) を 4 - ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (217 mg、0.87 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 156 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.77 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 9.22 (s, 1H); AP CI - MS (m/z

50

) 280 (M+H)⁺。

【0279】

ステップ3: 4-(3-(ピリミジン-5-イル)ピラジン-2-イル)アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(18 mL、5:1)中で、鉄粉(150 mg、2.69 mmol)及び塩化アンモニウム(287 mg、5.37 mmol)を使用して、ステップ2中間体(150 mg、0.54 mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物97 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.23 (br s, 2H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.60 (d, J=12.9 Hz, 2H), 8.85 (s, 2H), 9.15 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 250 (M+H)⁺。

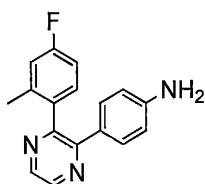
10

【0280】

中間体43

4-(3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピラジン-2-イル)アニリン

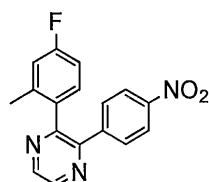
【化153】



20

ステップ1: 2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン

【化154】



30

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(12 mL、3:1)中で、炭酸カリウム(528 mg、13.8 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン複合体(52 mg、0.06 mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(300 mg、1.27 mmol)を4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸(294 mg、1.90 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物223 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.98 (s, 3H), 7.01 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.80 (d, J=5.1 Hz, 2H)。

40

【0281】

ステップ2: 4-(3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピラジン-2-イル)アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(18 mL、5:1)中で、鉄粉(194 mg、3.47 mmol)及び塩化アンモニウム(372 mg、6.95 mmol)を使用して、ステップ1中間体(215 mg、0.69 mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物163 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.90 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.40 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00-7.

50

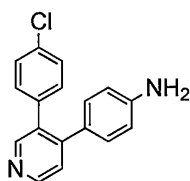
1.0 (m, 4H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 280 (M+H)⁺.

【0282】

中間体 44

4 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 4 - イル)アニリン

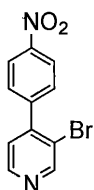
【化155】



10

ステップ 1 : 3 - ブロモ - 4 - (4 - ニトロフェニル)ピリジン

【化156】



20

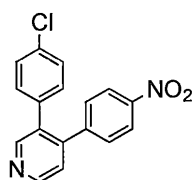
中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (20 mL、3 : 1) 中で、炭酸セシウム (2.07 g、6.39 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (155 mg、0.21 mmol) を使用して、3, 4 - ジブロモピリジン (1.01 g、4.26 mmol) を 4 - ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (1.06 g、4.26 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 455 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 281 (M+2H)⁺.

30

【0283】

ステップ 2 : 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェニル)ピリジン

【化157】



40

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、4 : 1) 中で、室温で、炭酸ナトリウム (514 mg、4.85 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (59 mg、0.08 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (451 mg、1.62 mmol) を 4 - クロロフェニルボロン酸 (253 mg、1.62 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 279 mg を得た; APCI-MS (m/z) 311 (M+H)⁺.

【0284】

50

ステップ 3 : 4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、3 : 1) 中で、鉄粉 (119 mg、2.13 mmol) 及び塩化アンモニウム (380 mg、7.11 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (221 mg、0.71 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 113 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.28 (s, 2H), 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 281 ($M+H$)⁺。

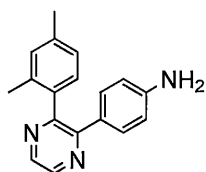
10

【 0285 】

中間体 45

4 - (3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) アニリン

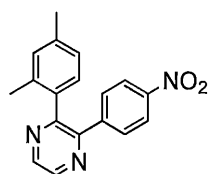
【 化 158 】



20

ステップ 1 : 2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【 化 159 】



30

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、炭酸カリウム (528 mg、3.81 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) . ジクロロメタン複合体 (52 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.27 mmol) を 2, 4 - ジメチルフェニルボロン酸 (286 mg、1.91 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 298 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) 1.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.99 - 7.07 (s, 3H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.68 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 306 ($M+H$)⁺。

40

【 0286 】

ステップ 2 : 4 - (3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (24 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (265 mg、4.75 mmol) 及び塩化アンモニウム (508 mg、9.5 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (290 mg、0.95 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 243 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

50

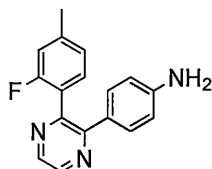
, 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 276 (M+H)⁺。

【0287】

中間体 46

4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)アニリン

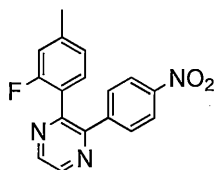
【化160】



10

ステップ 1 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

【化161】



20

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、炭酸カリウム (528 mg、13.8 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)・ジクロロメタン複合体 (52 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.27 mmol) を 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルボロン酸 (294 mg、1.90 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 298 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 2.33 (s, 3H), 6.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.83 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 310 (M+H)⁺。

30

【0288】

ステップ 2 : 4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (262 mg、4.69 mmol) 及び塩化アンモニウム (501 mg、9.38 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (290 mg、0.94 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 163 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 2.34 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 280 (M+H)⁺。

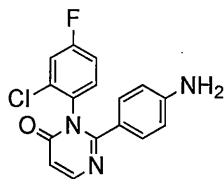
40

【0289】

中間体 47

50

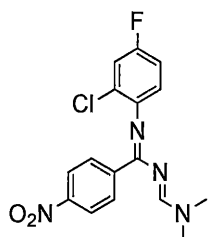
2 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン
【化 1 6 2】



10

ステップ 1 : (N) - N ' - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 4 - ニトロベンゾイミドアミド

【化 1 6 3】



20

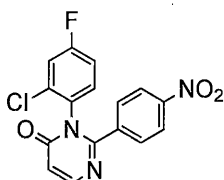
THF (1 0 m L) 中の 4 - ニトロベンゾニトリル (2 5 0 m g 、 1 . 6 9 m m o l) 、 2 - クロロ - 4 - フルオロアニリン (2 4 3 μ L 、 2 . 0 2 m m o l) 及び塩化アルミニウム (2 4 7 m g 、 1 . 8 6 m m o l) の混合物を 1 0 0 で終夜加熱した。反応混合物を水及び濃塩酸でクエンチし、その後、生成物を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を THF (1 0 m L) に溶解させ、DMF - DMA (3 3 8 μ L 、 2 . 5 3 m m o l) を室温で添加した。混合物を終夜還流させ、その後、室温に冷却し、濃縮して、粗製の生成物 5 3 7 m g を得、これをそのまま、次のステップにおいて使用した。

【 0 2 9 0】

30

ステップ 2 : 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 1 6 4】



40

酢酸エチル (1 0 m L) 中のステップ 1 中間体 (5 3 7 m g 、 1 . 5 4 m m o l) の攪拌溶液に、(トリメチルシリル)ケテン (5 2 7 m g 、 4 . 6 2 m m o l) を添加し、混合物を終夜還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。そうして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 2 3 6 m g を得た ; ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 6 . 6 8 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 7 . 7 5 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 8 . 1 3 - 8 . 2 0 (m , 3 H) ; A P C I - M S (m / z) 3 4 6 (M + H) ⁺。

【 0 2 9 1】

50

ステップ 3 : 2 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)
ピリミジン - 4 (3 H) - オン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (73 mg、1.30 mmol) 及び塩化アンモニウム (234 mg、4.37 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (151 mg、0.44 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 102 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.59 (s, 2H), 6.34 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 8.05 (d, $J=6.3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($M+H$)⁺。

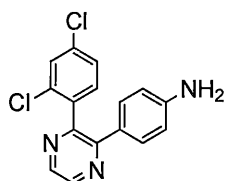
10

【 0292 】

中間体 48

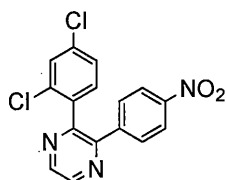
4 - (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) アニリン

【 化 165 】



20

ステップ 1 : 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン
【 化 166 】



30

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (12 mL、3 : 1) 中で、炭酸カリウム (528 mg、3.81 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) . ジクロロメタン複合体 (52 mg、0.06 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.27 mmol) を 2, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (364 mg、1.91 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 223 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.55 - 7.68 (m, 5H), 8.20 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J=11.1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 346 ($M+H$)⁺。

40

【 0293 】

ステップ 2 : 4 - (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (177 mg、3.18 mmol) 及び塩化アンモニウム (339 mg、6.36 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (220 mg、0.64 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 162 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.41 (s, 2H), 6.42 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H),

50

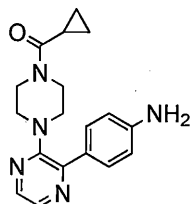
8.68 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 316 (M+H)⁺。

【0294】

中間体49

(4-(3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン

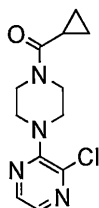
【化167】



10

ステップ1: (4-(3-クロロピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン

【化168】



20

中間体7のステップ1において記載した手順のとおり、アセトニトリル(15 mL)中で、80℃で、炭酸カリウム(93 mg、0.67 mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(100 mg、0.67 mmol)をシクロプロピル(ピペラジン-1-イル)メタノントリフルオロ酢酸塩(180 mg、0.67 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物49 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.78-0.82 (m, 2H), 0.98-1.03 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 1H), 3.46-3.550 (m, 4H), 3.80-3.84 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)。

30

【0295】

ステップ2: (4-(3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(16 mL、3:1)中で、炭酸カリウム(389 mg、2.81 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン複合体(77 mg、0.09 mmol)を使用して、ステップ1中間体(250 mg、0.93 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(246 mg、1.13 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物198 mgを得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.68-0.72 (m, 4H), 1.95-1.99 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 4H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J=6.9 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 324 (M+H)⁺。

40

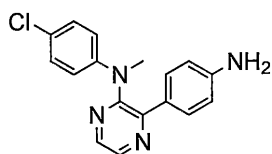
【0296】

50

中間体 50

3 - (4 - アミノフェニル) - N - (4 - クロロフェニル) - N - メチルピラジン - 2 - アミン

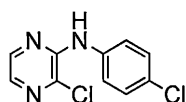
【化169】



10

ステップ1：3 - クロロ - N - (4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - アミン

【化170】



THF (5.0 mL) 中の4 - クロロアニリン (645 mg、5.06 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 M、5.0 mL、5.06 mmol) を0 で添加し、混合物を30分間にわたって同じ温度で攪拌した。THF (5.0 mL) 中の2,3 - ジクロロピラジン (503 mg、3.38 mmol) の溶液を反応混合物に0 でゆっくりと添加した。混合物を終夜、室温で攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、水 (10 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 63 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)；APCI - MS (m/z) 240 (M + H)⁺, 242 (M + 2H)⁺。

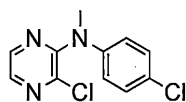
20

30

【0297】

ステップ2：3 - クロロ - N - (4 - クロロフェニル) - N - メチルピラジン - 2 - アミン

【化171】



DMF (5.0 mL) 中のステップ1中間体 (1.06 g、4.43 mmol) の攪拌懸濁液に、水素化ナトリウム (60% w/w、213 mg、5.32 mmol) を0 で添加し、混合物を10 ~ 15分間にわたって室温で攪拌した。ヨウ化メチル (333 μL、5.32 mmol) を反応混合物に添加し、2時間にわたって室温で攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、水 (10 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、標題生成物 723 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 3.38 (s, 3H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)；ESI - MS (m/z) 254 (M)⁺。

40

50

【0298】

ステップ3：3-(4-アミノフェニル)-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルピラジン-2-アミン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10 mL、4:1)中で、炭酸ナトリウム(254 mg、2.39 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(59 mg、0.08 mmol)を使用して、ステップ2中間体(203 mg、0.78 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸(280 mg、0.96 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物143 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.22 (s, 3H), 5.40 (br s, 2H), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 311 (M+H)⁺。

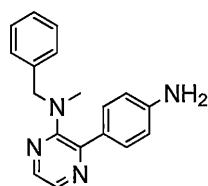
10

【0299】

中間体51

3-(4-アミノフェニル)-N-ベンジル-N-メチルピラジン-2-アミン

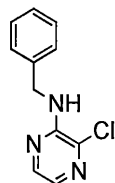
【化172】



20

ステップ1：N-ベンジル-3-クロロピラジン-2-アミン

【化173】



30

1,4-ジオキサン(20 mL)中の2,3-ジクロロピラジン(1.0 g、6.71 mmol)及びベンジルアミン(880 μL、8.05 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(1.4 mL、10.07 mmol)を添加し、混合物を終夜、100 で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50 mL)で希釈した。有機抽出物を1N HCl(50 mL)で、続いてブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、そうして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物613 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

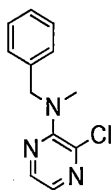
40

4.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.96 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 220 (M+H)⁺。

【0300】

ステップ2：N-ベンジル-3-クロロ-N-メチルピラジン-2-アミン

【化 1 7 4】



中間体 5 0 のステップ 2 において記載した手順のとおり、水素化ナトリウム (60% w/w、130 mg、3.27 mmol) の存在下で、ステップ 1 中間体 (599 mg、2.72 mmol) をヨウ化メチル (205 μ L、3.27 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 573 mg を得た； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 3.92 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 234 (M+H) $^+$ 。

10

【0301】

ステップ 3：3-(4-アミノフェニル)-N-ベンジル-N-メチルピラジン-2-アミン

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3:1) 中で、炭酸ナトリウム (452 mg、4.27 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (52 mg、0.07 mmol) を使用して、ステップ 2 中間体 (333 mg、1.42 mmol) を 4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (498 mg、1.71 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 270 mg を得た； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.59 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)。

20

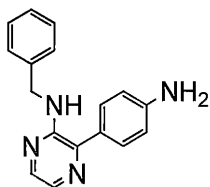
【0302】

中間体 5 2

3-(4-アミノフェニル)-N-ベンジルピラジン-2-アミン

30

【化 1 7 5】



中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (8.0 mL、3:1) 中で、炭酸ナトリウム (294 mg、2.77 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (66 mg、0.09 mmol) を使用して、N-ベンジル-3-クロロピラジン-2-アミン (中間体 5 1 のステップ 1) (203 mg、0.92 mmol) を 4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (323 mg、1.10 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 152 mg を得た； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 4.51 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 6.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.74 - 6.78 (m, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 4H), 7

40

50

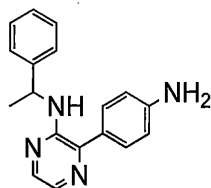
. 40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 277 ($M+H$)⁺.

【0303】

中間体 53

3-(4-アミノフェニル)-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

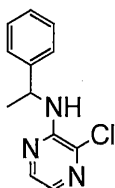
【化176】



10

ステップ1: 3-クロロ-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

【化177】



20

中間体 51 のステップ 1 において記載した手順のとおり、1,4-ジオキサソラン (40 mL) 中で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (7.9 mL、46 mmol) を使用して、2,3-ジクロロピラジン (2.3 g、15.4 mmol) を DL-1-フェニルエタンアミン (2.16 mL、17.0 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 353 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.19 - 5.23 (m, 1H), 7.17 - 7.32 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。

30

【0304】

ステップ 2: 3-(4-アミノフェニル)-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、4:1) 中で、炭酸ナトリウム (280 mg、2.64 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (63 mg、0.08 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (206 mg、0.88 mmol) を 4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (308 mg、1.06 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 105 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 5.11 - 5.12 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.06 - 6.10 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 - 7.41 (m, 6H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)。

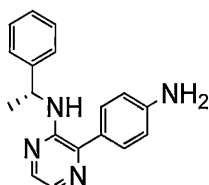
40

【0305】

中間体 54

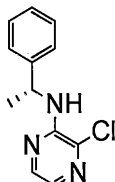
(R)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

【化178】



ステップ1：(R)-3-クロロ-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン
【化179】

10



中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMF(10mL)中で、炭酸カリウム(1.4g、10.1mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(503mg、3.37mmol)を(R)-(+)-1-メチルベンジルアミン(430μL、3.37mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物243mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.53(d, J=6.9Hz, 3H), 5.17-5.23(m, 1H), 7.17-7.32(m, 4H), 7.39(d, J=7.2Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.94(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 234(M+H)⁺。

20

【0306】

ステップ2：(R)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10mL、4:1)中で、炭酸ナトリウム(370mg、3.49mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(71mg、0.09mmol)を使用して、ステップ1中間体(232mg、0.99mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(435mg、1.49mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物210mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.45(d, J=6.6Hz, 3H), 5.12-5.18(m, 1H), 5.46(s, 2H), 6.09(d, J=6.9Hz, 1H), 6.67(d, J=8.1Hz, 2H), 7.18(d, J=7.2Hz, 1H), 7.28(t, J=7.2Hz, 2H), 7.34-7.44(m, 4H), 7.72(s, 1H), 7.77(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 291(M+H)⁺。

30

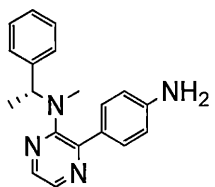
40

【0307】

中間体55

(R)-3-(4-アミノフェニル)-N-メチル-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

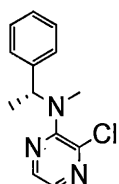
【化180】



ステップ1：(R)-3-クロロ-N-メチル-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

10

【化181】



中間体50のステップ2において記載した手順のとおり、水素化ナトリウム(60% w/w、103mg、2.58mmol)の存在下で、DMF(10mL)中で、(R)-3-クロロ-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン(中間体54のステップ1)(503mg、2.15mmol)をヨウ化メチル(180μL、2.79mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物323mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.56(d, J=6.9Hz, 3H), 2.66(s, 3H), 5.40-5.44(m, 1H), 7.30-7.36(m, 5H), 7.93(s, 1H), 8.31(s, 1H)；ESI-MS(m/z) 248(M+H)⁺。

20

【0308】

ステップ2：(R)-3-(4-アミノフェニル)-N-メチル-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

30

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10mL、3:1)中で、炭酸ナトリウム(388mg、3.65mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(44mg、0.06mmol)を使用して、ステップ2中間体(302mg、1.22mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(530mg、1.82mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物183mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.42(d, J=6.9Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 5.22-5.26(m, 1H), 5.36(s, 2H), 6.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(d, J=5.7Hz, 2H), 7.19-7.28(m, 3H), 7.48(d, J=8.4Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 8.02(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 305(M+H)⁺。

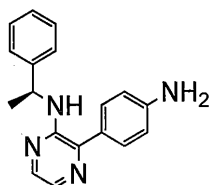
40

【0309】

中間体56

(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-フェニルエチル)ピラジン-2-アミン

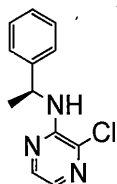
【化 1 8 2】



ステップ 1 : (S) - 3 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ピラジン - 2 - アミン

【化 1 8 3】

10



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMF (3 0 m L) 中で、炭酸カリウム (5 . 5 6 g 、 4 0 . 2 m m o l) を使用して、2 , 3 - ジクロロピラジン (2 . 0 g 、 1 3 . 4 m m o l) を (S) - (-) - - メチルベンジルアミン (4 . 5 6 m L 、 2 0 . 1 3 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 2 . 3 g を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 5 3 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 5 . 1 6 - 5 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 3 2 (m , 4 H) , 7 . 3 9 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 2 3 4 (M + H) ⁺。

20

【 0 3 1 0 】

ステップ 2 : (S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - (1 - フェニルエチル) ピラジン - 2 - アミン

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (1 0 m L 、 4 : 1) 中で、炭酸ナトリウム (3 4 0 m g 、 3 . 2 0 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (3 8 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を使用して、ステップ 1 中間体 (2 5 0 m g 、 1 . 0 7 m m o l) を 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (3 7 4 m g 、 1 . 2 8 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1 9 0 m g を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 4 5 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) , 5 . 1 2 - 5 . 1 6 (m , 1 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 6 . 1 2 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 6 . 6 7 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 7 . 1 9 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 7 . 3 5 - 7 . 4 4 (m , 3 H) , 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 2 9 1 (M + H) ⁺。

30

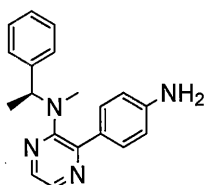
40

【 0 3 1 1 】

中間体 5 7

(S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - メチル - N - (1 - フェニルエチル) ピラジン - 2 - アミン

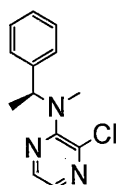
【化 1 8 4】



ステップ 1 : (S) - 3 - クロロ - N - メチル - N - (1 - フェニルエチル) ピラジン - 2 - アミン

10

【化 1 8 5】



中間体 5 0 のステップ 2 において記載した手順のとおり、水素化ナトリウム (6 0 % w / w 、 1 0 3 m g 、 2 . 5 8 m m o l) の存在下で、DMF (1 0 m L) 中で、(S) - 3 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ピラジン - 2 - アミン (中間体 5 6 のステップ 1) (5 0 3 m g 、 2 . 1 5 m m o l) をヨウ化メチル (1 8 0 μ L 、 2 . 7 9 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 4 0 2 m g を得た ; ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 5 3 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 2 . 6 3 (s , 3 H) , 5 . 3 7 - 5 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 3 (m , 5 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 2 4 8 (M + H) ⁺。

20

【0 3 1 2】

ステップ 2 : (S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - メチル - N - (1 - フェニルエチル) ピラジン - 2 - アミン

30

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (1 0 m L 、 3 : 1) 中で、炭酸ナトリウム (3 8 8 m g 、 3 . 6 5 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (4 4 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を使用して、ステップ 2 中間体 (3 0 2 m g 、 1 . 2 2 m m o l) を 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (4 2 5 m g 、 1 . 4 6 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 2 3 0 m g を得た ; ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 4 2 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 5 . 2 2 - 5 . 2 8 (m , 1 H) , 5 . 3 7 (s , 2 H) , 6 . 6 0 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 1 2 (d , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 8 (m , 3 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 0 5 (M + H) ⁺。

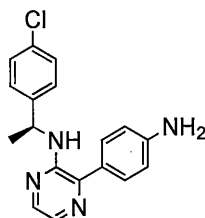
40

【0 3 1 3】

中間体 5 8

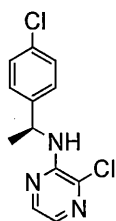
(S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - (1 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピラジン - 2 - アミン

【化186】



ステップ1：(S)-3-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)エチル)ピラジン
-2-アミン 10

【化187】



中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMF(10mL)中で、炭酸カリウム(890mg、6.44mmol)を使用して、2,3-ジクロロピラジン(320mg、2.15mmol)を(S)-1-(4-クロロフェニル)エタンアミン(456μL、3.22mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物243mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.49(d, J=7.2Hz, 3H), 5.13-5.17(m, 1H), 7.32(d, J=8.7Hz, 2H), 7.39(d, J=7.8Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.91(s, 1H), 8.54(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 269(M+H)⁺。

【0314】

ステップ2：(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(4-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン 30

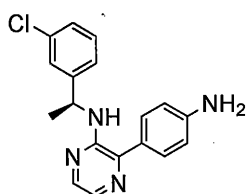
中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(10mL、4:1)中で、炭酸ナトリウム(300mg、2.83mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(67mg、0.09mmol)を使用して、ステップ1中間体(253mg、0.94mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(330mg、1.13mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物162mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.43(d, J=6.9Hz, 3H), 5.08-5.12(m, 1H), 5.45(s, 2H), 6.24(d, J=6.9Hz, 1H), 6.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.18(d, J=7.8Hz, 1H), 7.32(d, J=8.7Hz, 2H), 7.43(d, J=8.7Hz, 2H), 7.73(d, J=7.5Hz, 2H), 8.31(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 325(M+H)⁺。

【0315】

中間体59

(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(3-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン 40

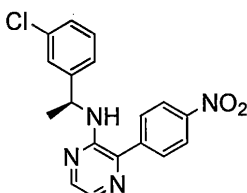
【化 1 8 8】



ステップ 1 : (S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン - 2 - アミン

10

【化 1 8 9】



20

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (6 . 0 mL) 中で、フッ化セシウム (2 6 8 mg 、 1 . 7 1 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (1 0 1 mg 、 0 . 4 3 mmol) を (S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エタンアミンヒドロクロリド (8 2 mg 、 0 . 4 3 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1 0 6 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 1 . 4 5 (d , $J = 6 . 6$ Hz , 3 H) , 5 . 1 7 - 5 . 2 1 (m , 1 H) , 6 . 9 5 - 6 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 3 5 (m , 3 H) , 7 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (d , $J = 9 . 6$ Hz , 3 H) , 8 . 3 7 (d , $J = 8 . 7$ Hz , 2 H) 。

30

【 0 3 1 6】

ステップ 2 : (S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) エチル) ピラジン - 2 - アミン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 0 mL 、 5 : 1) 中で、鉄粉 (4 8 mg 、 0 . 8 5 mmol) 及び塩化アンモニウム (1 5 2 mg 、 2 . 8 5 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (1 0 1 mg 、 0 . 2 8 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 7 9 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 1 . 4 2 (d , $J = 6 . 6$ Hz , 3 H) , 5 . 0 8 - 5 . 1 2 (m , 1 H) , 5 . 4 4 (s , 2 H) , 6 . 2 8 - 6 . 3 3 (m , 1 H) , 6 . 6 5 - 7 . 6 9 (m , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 4 1 - 7 . 4 5 (m , 3 H) , 7 . 7 4 (d , $J = 7 . 8$ Hz , 2 H) 。

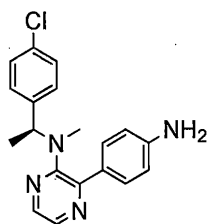
40

【 0 3 1 7】

中間体 6 0

(S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - (1 - (4 - クロロフェニル) エチル) - N - メチルピラジン - 2 - アミン

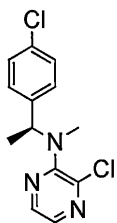
【化190】



ステップ1：(S)-3-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-N-メチルピラジン-2-アミン

10

【化191】



20

中間体50のステップ2において記載した手順のとおり、水素化ナトリウム(60% w/w、83mg、2.08mmol)の存在下で、(S)-3-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン(中間体51のステップ1)(371mg、1.38mmol)をヨウ化メチル(130μL、2.08mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物352mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.66(s, 3H), 5.35-5.40(m, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 8.22(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 283(M+H)⁺

30

【0318】

ステップ2：(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-N-メチルピラジン-2-アミン

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(10mL)中で、炭酸ナトリウム(381mg、3.60mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(43mg、0.06mmol)を使用して、ステップ1中間体(341mg、1.20mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(422mg、1.45mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物162mgを得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.40(d, J=6.9Hz, 3H), 2.36(s, 3H), 5.25-5.28(m, 1H), 5.36(s, 2H), 6.58(d, J=7.8Hz, 2H), 7.14(d, J=7.8Hz, 2H), 7.32(d, J=7.8Hz, 2H), 7.46(d, J=7.8Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 8.02(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 338(M+H)⁺。

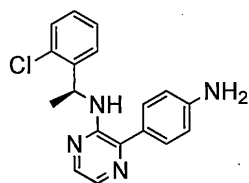
40

【0319】

中間体61

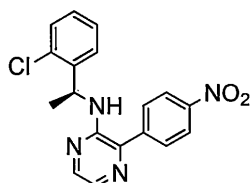
(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

【化192】



ステップ1：(S)-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-アミン

【化193】



中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(8.0mL)中で、フッ化セシウム(390mg、2.57mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(202mg、0.86mmol)を(S)-1-(2-クロロフェニル)エタンアミンヒドロクロリド(198mg、1.03mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物219mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.42(d, J=6.9Hz, 3H), 5.42-5.49(m, 1H), 7.05(d, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.38(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(d, J=6.0Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.97(s, 1H), 8.03(d, J=8.7Hz, 3H), 8.37(d, J=8.7Hz, 2H)。

【0320】

ステップ2：(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

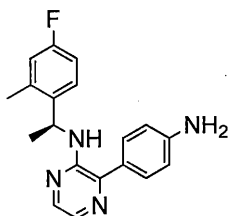
中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10mL、5:1)中で、鉄粉(90mg、1.62mmol)及び塩化アンモニウム(290mg、5.41mmol)を使用して、ステップ1中間体(192mg、0.54mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物140mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.43(d, J=6.9Hz, 3H), 5.37-5.45(m, 1H), 5.47(s, 2H), 6.33(d, J=6.9Hz, 1H), 6.68(d, J=8.4Hz, 2H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H), 7.46(d, J=8.4Hz, 2H), 7.73(d, J=5.1Hz, 2H)；APCI-MS(m/z) 325(M+H)⁺。

【0321】

中間体62

(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

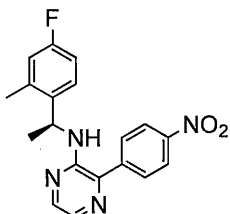
【化194】



ステップ1：(S)-N-(1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-アミン

10

【化195】



中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(10mL)中で、フッ化セシウム(523mg、3.44mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(203mg、0.86mmol)を(S)-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エタンアミンヒドロクロリド(197mg、1.03mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物190mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.37(d, J=7.5Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 5.26-5.30(m, 1H), 6.88-6.95(m, 3H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.95-8.01(m, 3H), 8.36(d, J=8.7Hz, 2H)；ESI-MS(m/z) 353(M+H)⁺。

20

【0322】

ステップ2：(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

30

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10mL、5:1)中で、鉄粉(86mg、1.54mmol)及び塩化アンモニウム(275mg、5.14mmol)を使用して、ステップ1中間体(181mg、0.51mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物130mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.37(d, J=6.6Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 5.18-5.22(m, 1H), 5.47(s, 2H), 6.16(d, J=7.8Hz, 1H), 6.64(d, J=8.4Hz, 2H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.39(d, J=8.1Hz, 3H), 7.69(s, 1H), 7.75(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 323(M+H)⁺。

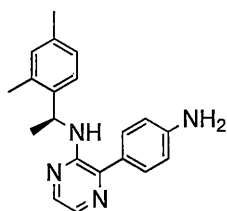
40

【0323】

中間体63

(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

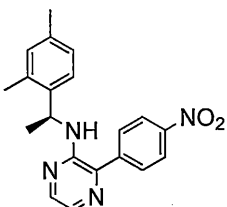
【化196】



ステップ1：(S)-N-(1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-アミン

10

【化197】



中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(8.0mL)中で、フッ化セシウム(523mg、3.44mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(203mg、0.86mmol)を(S)-1-(2,4-ジメチルフェニル)エタンアミンヒドロクロリド(176mg、0.95mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物216mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.36(d, J=6.3Hz, 3H), 2.19(s, 3H), 2.36(s, 3H), 5.26-5.30(m, 1H), 6.82-6.92(m, 3H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.96(d, J=8.7Hz, 3H), 8.36(d, J=8.4Hz, 2H)；APCI-MS(m/z) 349(M+H)⁺。

20

【0324】

30

ステップ2：(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10mL、5:1)中で、鉄粉(100mg、1.80mmol)及び塩化アンモニウム(320mg、5.99mmol)を使用して、ステップ1中間体(209mg、0.60mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物140mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.37(d, J=6.6Hz, 3H), 2.19(s, 3H), 2.33(s, 3H), 5.20-5.24(m, 1H), 5.56(br s, 2H), 5.97-6.02(m, 1H), 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 6.92(s, 2H), 7.23(d, J=7.8Hz, 1H), 7.38(d, J=8.1Hz, 2H), 7.70(s, 1H), 7.78(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 319(M+H)⁺。

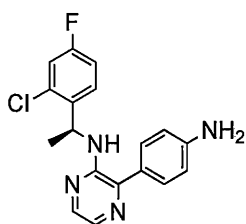
40

【0325】

中間体64

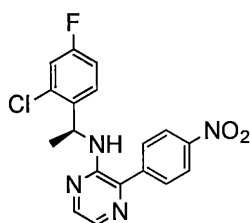
(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

【化198】



ステップ1：(S)-N-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-アミン 10

【化199】



20

中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(8.0mL)中で、フッ化セシウム(524mg、3.44mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(203mg、0.86mmol)を(S)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エタンアミンヒドロクロリド(217mg、1.03mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物103mgを得た。生成物をそのまま、特徴づけることなく、次のステップに入れた。

【0326】

ステップ2：(S)-3-(4-アミノフェニル)-N-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン 30

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10mL、5:1)中で、鉄粉(44mg、0.79mmol)及び塩化アンモニウム(140mg、2.63mmol)を使用して、ステップ1中間体(98mg、0.26mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物62mgを得た。生成物をそのまま、特徴づけることなく、次のステップに入れた。

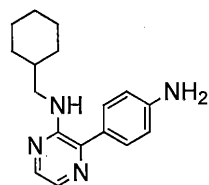
【0327】

中間体65

3-(4-アミノフェニル)-N-(シクロヘキシルメチル)ピラジン-2-アミン

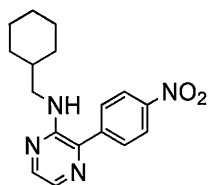
【化200】

40



ステップ1：N-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-アミン

【化 2 0 1】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8.0 mL) 中で、フッ化セシウム (392 mg、2.58 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (203 mg、0.86 mmol) をシクロヘキシルメタンアミン (146 mg、1.29 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 121 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 0.85 - 0.95 (m, 2H), 1.07 - 1.17 (m, 3H), 1.51 - 1.80 (m, 6H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.64 - 6.68 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H)；APCI - MS (m/z) 311 (M - H)⁻。

10

【0328】

ステップ 2：3 - (4 - アミノフェニル) - N - (シクロヘキシルメチル) ピラジン - 2 - アミン

20

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (12 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (62 mg、1.10 mmol) 及び塩化アンモニウム (197 mg、3.68 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (115 mg、0.37 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 84 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 0.88 - 0.93 (m, 3H), 1.12 - 1.18 (m, 3H), 1.60 - 1.76 (m, 5H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.02 - 6.06 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)；ESI - MS (m/z) 283 (M + H)⁺。

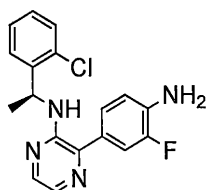
30

【0329】

中間体 6 6

(S) - 3 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェニル) - N - (1 - (2 - クロロフェニル) エチル) ピラジン - 2 - アミン

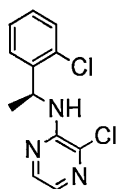
【化 2 0 2】



40

ステップ 1：(S) - 3 - クロロ - N - (1 - (2 - クロロフェニル) エチル) ピラジン - 2 - アミン

【化 2 0 3】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8.0 mL) 中で、フッ化セシウム (530 mg、3.48 mmol) を使用して、2,3-ジクロロピラジン (130 mg、0.87 mmol) を (S)-1-(2-クロロフェニル)エタンアミンヒドロクロリド (250 mg、1.31 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 159 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 5.42 - 5.47 (m, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 3H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.92 (s, 1H)。

10

【0330】

ステップ 2: (S)-3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

20

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (8.0 mL、3:1) 中で、炭酸ナトリウム (180 mg、1.69 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (46 mg、0.06 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (151 mg、0.56 mmol) を 4-アミノ-3-フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル (160 mg、0.68 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 159 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.94 (s, 1H), 5.38 - 5.42 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.91 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)；ESI-MS (m/z) 343 (M+H)⁺。

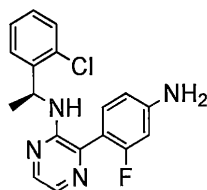
30

【0331】

中間体 6 7

(S)-3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン

【化 2 0 4】



40

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (10 mL、3:1) 中で、炭酸ナトリウム (244 mg、2.30 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (63 mg、0.08 mmol) を使用して、(S)-3-クロロ-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)ピラジン-2-アミン (中間体 6 6 のステップ 1) (206 mg、0.77

50

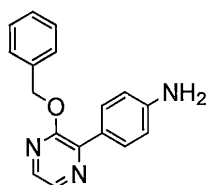
mmol) を 4 - アミノ - 2 - フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル (273 mg、1.15 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 149 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz DMSO- d_6) 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.38 - 5.43 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.39 - 6.51 (m, 2H), 7.09 - 7.23 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 343 ($M+H$) $^+$ 。

【0332】

中間体 68

4 - (3 - (ベンジルオキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

【化205】

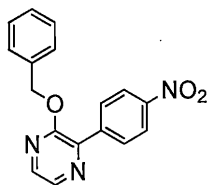


10

20

ステップ 1: 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

【化206】



30

中間体 51 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8.0 mL) 中で、フッ化セシウム (280 mg、1.84 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (109 mg、0.46 mmol) をベンジルアルコール (72 μL 、0.69 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 96 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.52 (s, 2H), 7.36 - 7.40 (m, 3H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 8.31 - 8.35 (m, 5H), 8.44 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 308 ($M+H$) $^+$ 。

【0333】

ステップ 2: 4 - (3 - (ベンジルオキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

40

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (12 mL、5:1) 中で、鉄粉 (49 mg、0.87 mmol) 及び塩化アンモニウム (155 mg、2.89 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (89 mg、0.29 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 72 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.46 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 3H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 278 ($M+H$) $^+$ 。

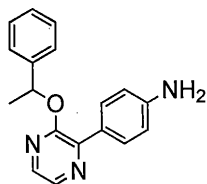
【0334】

50

中間体 6 9

4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

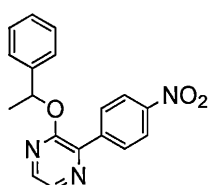
【化 2 0 7】



10

ステップ 1 : 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン

【化 2 0 8】



20

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (1 0 m L) 中で、フッ化セシウム (3 9 2 m g 、 2 . 5 8 m m o l) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (2 0 3 m g 、 0 . 8 6 m m o l) を 1 - フェニルエタノール (1 5 6 μ L 、 1 . 2 9 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1 9 6 m g を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , DMSO - d_6) 1 . 6 4 (d , $J = 6 . 3$ H z , 3 H) , 6 . 2 8 - 6 . 3 2 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 4 2 (d , $J = 6 . 9$ H z , 2 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 5 H) ; A P C I - M S (m / z) 3 2 2 (M + H) $^+$ 。

30

【 0 3 3 5 】

ステップ 2 : 4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 0 m L 、 5 : 1) 中で、鉄粉 (9 9 m g 、 1 . 7 6 m m o l) 及び塩化アンモニウム (3 1 5 m g 、 5 . 8 8 m m o l) を使用して、ステップ 1 中間体 (1 8 9 m g 、 0 . 5 9 m m o l) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 1 4 1 m g を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , DMSO - d_6) 1 . 6 3 (d , $J = 6 . 3$ H z , 3 H) , 5 . 6 7 (b r s , 2 H) , 6 . 2 5 (d , $J = 6 . 3$ H z , 1 H) , 6 . 6 4 (d , $J = 8 . 7$ H z , 2 H) , 7 . 2 4 - 7 . 4 3 (m , 5 H) , 7 . 9 2 (d , $J = 8 . 4$ H z , 3 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) ; A P C I - M S (m / z) 2 9 2 (M + H) $^+$ 。

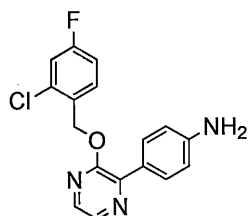
40

【 0 3 3 6 】

中間体 7 0

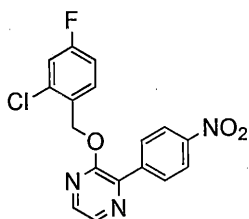
4 - (3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

【化209】



ステップ1：2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ) - 3 - (4 - ニトロ
フェニル) ピラジン 10

【化210】



20

中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(10mL)中で、フッ化セシウム(261mg、1.72mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(203mg、0.86mmol)を2-クロロ-4-フルオロベンジルアルコール(152μL、0.94mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物261mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 5.56(s, 2H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.53(d, J=9.3Hz, 1H), 7.62-7.68(m, 1H), 8.28-8.37(m, 5H), 8.46(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 360(M+H)⁺。

【0337】

30

ステップ2：4 - (3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ) ピラジン - 2
- イル) アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10mL、5：1)中で、鉄粉(116mg、2.08mmol)及び塩化アンモニウム(370mg、6.92mmol)を使用して、ステップ1中間体(249mg、0.69mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物120mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 5.49(s, 2H), 5.58(br s, 2H), 6.58(d, J=8.1Hz, 2H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.56(d, J=8.7Hz, 1H), 7.64(t, J=8.1Hz, 1H), 7.82(d, J=8.1Hz, 2H), 8.03(s, 1H), 8.23(s, 1H)；APCI-MS(m/z) 330(M+H)⁺。

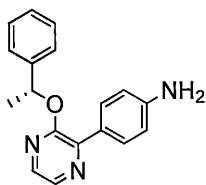
40

【0338】

中間体71

(R) - 4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

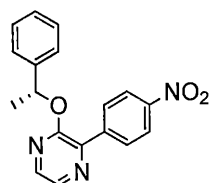
【化 2 1 1】



ステップ 1 : (R) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン

10

【化 2 1 2】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8 . 0 mL) 中で、フッ化セシウム (3 2 6 mg 、 2 . 1 5 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (2 0 3 mg 、 0 . 8 6 mmol) を (R) - 1 - フェニルエタノール (1 0 9 μL 、 0 . 9 5 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 2 1 1 mg を得た ; ¹H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 . 6 4 (d , J = 6 . 3 Hz , 3 H) , 6 . 2 9 (d , J = 6 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 7 . 4 2 (d , J = 6 . 9 Hz , 2 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 5 H) 。

20

【0339】

ステップ 2 : (R) - 4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

30

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 0 mL 、 5 : 1) 中で、鉄粉 (1 1 8 mg 、 2 . 1 0 mmol) 及び塩化アンモニウム (3 7 4 mg 、 7 0 . 0 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (2 0 4 mg 、 0 . 7 0 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 1 4 2 mg を得た ; ¹H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 . 6 4 (d , J = 6 . 3 Hz , 3 H) , 5 . 5 6 (br s , 2 H) , 6 . 2 5 (d , J = 6 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 6 3 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 2 4 - 7 . 4 4 (m , 5 H) , 7 . 8 9 - 7 . 9 3 (m , 3 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) ; APCI - MS (m / z) 2 9 2 (M + H)⁺ 。

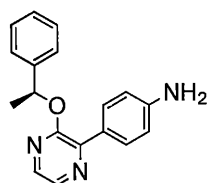
40

【0340】

中間体 7 2

(S) - 4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

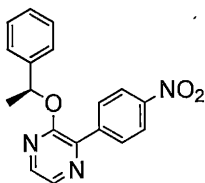
【化 2 1 3】



50

ステップ 1 : (S) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン

【化 2 1 4】



10

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8.0 mL) 中で、フッ化セシウム (325 mg、2.15 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (203 mg、0.86 mmol) を (S) - 1 - フェニルエタノール (114 μ L、0.91 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 130 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 1.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 6.29 - 6.33 (m, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (s, 5H)；APCI - MS (m/z) 322 (M + H)⁺。

20

【0341】

ステップ 2 : (S) - 4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (69 mg、1.23 mmol) 及び塩化アンモニウム (220 mg、4.11 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (120 mg、0.41 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 87 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.23 - 6.27 (m, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.89 - 7.93 (m, 3H), 8.14 (s, 1H)；APCI - MS (m/z) 292 (M + H)⁺。

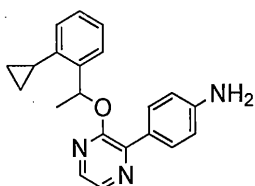
30

【0342】

中間体 7 3

4 - (3 - (1 - (2 - シクロプロピルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

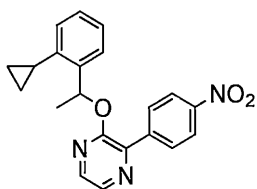
【化 2 1 5】



40

ステップ 1 : 2 - (1 - (2 - シクロプロピルフェニル)エトキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

【化 2 1 6】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (15 mL) 中で、フッ化セシウム (770 mg、5.07 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (400 mg、1.69 mmol) を 1 - (2 - シクロプロピルフェニル) エタノール (275 mg、1.69 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 260 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 0.59 - 0.63 (m, 1H), 0.73 - 0.77 (m, 1H), 0.89 - 0.94 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 6.76 - 6.81 (m, 1H), 7.00 - 7.03 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 5H); APCI - MS (m/z) 362 (M+H)⁺。

10

【0343】

20

ステップ 2 : 4 - (3 - (1 - (2 - シクロプロピルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (92 mg、1.65 mmol) 及び塩化アンモニウム (296 mg、5.53 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (200 mg、0.55 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 140 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 0.60 - 0.64 (m, 1H), 0.74 - 0.78 (m, 1H), 0.90 - 0.95 (m, 2H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.11 - 2.15 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 3H), 8.12 (s, 1H); APCI - MS (m/z) 332 (M+H)⁺。

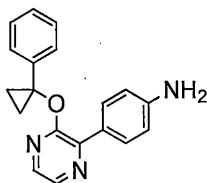
30

【0344】

中間体 7 4

4 - (3 - (1 - フェニルシクロプロポキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

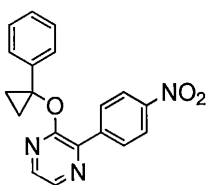
【化 2 1 7】



40

ステップ 1 : 2 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (1 - フェニルシクロプロポキシ)ピラジン

【化 2 1 8】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (10 mL) 中で、フッ化セシウム (389 mg、2.56 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (151 mg、0.64 mmol) を 1 - フェニルシクロプロパノール (129 mg、0.96 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 76 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 1.39 - 1.43 (m, 2H), 1.49 - 1.53 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 8.30 - 8.41 (m, 5H)。

10

【0345】

ステップ 2 : 4 - (3 - (1 - フェニルシクロプロポキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (36 mg、0.64 mmol) 及び塩化アンモニウム (116 mg、2.16 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (72 mg、0.22 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 65 mg を得た。生成物をそのまま、特徴づけることなく、次のステップに入れた。

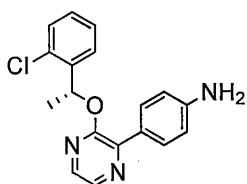
20

【0346】

中間体 7 5

(R) - 4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

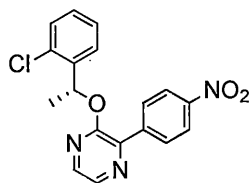
【化 2 1 9】



30

ステップ 1 : (R) - 2 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

【化 2 2 0】



40

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (10 mL) 中でフッ化セシウム (580 mg、3.82 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (300 mg、1.27 mmol) を (R) - 1 - (2 - クロロフェニル) エタノール (209 mg、1.33 mmol)

50

と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 374 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 6.50 - 6.54 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 4H)。

【0347】

ステップ 2：(R) - 4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (25 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (172 mg、3.08 mmol) 及び塩化アンモニウム (550 mg、10.28 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (366 mg、1.03 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 230 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.45 - 6.50 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.32 (m, 2H), 7.43 - 7.47 (m, 2H), 7.90 - 7.95 (m, 3H), 8.15 (s, 1H)。

10

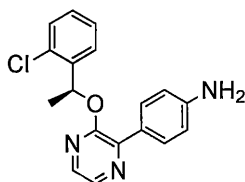
【0348】

中間体 76

(S) - 4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

20

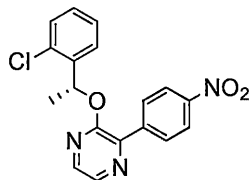
【化 2 2 1】



ステップ 1：(S) - 2 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

30

【化 2 2 2】



中間体 51 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (10 mL) 中で、フッ化セシウム (580 mg、3.82 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (300 mg、1.27 mmol) を (S) - 1 - (2 - クロロフェニル)エタノール (209 mg、1.33 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 398 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 6.50 - 6.54 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.43 - 7.47 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 5H)。

40

【0349】

ステップ 2：(S) - 4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2

50

-イル)アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (10 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (185 mg、3.30 mmol) 及び塩化アンモニウム (589 mg、11.01 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (392 mg、1.10 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 246 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.44 - 6.48 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.89 - 7.95 (m, 3H), 8.14 (s, 1H)。

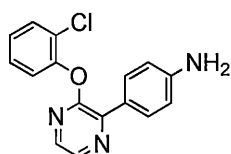
10

【0350】

中間体 77

4 - (3 - (2 - クロロフェノキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

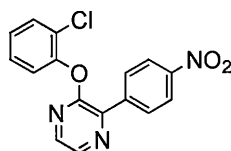
【化223】



20

ステップ 1 : 2 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン

【化224】



30

中間体 51 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (5.0 mL) 中で、炭酸セシウム (415 mg、1.27 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル)ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (200 mg、0.85 mmol) を 2 - クロロフェノール (131 mg、1.02 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 151 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (s, 4H), 8.60 (s, 1H)。

【0351】

ステップ 2 : 4 - (3 - (2 - クロロフェノキシ)ピラジン - 2 - イル)アニリン

40

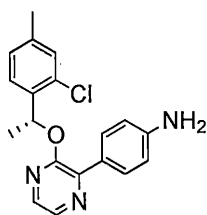
中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (18 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (129 mg、2.30 mmol) 及び塩化アンモニウム (247 mg、4.61 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (151 mg、0.46 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 89 mg を得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 5.62 (s, 2H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 3H), 8.35 (s, 1H); AP CI - MS (m/z) 298 ($M + H$) $^+$ 。

【0352】

50

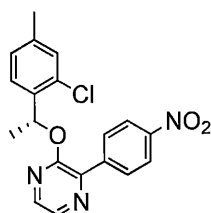
中間体 7 8

(R) - 4 - (3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン
【化 2 2 5】



10

ステップ 1 : (R) - 2 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エトキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン
【化 2 2 6】



20

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8.0 mL) 中で、フッ化セシウム (392 mg、2.58 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (203 mg、0.86 mmol) を (R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エタノール (147 mg、0.86 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 161 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 6.46 - 6.50 (m, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 5H)；APCI - MS (m/z) 370 (M + H)⁺。

30

【0353】

ステップ 2 : (R) - 4 - (3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (12 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (85 mg、1.52 mmol) 及び塩化アンモニウム (272 mg、5.08 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (188 mg、0.51 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 140 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.41 - 6.45 (m, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.87 - 7.91 (m, 3H), 8.13 (s, 1H)；APCI - MS (m/z) 340 (M + H)⁺。

40

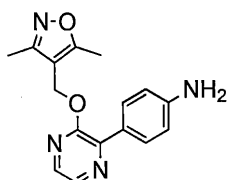
【0354】

中間体 7 9

4 - (3 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

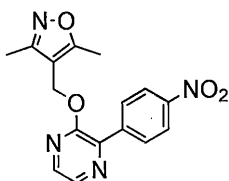
50

【化 2 2 7】



ステップ 1 : 3, 5 - ジメチル - 4 - ((3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) イソオキサゾール 10

【化 2 2 8】



中間体 51 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8 . 0 mL) 中で、フッ化セシウム (216 mg、1 . 43 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 11 のステップ 1) (112 mg、0 . 48 mmol) を (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノール (61 mg、0 . 48 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 109 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 2 . 22 (s, 3H), 2 . 45 (s, 3H), 5 . 33 (s, 2H), 8 . 22 (d, J = 8 . 7 Hz, 2H), 8 . 32 - 8 . 38 (m, 3H), 8 . 43 (s, 1H)。 20

【 0 3 5 5】

ステップ 2 : 4 - (3 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン 30

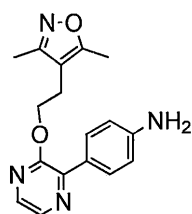
中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (12 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (52 mg、0 . 94 mmol) 及び塩化アンモニウム (167 mg、3 . 13 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (102 mg、0 . 31 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 56 mg を得た ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 2 . 23 (s, 3H), 2 . 43 (s, 3H), 5 . 27 (s, 2H), 5 . 53 (s, 2H), 6 . 57 (d, J = 8 . 1 Hz, 2H), 7 . 79 (d, J = 8 . 7 Hz, 2H), 8 . 03 (s, 1H), 8 . 21 (s, 1H)。

【 0 3 5 6】

中間体 8 0 40

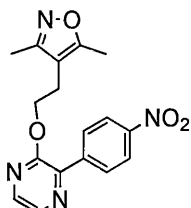
4 - (3 - (2 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

【化 2 2 9】



ステップ 1 : 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) エチル) イソオキサゾール

【化 2 3 0】



10

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8 . 0 mL) 中で、フッ化セシウム (3 9 2 mg 、 2 . 5 8 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (2 0 3 mg 、 0 . 8 6 mmol) を 2 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) エタノール (1 2 1 mg 、 0 . 8 6 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1 4 9 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 2 . 1 0 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 2 . 8 4 (t , $J = 6 . 6$ Hz , 2 H) , 4 . 5 1 (t , $J = 6 . 6$ Hz , 2 H) , 8 . 1 8 (d , $J = 8 . 7$ Hz , 2 H) , 8 . 2 8 - 8 . 3 3 (m , 3 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) 。

20

【 0 3 5 7 】

ステップ 2 : 4 - (3 - (2 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 2 mL 、 5 : 1) 中で、鉄粉 (7 0 mg 、 1 . 2 4 mmol) 及び塩化アンモニウム (2 2 1 mg 、 4 . 1 4 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (1 4 1 mg 、 0 . 4 1 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 1 2 1 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 2 . 1 4 (s , 3 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 2 . 8 3 (t , $J = 6 . 6$ Hz , 2 H) , 4 . 4 5 (t , $J = 6 . 6$ Hz , 2 H) , 5 . 5 3 (s , 2 H) , 6 . 5 8 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 2 H) , 7 . 7 1 (d , $J = 8 . 4$ Hz , 2 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) ; ESI - MS (m/z) 3 1 1 ($M + H$) $^+$ 。

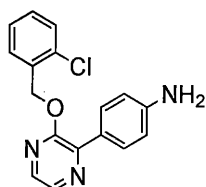
30

【 0 3 5 8 】

中間体 8 1

4 - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

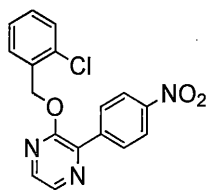
【化 2 3 1】



40

ステップ 1 : 2 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 2 3 2】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8.0 mL) 中で、フッ化セシウム (392 mg、2.58 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (203 mg、0.86 mmol) を 2 - クロロベンジルアルコール (123 mg、0.86 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 110 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 5.59 (s, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 8.28 - 8.32 (m, 5H), 8.46 (s, 1H)。

10

【0359】

ステップ 2 : 4 - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (12 mL、5 : 1) 中で、鉄粉 (49 mg、0.88 mmol) 及び塩化アンモニウム (158 mg、2.95 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (101 mg、0.29 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 78 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 5.52 (s, 4H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.53 - 7.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)；ESI - MS (m/z) 312 (M + H)⁺。

20

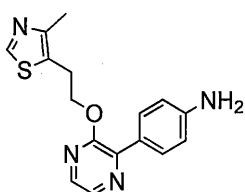
【0360】

中間体 8 2

4 - (3 - (2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) アニリン

30

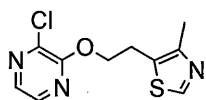
【化 2 3 3】



ステップ 1 : 5 - (2 - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 4 - メチルチアゾール

40

【化 2 3 4】



中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (10 mL) 中で、フッ化セシウム (612 mg、4.01 mmol) を使用して、2, 3 - ジクロロピラ

50

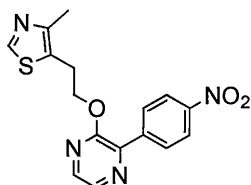
ジン(200 mg、1.34 mmol)を2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エタノール(230 mg、1.61 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物326 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.46 (s, 3H), 3.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 8.63 (s, 1H)。

【0361】

ステップ2：4-メチル-5-(2-(3-(4-ニトロフェニル)ピラジン-2-イル)オキシ)エチル)チアゾール

【化235】

10



中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(12 mL、3:1)中で、室温で、炭酸カリウム(259 mg、1.88 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン複合体(26 mg、0.03 mmol)を使用して、ステップ1中間体(160 mg、0.63 mmol)を4-ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル(187 mg、0.75 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物96 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H), 3.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.26 - 8.33 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)；ESI-MS (m/z) 343 (M+H)⁺。

20

【0362】

ステップ3：4-(3-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)アニリン

30

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(18 mL、5:1)中で、鉄粉(73 mg、1.31 mmol)及び塩化アンモニウム(141 mg、2.63 mmol)を使用して、ステップ2中間体(90 mg、0.26 mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物56 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.32 (s, 3H), 3.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)；ESI-MS (m/z) 313 (M+H)⁺。

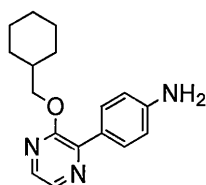
40

【0363】

中間体83

4-(3-(シクロヘキシルメトキシ)ピラジン-2-イル)アニリン

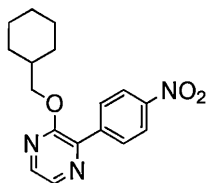
【化236】



ステップ1：2-(シクロヘキシルメトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン

【化237】

10



中間体51のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO(8.0mL)中で、フッ化セシウム(392mg、2.58mmol)を使用して、2-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)ピラジン(中間体11のステップ1)(203mg、0.86mmol)とシクロヘキシルメタノール(99mg、0.86mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物141mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.03-1.28(m, 5H), 1.68-1.81(m, 6H), 4.24(d, J=5.7Hz, 2H), 8.25-8.32(m, 2H), 8.33-8.41(m, 4H)。

20

【0364】

ステップ2：4-(3-(シクロヘキシルメトキシ)ピラジン-2-イル)アニリン

中間体9のステップ4において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物(10mL、5:1)中で、鉄粉(70mg、1.26mmol)及び塩化アンモニウム(225mg、4.21mmol)を使用して、ステップ1中間体(132mg、0.42mmol)を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物103mgを得た；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.00-1.24(m, 5H), 1.68-1.81(m, 5H), 3.15-3.21(m, 1H), 4.16(d, J=3.9Hz, 2H), 5.51(s, 2H), 6.61(d, J=8.7Hz, 2H), 7.83(d, J=7.2Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 8.15(s, 1H)；ESI-MS(m/z) 282(M-H)⁻。

30

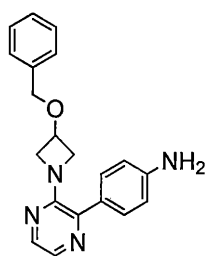
【0365】

中間体84

4-(3-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピラジン-2-イル)アニリン

40

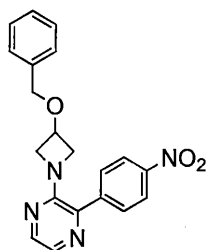
【化 2 3 8】



10

ステップ 1 : 2 - (3 - (ベンジルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン

【化 2 3 9】



20

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8 . 0 mL) 中で、フッ化セシウム (4 1 8 mg 、 2 . 7 5 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (1 6 2 mg 、 0 . 6 9 mmol) を 3 - (ベンジルオキシ) アゼチジンヒドロクロリド (1 5 1 mg 、 0 . 7 6 mmol) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 2 1 7 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 3 . 5 2 - 3 . 5 9 (m , 2 H) , 3 . 8 4 - 3 . 9 2 (m , 2 H) , 4 . 3 3 - 4 . 3 9 (m , 3 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 1 (m , 5 H) , 7 . 8 3 (d , J = 8 . 1 Hz , 2 H) , 8 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) ; ESI - MS (m / z) 3 6 3 (M + H) $^+$ 。

30

【0 3 6 6】

ステップ 2 : 4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 0 mL 、 5 : 1) 中で、鉄粉 (9 7 mg 、 1 . 7 2 mmol) 及び塩化アンモニウム (3 0 8 mg 、 5 . 7 6 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (2 0 9 mg 、 0 . 5 7 mmol) を還元することによって、標題化合物を調製して、生成物 1 6 1 mg を得た ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) 3 . 3 2 - 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 8 6 - 3 . 9 1 (m , 2 H) , 4 . 3 4 - 4 . 3 7 (m , 1 H) , 4 . 3 8 (s , 2 H) , 5 . 4 0 (s , 2 H) , 6 . 6 1 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 2 (m , 7 H) , 7 . 9 6 (s , 2 H) ; ESI - MS (m / z) 3 3 3 (M + H) $^+$ 。

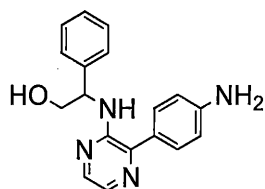
40

【0 3 6 7】

中間体 8 5

2 - ((3 - (4 - アミノフェニル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール

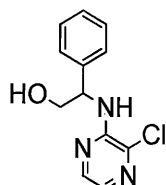
【化240】



ステップ1：2-(2-(3-(4-アミノピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノール

10

【化241】



1,4-ジオキサン(15 mL)中の2,3-ジクロロピラジン(1.0 g、6.71 mmol)及び(±)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(1.02 g、7.45 mmol)の混合物を終夜還流させた。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、水(30 mL)で、続いて、ブライン(40 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物548 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.60-3.65 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

20

【0368】

ステップ2：2-(2-(3-(4-アミノフェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)-2-フェニルエタノール

30

中間体1のステップ1において記載した手順のとおり、DMSO及び水の混合物(12 mL、3:1)中で、80℃で、炭酸ナトリウム(255 mg、2.40 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン複合体(65 mg、0.08 mmol)を使用して、ステップ1中間体(200 mg、0.80 mmol)を4-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル(210 mg、0.96 mmol)と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物127 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.34-3.42 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.56-5.58 (m, 1H), 6.01 (br s, 1H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)。

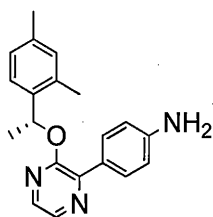
40

【0369】

中間体86

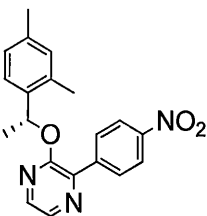
(R)-4-(3-(1-(2,4-ジメチルフェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)アニリン

【化 2 4 2】



ステップ 1 : (R) - 2 - (1 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エトキシ) - 3 - (4 - 10
ニトロフェニル) ピラジン

【化 2 4 3】



20

中間体 5 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO (8 . 0 mL) 中
で、フッ化セシウム (3 8 6 mg、2 . 5 4 mmol) を使用して、2 - クロロ - 3 - (4 -
ニトロフェニル) ピラジン (中間体 1 1 のステップ 1) (2 0 3 mg、0 . 8 5 mmol) を (R) - 1 - (2 , 4 -
ジメチルフェニル) エタノール (1 2 8 mg、0 . 8 5 mmol) と反応させることによって、標
題化合物を調製して、生成物 1 2 3 mg を得た ; ¹H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 . 6 0 (d , J = 6 . 3
Hz , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 6 . 3 5 - 6 . 4 2 (m , 1 H) , 6 . 9 1 - 6 . 9 6 (m , 2 H) , 7 . 2 3 (d , J = 7 .
8 Hz , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 2 9 - 8 . 3 6 (m , 5 H) ;
APCI - MS (m / z) 3 5 0 (M + H)⁺。

30

【0 3 7 0】

ステップ 2 : (R) - 4 - (3 - (1 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) エトキシ) ピラジ
ン - 2 - イル) アニリン

中間体 9 のステップ 4 において記載した手順のとおり、エタノール及び水の混合物 (1 2 mL、5 : 1) 中
で、鉄粉 (5 6 mg、1 . 0 0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1 8 0 mg、3 . 3 4 mmol) を使用して、ステップ 1 中間体 (1 1 7 mg、0 . 3 3
mmol) を還元することによって、標
題化合物を調製して、生成物 7 2 mg を得た ; ¹H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 . 5 8 (d , J = 6 . 3 Hz
, 3 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 5 . 5 2 (s , 2 H) , 6 . 3 3 - 6 . 3 7 (m , 1 H) , 6 . 6 3 (d , J = 8 . 1 Hz , 2 H
, 6 . 9 3 - 6 . 9 9 (m , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) 。

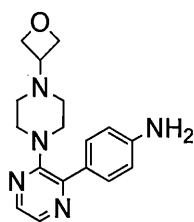
40

【0 3 7 1】

中間体 8 7

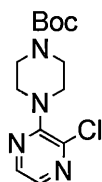
4 - (3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル)
アニリン

【化 2 4 4】



ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (3 - クロロピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート 10

【化 2 4 5】

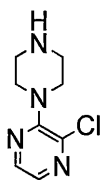


中間体 7 のステップ 1 において記載した手順のとおり、ジメチルアセトアミド (1 0 m L) 中で、2 , 3 - ジクロロピラジン (5 0 0 m g 、 3 . 3 5 m m o l) を tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (6 2 5 m g 、 3 . 3 5 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 8 8 2 m g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 4 8 (s , 9 H) , 3 . 3 9 - 3 . 4 5 (m , 4 H) , 3 . 5 7 - 3 . 6 0 (m , 4 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) 。

【 0 3 7 2 】

ステップ 2 : 2 - クロロ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) ピラジン

【化 2 4 6】



ジクロロメタン (1 0 m L) 中のステップ 1 中間体 (8 7 0 m g 、 2 . 9 2 m m o l) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 . 0 m L) を 0 で添加し、混合物を 6 時間にわたって、室温で攪拌した。5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液で、反応混合物を塩基性にし (p H 1 0) 、水性混合物をジクロロメタン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 0 0 m L) 及びブライン (5 0 m L) で洗浄した。溶媒を真空下で除去して、標題生成物 3 7 8 m g を得た ; A P C I - M S (m / z) 1 9 9 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 7 3 】

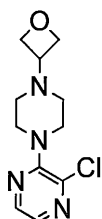
ステップ 3 : 2 - クロロ - 3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン

20

30

40

【化 2 4 7】



1, 2 - ジクロロエタン (1 0 m L) 中のステップ 2 中間体 (3 7 8 m g 、 1 . 9 0 m m o l) 、 3 - オキサノン (2 0 5 m g 、 2 . 8 5 m m o l) 及び触媒量の酢酸の混合物を 2 時間わたって、室温で撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8 0 6 m g 、 3 . 8 5 m m o l) を反応混合物に添加し、終夜、室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 3 0 m L) で、続いて、ブライン (5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 2 7 3 m g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃)

2 . 5 2 - 2 . 5 6 (m , 4 H) , 3 . 5 2 - 3 . 6 2 (m , 5 H) , 4 . 6 5 - 3 . 7 3 (m , 3 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 2 H) ; A P C I - M S (m / z) 2 5 5 (M + H) ⁺。

【 0 3 7 4 】

ステップ 4 : 4 - (3 - (4 - (オキサタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) アニリン

中間体 1 のステップ 1 において記載した手順のとおり、DMSO 及び水の混合物 (1 2 m L 、 3 : 1) 中で、80 で、炭酸カリウム (4 1 5 m g 、 3 . 0 0 m m o l) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (8 2 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を使用して、ステップ 3 中間体 (2 5 5 m g 、 1 . 0 0 m m o l) を 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (2 6 3 m g 、 1 . 2 0 m m o l) と反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 1 2 3 m g を得た ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 2 . 2 8 - 2 . 3 2 (m , 3 H) , 3 . 0 8 - 3 . 1 2 (m , 4 H) , 3 . 3 7 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 4 . 4 1 (t , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 4 . 5 2 (t , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 5 . 4 2 (b r s , 2 H) , 6 . 6 0 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 7 . 6 5 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) ; E S I - M S (m / z) 3 1 2 (M + H) ⁺。

【 実施例 】

【 0 3 7 5 】

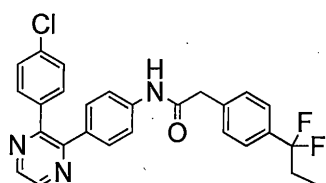
下記の方法に従って、実施例を調製した :

【 0 3 7 6 】

方法 A

N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド (実施例 1) の調製

【 化 2 4 8 】



D M F (5 . 0 m L) 中の中間体 1 (9 2 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 及び中間体 2 (7

10

20

30

40

50

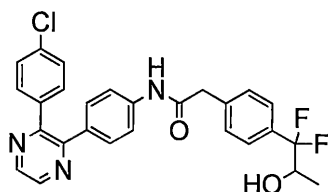
0 mg、0.32 mmol)の攪拌溶液に、0 で、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(160 μ L、0.97 mmol)を、続いて、プロピルホスホン酸無水物(EtOAc中50%、194 μ L、0.65 mmol)を添加した。混合物を終夜、室温で攪拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(75 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物53 mgを得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.15-2.26 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.29-7.45 (m, 10H), 7.56 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.66 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 10.32 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 477 ($M+H$)⁺。

【0377】

方法B

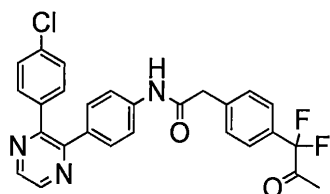
N-(4-(3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド(実施例2)の調製

【化249】



ステップ1: N-(4-(3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-オキソプロピル)フェニル)アセトアミド

【化250】



方法Aにおいて記載した手順のとおり、DMF(5.0 mL)中で、室温で、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(269 μ L、1.57 mmol)及びプロピルホスホン酸無水物(EtOAc中50%、624 μ L、1.05 mmol)を使用して、中間体1(133 mg、0.47 mmol)及び中間体3(120 mg、0.52 mmol)を反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物143 mgを得た; APCI-MS (m/z) 492 ($M+H$)⁺。

【0378】

ステップ2: N-(4-(3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド
メタノール(5.0 mL)中のステップ1中間体(134 mg、0.27 mmol)の攪拌溶液に、0 で、ホウ水素化ナトリウム(125 mg、0.32 mmol)を添加した。反応混合物を0 で、1時間にわたって攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液(20 mL)でクエンチし、水(20 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(70 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物64 mgを得た; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (d, $J=$

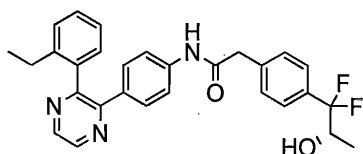
5.7 Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 5.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.39 - 7.45 (m, 7H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 10.34 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494 (M+H)⁺.

【0379】

方法 C

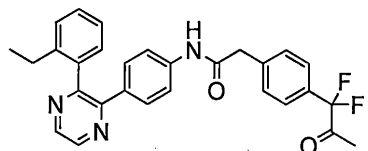
(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド(実施例52)の調製

【化251】



ステップ1: 2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-オキソプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド

【化252】

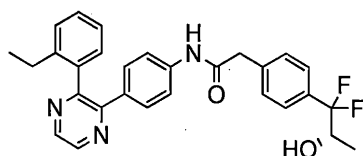


方法 A において記載した手順のとおり、DMF (6.0 mL) 中で、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (113 μL, 0.66 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (EtOAc 中 50%, 263 μL, 0.44 mmol) を使用して、中間体 39 (60 mg, 0.22 mmol) 及び中間体 3 (50 mg, 0.22 mmol) を反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 103 mg を得た; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.16 - 7.30 (m, 5H), 7.43 - 7.52 (m, 5H), 7.95 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

【0380】

ステップ2: (S)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド(粗製)

【化 2 5 3】

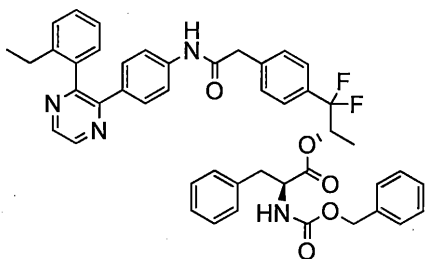


無水THF (10 mL)中の(R) - (+) - 2 - メチル - CBS - オキサボロリジン (トルエン中1M、0.41 mL) [参照：(i) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986 - 2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551 - 5553]の攪拌溶液に、ボラン硫化ジメチル複合体(86 μ L、0.91 mmol)を0 で添加し、混合物を20分間にわたって、同じ温度で攪拌した。THF (10 mL)中のステップ1中間体(400 mg、0.82 mmol)の溶液を10分間かけて、0 で、反応混合物に滴下添加した。得られた混合物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物をメタノール(10 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物371 mgを得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.34 (m, 6H), 7.36 - 7.49 (m, 6H), 8.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)；APCI - MS (m/z) 488 (M + H)⁺；キラルHPLC純度：84.85%。

【0381】

ステップ3：(S) - (S) - 1 - (4 - (2 - ((4 - (3 - (2 - エチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アミノ) - 2 - オキシエチル)フェニル) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - フェニルプロパノアート

【化 2 5 4】



ジクロロメタン(10 mL)中のステップ2生成物(300 mg、0.62 mmol)、N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン(239 mg、0.80 mmol)及びDIPEA(0.3 mL、1.84 mmol)の攪拌溶液に、BOP(354 mg、0.80 mmol)及びDMA P(38 mg、0.31 mmol)を0 で添加した。得られた混合物を室温に加温し、16時間にわたって攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)、水(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄

した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そうして得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 738 mg を得た；APCI-MS (m/z) 769 ($M+H$)⁺。

【0382】

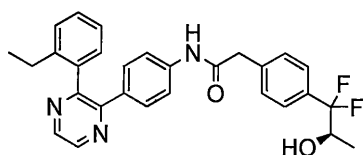
ステップ4：(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド

THF (3.0 mL)、メタノール (1.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の混合物中のステップ3中間体 (96 mg、0.13 mmol) の攪拌溶液に、水酸化リチウム一水和物 (16 mg、0.38 mmol) を添加し、混合物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×20 mL) 中で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 38 mg を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.02 - 4.05 (m, 1H), 5.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.34 (m, 6H), 7.39 - 7.49 (m, 6H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 488 ($M+H$)⁺；キラルHPLC純度：97.34%。

【0383】

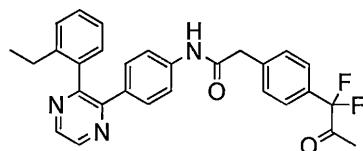
(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド (実施例53) の調製

【化255】



ステップ1：2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-オキソプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド

【化256】



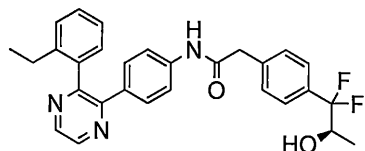
方法Aにおいて記載した手順のとおり、DMF (6.0 mL) 中で、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (113 μL、0.66 mmol) 及びプロピルホスホン酸無水物 (EtOAc中の50%、263 μL、0.44 mmol) を使用して、中間体39 (60 mg、0.22 mmol) 及び中間体3 (50 mg、0.22 mmol) を反応させることによって、標題化合物を調製して、生成物 103 mg を固体として得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.

7.0 (s, 2H), 7.16 - 7.30 (m, 5H), 7.43 - 7.52 (m, 5H), 7.95 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

【0384】

ステップ2: (R)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド(粗製)

【化257】



10

無水THF(10 mL)中の(S)-(+)-2-メチル-CBS-オキサボロリジン(トルエン中1 M、0.36 mL)[参照:(i)Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986-2012 (ii)Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551-5553]の攪拌溶液に、ボラン硫化ジメチル複合体(75 μ L、0.79 mmol)を0 で添加し、混合物を20分間にわたって同じ温度で攪拌した。THF(5.0 mL)中のステップ1中間体(350 mg、0.72 mmol)の溶液を10分かけて0 で、反応混合物に滴下添加した。得られた混合物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物をメタノール(10 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物338 mgを得た;¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.34 (m, 6H), 7.36 - 7.49 (m, 6H), 8.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 (M + H)⁺; キラルHPLC純度: 84.85%。

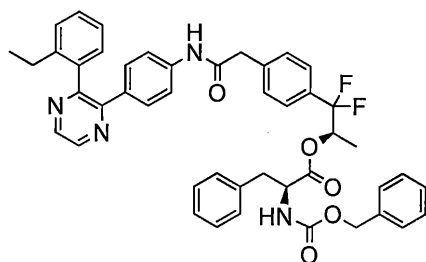
20

30

【0385】

ステップ3: (S)-(R)-1-(4-(2-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-オキシエチル)フェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパノアート

【化258】



40

ジクロロメタン(15 mL)中のステップ2生成物(150 mg、0.30 mmol)、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン(120 mg、0.40 mmol)

50

1) 及び DIPEA (0.16 mL、0.92 mmol) の攪拌溶液に、BOP (177 mg、0.40 mmol) 及び DMAP (19 mg、0.15 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を室温に加温し、16 時間にわたって攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そうして得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 108 mg を得た；APCI-MS (m/z) 769 (M+H)⁺。

【0386】

ステップ 4：(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド

THF (3.0 mL)、メタノール (1.0 mL) 及び水 (1.0 mL) の混合物中のステップ 3 中間体 (105 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物 (17 mg、0.40 mmol) を添加し、混合物を室温で 30 分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 20 mL) 中で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題生成物 48 mg を固体として得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

0.84 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.34 (m, 6H), 7.40 - 7.49 (m, 6H), 8.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)；APCI-MS (m/z) 488 (M+H)⁺；キラル HPLC 純度：95.86%。

【0387】

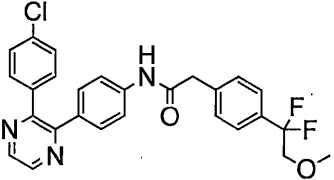
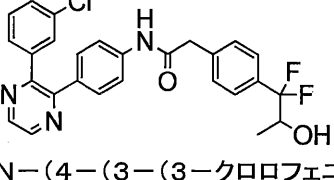
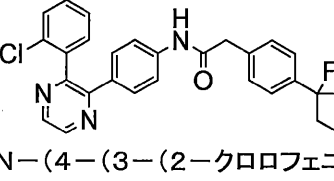
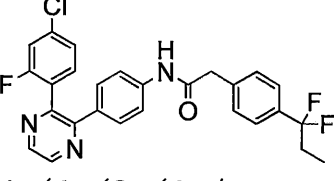
実施例 3 ~ 51 及び 54 ~ 99 の化学名、構造、中間体番号、調製方法及び分析データを下記の表 1 において示す。

10

20

【表 1】

表1:実施例3~51及び54~99の化学名、構造、中間体番号、調製方法及び分析データ

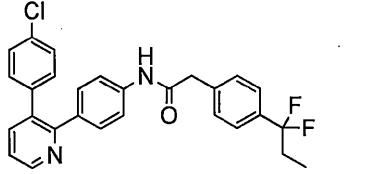
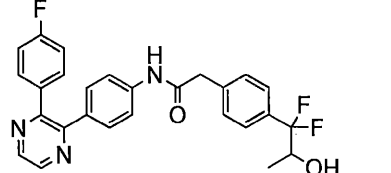
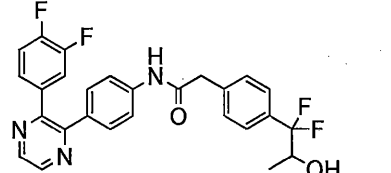
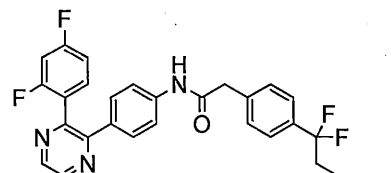
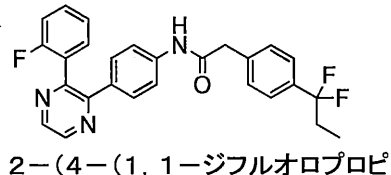
実施例番号	化学名及び構造	中間体／方法	分析データ
実施例 3	 <p>N-(4-(3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-メキシエチル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体1 及び中 間体10 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.35(s, 3H), 3.71(s, 2H), 3.88(t, $J=13.8\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.52(m, 7H), 7.56(d, $J=8.1\text{Hz}$, 3H), 8.67(d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 10.35(s, 1H); APCI-MS(m/z) 494(M+H) $^+$.
実施例 4	 <p>N-(4-(3-(3-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体4 方法B	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.07(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 3.70(s, 2H), 3.99-4.05(m, 1H), 5.49(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.43(m, 8H), 7.42-7.57(m, 4H), 8.68(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 10.33(s, 1H). APCI-MS(m/z) 494(M+H) $^+$.
実施例 5	 <p>N-(4-(3-(2-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体11 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.87(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.13-2.20(m, 2H), 3.66(s, 2H), 7.26(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.51(m, 10H), 8.67(s, 1H), 8.75(s, 1H), 10.27(s, 1H); ESI-MS(m/z) 479(M+H) $^+$.
実施例 6	 <p>N-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体12 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.89(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.15-2.22(m, 2H), 3.70(s, 2H), 7.30-7.45(m, 8H), 7.52-7.64(m, 3H), 8.71(s, 1H), 8.76(s, 1H), 10.33(s, 1H); APCI-MS(m/z) 497(M+H) $^+$.

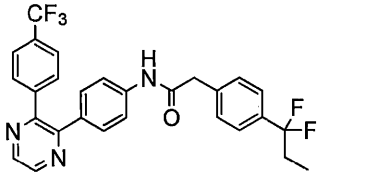
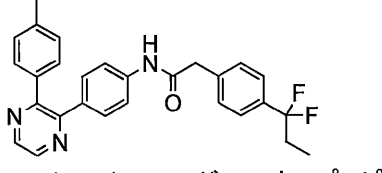
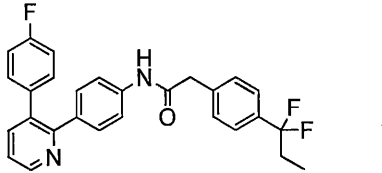
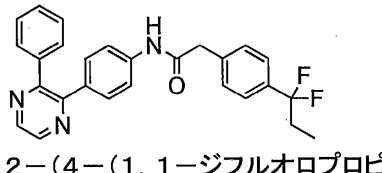
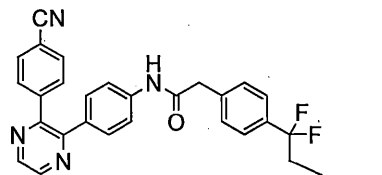
10

20

30

40

<p>実施例 7</p>	 <p>N-(4-(3-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体14 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 0.87(t, J=6.9Hz, 3H), 2.12-2.19(m, 2H), 3.67(s, 2H), 7.14-7.20(m, 4H), 7.33-7.45(m, 9H), 7.74-7.77(m, 1H), 8.63(br s, 1H), 10.25(s, 1H); APCI-MS(m/z)477(M+H)$^+$.</p>	10
<p>実施例 8</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体5 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 1.05(d, J=6.3Hz, 3H), 3.68(s, 2H), 3.99-4.04(m, 1H), 5.48(d, J=6.3Hz, 1H), 7.15(t, J=8.7Hz, 2H), 7.29-7.42(m, 7H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H), 8.64(d, J=3.3Hz, 2H), 10.31(s, 1H); APCI-MS(m/z)478(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 9</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体6 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 1.05(d, J=6.3Hz, 3H), 3.68(s, 2H), 3.99-4.05(m, 1H), 5.49(d, J=6.0Hz, 1H), 7.14-7.17(m, 2H), 7.32-7.42(m, 7H), 7.56(d, J=8.7Hz, 2H), 8.66(s, 1H), 8.69(s, 1H), 10.33(s, 1H); APCI-MS(m/z)496(M+H)$^+$.</p>	30
<p>実施例 10</p>	 <p>N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体13 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 0.87(t, J=7.5Hz, 3H), 2.09-2.20(m, 2H), 3.68(s, 2H), 7.13-7.22(m, 2H), 7.30(d, J=8.7Hz, 2H), 7.42(d, J=3.3Hz, 4H), 7.53(d, J=8.1Hz, 2H), 7.61-7.65(m, 1H), 8.69(s, 1H), 8.73(s, 1H), 10.31(s, 1H); ESI-MS(m/z)480(M+H)$^+$.</p>	40
<p>実施例 11</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体15 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 1.89(t, J=7.8Hz, 3H), 2.11-2.27(m, 2H), 3.69(s, 2H), 7.11(t, J=8.7Hz, 1H), 7.31(d, J=8.1Hz, 3H), 7.43-7.59(m, 8H), 8.71(s, 1H), 8.74(s, 1H), 1</p>	

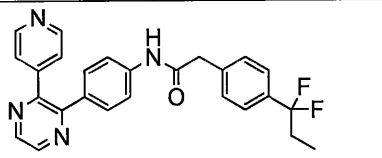
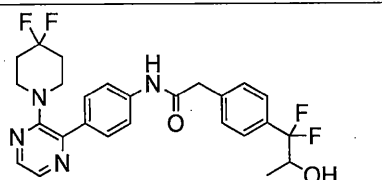
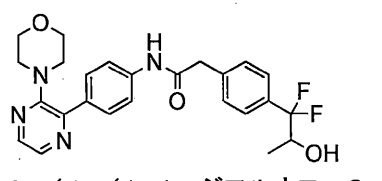
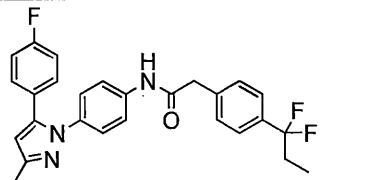
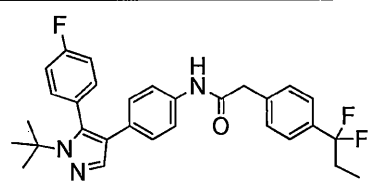
	<p>—フルオロフェニル)ピラジン—2—イル)フェニル)アセトアミド</p>		<p>0. 31 (s, 1H); ESI-MS(m/z)462 (M+H)⁺.</p>
<p>実施例 12</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン—2—イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体16 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1. 89(t, J=7. 2Hz, 3H)、2. 14— 2. 19(m, 2H)、3. 70(s, 2H)、7. 3 4(d, J=8. 4Hz, 2H)、7. 49(br s, 4H)、7. 54—7. 64(m, 4H)、7. 72 (d, J=8. 1Hz, 2H)、8. 73(d, J= 6. 0Hz, 2H)、10. 34(s, 1H); ESI— MS(m/z)512(M+H)⁺.</p>
<p>実施例 13</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(p—トリル)ピラジン—2—イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体17 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 90(t, J=7. 5Hz, 3H)、2. 16— 2. 23(m, 2H)、2. 29(s, 3H)、3. 7 0(s, 2H)、7. 13(d, J=7. 8Hz, 2 H)、7. 26—7. 35(m, 4H)、7. 45(d , J=3. 6Hz, 4H)、7. 54(d, J=8. 4Hz, 2H)、8. 63(s, 2H)、10. 32(s , 1H).</p>
<p>実施例 14</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(4—フルオロフェニル)ピラジン—2—イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体18 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ. 99 (t, J=7. 2Hz, 3H)、2. 10—2. 15 (m, 2H)、3. 74(s, 2H)、6. 99(t, J =9. 0Hz, 2H)、7. 09—7. 12(m, 2 H)、7. 27(d, J=8. 7Hz, 3H)、7. 3 8(d, J=9. 3Hz, 5H)、7. 47(d, J= 7. 8Hz, 2H)、7. 69(d, J=7. 8Hz, 1H)、8. 67(s, 1H); APCI—MS(m /z)461(M+H)⁺.</p>
<p>実施例 15</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-フェニルピラジン—2—イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体19 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 89(t, J=7. 2Hz, 3H)、2. 15— 2. 22(m, 2H)、3. 70(s, 2H)、7. 3 3—7. 57(m, 13H)、8. 67(s, 2H)、 10. 32(s, 1H); ESI—MS(m/z)44 4(M+H)⁺.</p>
<p>実施例 16</p>	 <p>N-(4-(3-(4—シアノフェニル)ピラジン—2—イル)フェニル)</p>	<p>中間体2 及び中 間体20 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H)、2. 16— 2. 23(m, 2H)、3. 71(s, 2H)、7. 3 3(d, J=8. 4Hz, 2H)、7. 45(s, 4 H)、7. 57(d, J=8. 1Hz, 4H)、7. 8 2(d, J=7. 8Hz, 2H)、8. 72(d, J= 6. 6Hz, 2H)、10. 35(s, 1H); ESI—</p>

10

20

30

40

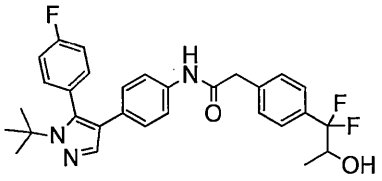
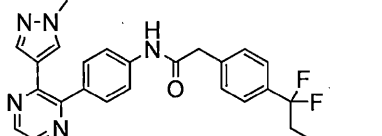
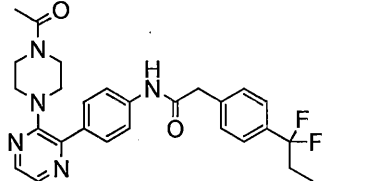
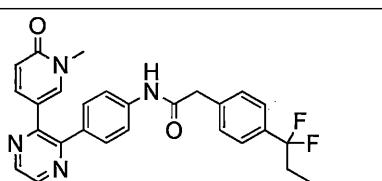
	<p>−2−(4−(1, 1−ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>		MS(m/z)469(M+H) ⁺ .
実施例 17	 <p>2−(4−(1, 1−ジフルオロプロピル)フェニル)−N−(4−(3−(ピリジン−4−イル)ピラジン−2−イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体21 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO−d ₆) δ 0. 89(t, J=5. 7Hz, 3H)、2. 18− 2. 22(m, 2H)、3. 36(br s, 2H)、 7. 32−7. 47(m, 8H)、7. 56(d, J =8. 1Hz, 2H)、8. 55(s, 2H)、8. 7 4(d, J=9. 6Hz, 2H)、10. 36(s, 1 H);ESI−MS(m/z)445(M+H) ⁺ .
実施例 18	 <p>2−(4−(1, 1−ジフルオロ−2 −ヒドロキシプロピル)フェニル)− N−(4−(3−(4, 4−ジフルオロ ピペリジン−1−イル)ピラジン−2 −イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体7 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO−d ₆) δ 1. 05(d, J=7. 5Hz, 3H)、1. 94− 2. 07(m, 4H)、3. 19(s, 4H)、3. 7 1(s, 2H)、4. 02(m, 1H)、5. 49(d, J=6Hz, 1H)、7. 43(s, 4H)、7. 70 (d, J=7. 8Hz, 2H)、7. 87(d, J= 7. 8Hz, 2H)、8. 12(s, 1H)、8. 18 (s, 1H)、10. 37(br s, 1H);ESI− MS(m/z)503(M+H) ⁺ .
実施例 19	 <p>2−(4−(1, 1−ジフルオロ−2 −ヒドロキシプロピル)フェニル)− N−(4−(3−モルホリノピラジン −2−イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体8 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO−d ₆) δ 1. 08(d, J=6. 9Hz, 3H)、3. 06(br s, 4H)、3. 61(br s, 4H)、3. 73(s , 2H)、4. 00−4. 07(m, 1H)、5. 5 1(d, J=5. 7Hz, 1H)、7. 44(s, 4 H)、7. 72(d, J=8. 7Hz, 2H)、7. 8 9(d, J=9. 0Hz, 2H)、8. 14(s, 1 H)、8. 18(s, 1H)、10. 38(s, 1H)A PCI−MS(m/z)469(M+H) ⁺ .
実施例 20	 <p>2−(4−(1, 1−ジフルオロプロピ ル)フェニル)−N−(4−(5−(4 −フルオロフェニル)−3−メチル −1H−ピラゾール−1−イル)フ ェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体22 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO−d ₆) δ 0. 90(t, J=7. 5Hz, 3H)、2. 25(s, 5H)、3. 70(s, 2H)、6. 42(s, 1H)、 7. 14−7. 22(m, 6H)、7. 45(s, 4 H)、7. 60(d, J=7. 2Hz, 1H)、10. 36(s, 1H);ESI−MS(m/z)464(M +H) ⁺ .
実施例 21		中間体2 及び中 間体9 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO−d ₆) δ 0. 88(t, J=7. 5Hz, 3H)、1. 38(s, 9H)、2. 14−2. 20(m, 2H)、3. 64 (s, 2H)、6. 94(d, J=8. 1Hz, 2H) , 7. 27−7. 44(m, 10H)、7. 70(s,

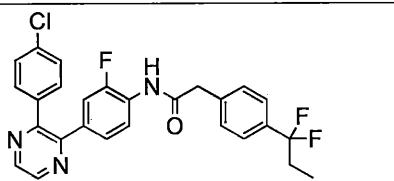
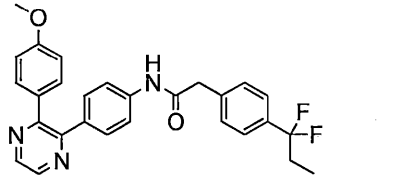
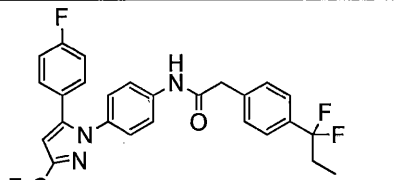
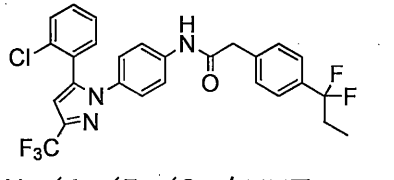
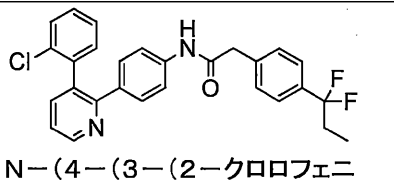
10

20

30

40

	N-(4-(1-(tert-ブチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド		¹ H)、10.11(s, 1H); ESI-MS(m/z)505(M+H) ⁺ .	
実施例 22	 <p>N-(4-(1-(tert-ブチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体9 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 1.05(d, J=7.5Hz, 3H), 1.38(s, 9H), 3.63(s, 2H), 4.01(m, 1H), 5.49(d, J=6.0Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 2H), 7.24-7.41(m, 10H), 7.70(s, 1H), 10.11(s, 1H); ESI-MS(m/z)522(M+H) ⁺ .	10
実施例 23	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体23 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90(t, J=5.7Hz, 3H), 2.18-2.23(m, 2H), 3.77(s, 5H), 7.11(s, 1H), 7.44-7.48(m, 6H), 7.68-7.75(m, 3H), 8.48(s, 1H), 8.55(s, 1H), 10.41(s, 1H); ESI-MS(m/z)448(M+H) ⁺ .	20
実施例 24	 <p>N-(4-(3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体24 方法A	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ. 99(t, J=7.5Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 2.15(q, J=9.3Hz, 2H), 3.10-3.19(m, 4H), 3.44(br s, 2H), 3.57(br s, 2H), 3.78(s, 2H), 7.26(s, 1H), 7.40-7.57(m, 6H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H), 8.07(s, 1H), 8.17(s, 1H); ESI-MS(m/z)494(M+H) ⁺ .	30
実施例 25	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピラジン</p>	中間体2 及び中 間体25 方法A	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ. 98(t, J=7.2Hz, 3H), 2.10-2.20(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.77(s, 2H), 6.36(d, J=9.3Hz, 1H), 7.15(d, J=9.3Hz, 1H), 7.26-7.53(m, 7H), 7.66(s, 1H), 7.80(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.53(s, 1H); APCI-MS(m/z)475(M+H) ⁺ .	40

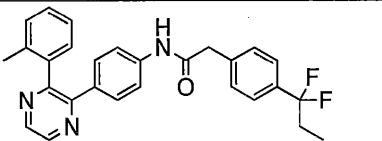
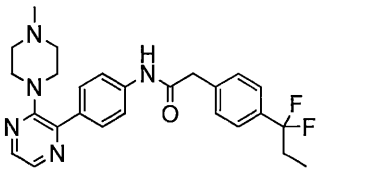
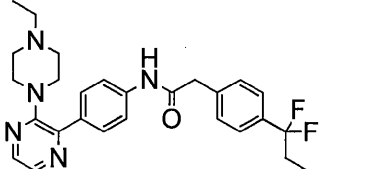
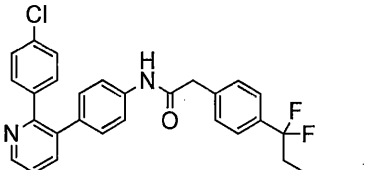
	<p>—2—イル)フェニル)アセトアミド</p>		
実施例 26	 <p>N-(4-(3-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体26 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ . 99 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.10–2.17 (m, 2H), 3.80(s, 2H), 7.20–7.40(m, 9H), 7.49(s, 2H), 8.29–8.31(m, 1H), 8.59(s, 2H); APCI-MS(m/z) 496($M+H$) $^+$.
実施例 27	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(4-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体27 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ . 90 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.15–2.23 (m, 2H), 3.70–3.76(m, 5H), 6.89(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.35(d, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 7.46(s, 4H), 7.56(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.61(s, 2H), 10.33(s, 1H); APCI-MS(m/z) 474($M+H$) $^+$.
実施例 28	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体28 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.17–2.22(m, 2H), 3.72(s, 2H), 7.18–7.31(m, 7H), 7.46(br s, 4H), 6.67(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 10.45(s, 1H).
実施例 29	 <p>N-(4-(5-(2-クロロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体29 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.10–2.20(m, 2H), 3.69(s, 2H), 7.14(s, 1H), 7.20(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42–7.60(m, 10H), 10.38(s, 1H).
実施例 30	 <p>N-(4-(3-(2-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体30 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ . 99 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.08–2.22 (m, 2H), 3.72(s, 2H), 7.12–7.38(m, 12H), 7.47(d, $J=8.4\text{Hz}$,

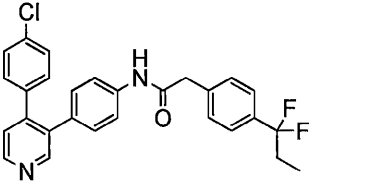
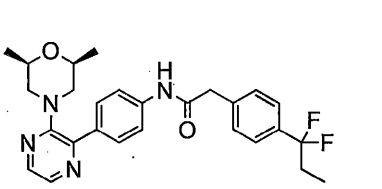
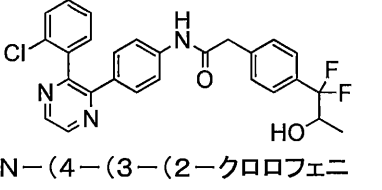
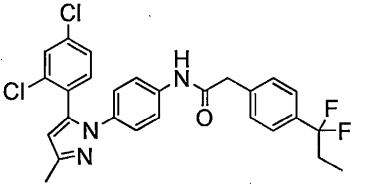
10

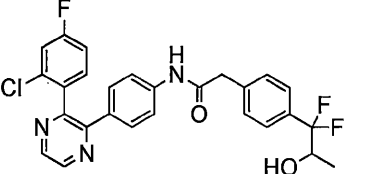
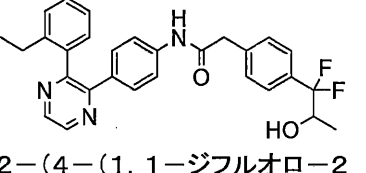
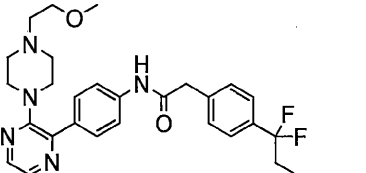
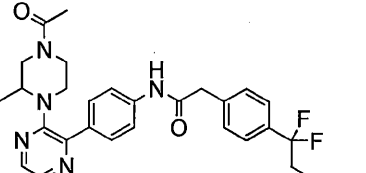
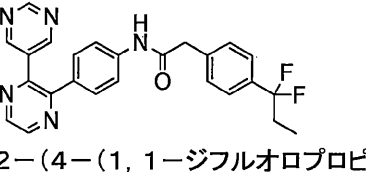
20

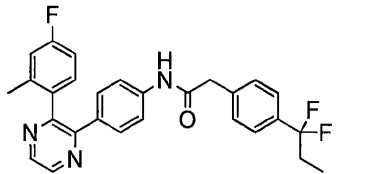
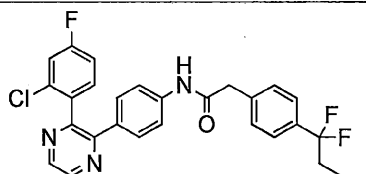
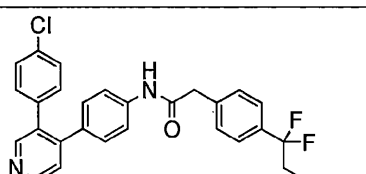
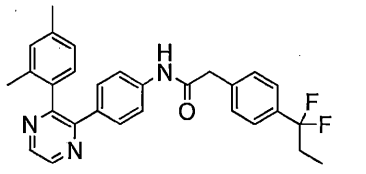
30

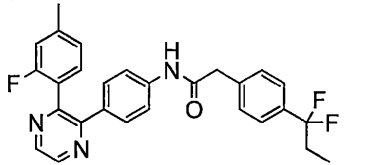
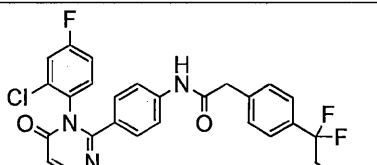
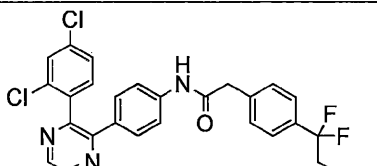
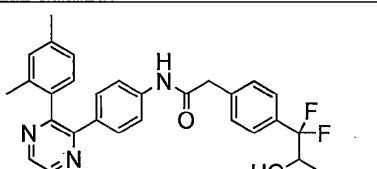
40

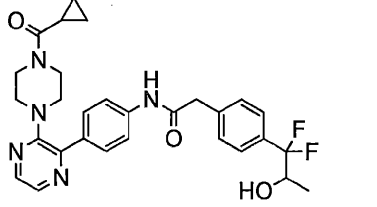
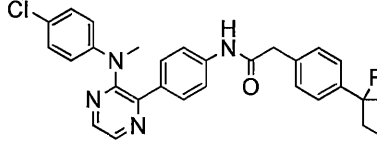
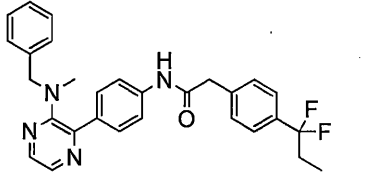
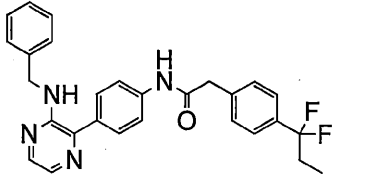
	ル)ピリジン-2-イル)フェニル) -2-(4-(1,1-ジフルオロプロ ロピル)フェニル)アセトアミド		2H)、7.66(d, J=7.5Hz, 1H)、8. 71(s, 1H);APCI-MS(m/z)477 (M+H) ⁺ .	
実施例 31	 2-(4-(1,1-ジフルオロプロ ピル)フェニル)-N-(4-(3-(ートリル)ピラジン-2-イル)フェ ニル)アセトアミド	中間体2 及び中 間体31 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.89(t, J=7.2Hz, 3H)、1.90(s, 3H)、2.15-2.24(m, 2H)、3.68 (s, 2H)、7.20-7.29(m, 6H)、7. 42-7.49(m, 6H)、8.67(s, 1H)、 8.72(s, 1H)、10.28(s, 1H);APC I-MS(m/z)458(M+H) ⁺ .	10
実施例 32	 2-(4-(1,1-ジフルオロプロ ピル)フェニル)-N-(4-(3-(4 -メチルピペラジン-1-イル)ピ ラジン-2-イル)フェニル)アセト アミド	中間体2 及び中 間体32 方法A	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ. 98 (t, J=7.2Hz, 3H)、2.06-2.22 (m, 2H)、2.50(s, 3H)、2.72(s, 4 H)、3.39(s, 4H)、3.79(s, 2H)、 7.42-7.48(m, 3H)、7.59(d, J =8.1Hz, 2H)、7.73(s, 1H)、7.8 2(d, J=8.7Hz, 2H)、8.05(d, J= 1.8Hz, 1H)、8.16(d, J=2.1Hz, 1H);APCI-MS(m/z)466(M+H) ⁺ .	20
実施例 33	 2-(4-(1,1-ジフルオロプロ ピル)フェニル)-N-(4-(3-(4 -エチルピペラジン-1-イル)ピ ラジン-2-イル)フェニル)アセト アミド	中間体2 及び中 間体33 方法A	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ. 98 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.23(t, J=6. 9Hz, 3H)、2.07-2.20(m, 2H)、 2.62-2.73(m, 6H)、3.40(s, 4 H)、3.79(s, 2H)、7.43-7.47(m , 3H)、7.58(d, J=8.4Hz, 2H)、 7.69(s, 1H)、7.83(d, J=8.4Hz , 2H)、8.05(s, 1H)、8.15(s, 1 H);APCI-MS(m/z)480(M+H) ⁺ .	30
実施例 34	 N-(4-(2-(4-クロロフェニ ル)ピリジン-3-イル)フェニル) -2-(4-(1,1-ジフルオロプロ ロピル)フェニル)アセトアミド	中間体2 及び中 間体34 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90(t, J=7.2Hz, 3H)、2.11- 2.27(m, 2H)、3.70(s, 2H)、7.1 1(d, J=8.4Hz, 2H)、7.29(d, J= 8.4Hz, 2H)、7.33(d, J=8.1Hz, 2H)、7.44-7.49(m, 5H)、7.55 (d, J=8.1Hz, 2H)、7.80(d, J= 7.8Hz, 1H)、8.64(d, J=4.2Hz, 1H)、10.28(s, 1H);APCI-MS(m /z)477(M+H) ⁺ .	40

<p>実施例 35</p>	 <p>N-(4-(4-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体35 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.90(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.17-2.23(m, 2H), 3.69(s, 2H), 7.09(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.46(m, 7H), 7.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.57(s, 1H), 8.61(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 10.27(s, 1H); APCI-MS(m/z) 477($M+H$)$^+$.</p>	10
<p>実施例 36</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体36 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ 0.99(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.08(d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 2.07-2.22(m, 2H), 2.45(t, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 3.42(d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.72(m, 2H), 3.78(s, 2H), 7.31(s, 1H), 7.41(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.57(m, 4H), 7.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.07(s, 1H), 8.11(s, 1H); APCI-MS(m/z) 481($M+H$)$^+$.</p>	20
<p>実施例 37</p>	 <p>N-(4-(3-(2-クロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体11 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.06(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 3.68(s, 2H), 4.01-4.05(m, 1H), 5.49(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.45(m, 8H), 7.49(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.69(s, 1H), 8.77(s, 1H), 10.29(s, 1H); ESI-MS(m/z) 494($M+H$)$^+$.</p>	30
<p>実施例 38</p>	 <p>N-(4-(5-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体37 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.89(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.15-2.22(m, 2H), 2.28(s, 3H), 3.68(s, 2H), 6.39(s, 1H), 7.08(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.53(m, 8H), 7.66(s, 1H), 10.30(s, 1H); ESI-MS(m/z) 514(M)$^+$.</p>	40

<p>実施例 39</p>	 <p>N-(4-(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体38 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1. 06(d, J=6. 6Hz, 3H)、3. 68(s、2H)、4. 00-4. 05(m, 1H)、5. 49(d, J=5. 1Hz, 1H)、7. 25-7. 54(m, 11H)、8. 69(s, 1H)、8. 77(s、1H)、10. 30(s, 1H).</p>	10
<p>実施例 40</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-エチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体39 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0. 85(t, J=6. 9Hz, 3H)、1. 06(d, J=6. 0Hz, 3H)、2. 27(q, J=6. 9 Hz, 2H)、3. 67(s, 2H)、4. 03-4. 07(m, 1H)、5. 49(br s, 1H)、7. 17-7. 49(m, 12H)、8. 66(s, 1H)、8. 72(s, 1H)、10. 27(s, 1H); APC I-MS(m/z)488(M+H)⁺.</p>	20
<p>実施例 41</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(4-(2-メトキエチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体40 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1. 00(t, J=7. 8Hz, 3H)、2. 08-2. 21(m, 3H)、2. 65-2. 71(m, 6H)、3. 33(s, 6H)、3. 60-3. 64(m, 2H)、3. 80(s, 2H)、7. 43(d, J=8. 4Hz, 3H)、7. 50(d, J=7. 8Hz, 2H)、7. 56(d, J=8. 4Hz, 2H)、7. 86(d, J=8. 4Hz, 2H)、8. 06(s, 1H)、8. 15(s, 1H); APCI-MS(m/z)510(M+H)⁺.</p>	30
<p>実施例 42</p>	 <p>N-(4-(3-(4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体41 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0. 90(t, J=7. 5Hz, 3H)、2. 19-2. 23(m, 2H)、2. 94-3. 10(m, 2H)、3. 20-3. 35(m, 9H)、3. 73(s、2H)、3. 74-3. 84(m, 2H)、7. 47(s, 4H)、7. 72(d, J=7. 8Hz, 2H)、7. 88(d, J=7. 8Hz, 2H)、8. 16(d, J=11. 1Hz, 2H)、10. 38(s、1H); APCI-MS(m/z)508(M+H)⁺.</p>	40
<p>実施例 43</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2,6-ジアピリジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体42 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 0. 99(t, J=7. 8Hz, 3H)、2. 07-2. 22(m, 2H)、3. 77(s, 2H)、7. 34-7. 41(m, 6H)、7. 49(d, J=7. 8Hz, 2H)、8. 66(d, J=4. 8Hz, 2H)、8. 8</p>	

	ル)フェニル)-N-(4-(3-(ピ リミジン-5-イル)ピラジン-2- イル)フェニル)アセトアミド		2(s, 2H)、9. 15(s, 1H);ESI-MS (m/z)446(M+H) ⁺ .	
実施例 44	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピ ル)フェニル)-N-(4-(3-(4 -フルオロ-2-メチルフェニル) ピラジン-2-イル)フェニル)アセ トアミド</p>	中間体2 及び中 間体43 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 89(t, J=7. 8Hz, 3H)、1. 91(s, 3H)、2. 16-2. 18(m, 2H)、3. 69 (s, 2H)、7. 03-7. 07(m, 2H)、7. 04-7. 29(m, 3H)、7. 42-7. 53 (m, 5H)、8. 67(s, 1H)、8. 72(s, 1 H)、10. 30(s, 1H);APCI-MS(m /z)476(M+H) ⁺ .	10
実施例 45	 <p>N-(4-(3-(2-クロロ-4-フ ルオロフェニル)ピラジン-2-イ ル)フェニル)-2-(4-(1,1- ジフルオロプロピル)フェニル)アセ トアミド</p>	中間体2 及び中 間体38 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 89(t, J=6. 9Hz, 3H)、2. 16- 2. 22(m, 2H)、3. 69(s, 2H)、7. 2 8(d, J=8. 4Hz, 2H)、7. 30-7. 6 0(m, 9H)、8. 69(s, 1H)、8. 77(s, 1H)、10. 31(s, 1H);APCI-MS(m /z)496(M+H) ⁺ .	20
実施例 46	 <p>N-(4-(3-(4-クロロフェニ ル)ピラジン-4-イル)フェニル) -2-(4-(1,1-ジフルオロプロ ピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体44 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 89(t, J=7. 2Hz, 3H)、2. 15- 2. 19(m, 2H)、3. 69(s, 2H)、7. 0 8-7. 18(m, 4H)、7. 36-7. 53 (m, 9H)、8. 54(s, 1H)、8. 60(s, 1 H)、10. 24(s, 1H);APCI-MS(m /z)477(M+H) ⁺ .	30
実施例 47	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピ ル)フェニル)-N-(4-(3-(2, 4-ジメチルフェニル)ピラジン-2 -イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体45 方法A	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) δ. 99 (t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 90(s, 3H)、 2. 07-2. 22(m, 2H)、2. 31(s, 3 H)、3. 73(s, 2H)、6. 94-7. 01(m 、2H)、7. 06-7. 12(m, 2H)、7. 3 4-7. 39(m, 5H)、7. 49(d, J=7. 8Hz, 2H)、8. 56(s, 1H)、8. 59(s, 1H);APCI-MS(m/z)472(M+H) ⁺ .	40

<p>実施例 48</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体46 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0. 90(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)、2. 17- 2. 25(m, 2H)、2. 33(s, 3H)、3. 6 9(s, 2H)、6. 91-6. 97(m, 1H)、 7. 12(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)、7. 32(d 、$J=8.4\text{Hz}$, 2H)、7. 43-7. 55(m 、7H)、8. 70(d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H)、1 0. 31(s, 1H); APCI-MS(m/z)47 6(M+H)$^+$.</p>	10
<p>実施例 49</p>	 <p>N-(4-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体47 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0. 88(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)、2. 15- 2. 39(m, 2H)、3. 67(s, 2H)、6. 5 6(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H)、7. 24-7. 3 0(m, 4H)、7. 40-7. 50(m, 6H)、 7. 70(s, 1H)、8. 11(d, $J=5.7\text{Hz}$ 、1H)、10. 33(s, 1H); APCI-MS (m/z)512(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 50</p>	 <p>N-(4-(3-(2,4-ジクロロフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体48 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0. 89(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)、2. 16- 2. 22(m, 2H)、3. 69(s, 2H)、7. 2 9(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)、7. 42-7. 5 5(m, 7H)、7. 63(s, 1H)、8. 70(s, 1H)、8. 79(s, 1H)、10. 32(s, 1 H); APCI-MS(m/z)512(M+H) $^+$.</p>	30
<p>実施例 51</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2,4-ジメチルフェニル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体45 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, CDCl_3) δ1. 23 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 3H)、1. 91(s, 3H) 、2. 31(s, 3H)、3. 72(s, 2H)、4. 1 3-4. 17(m, 1H)、6. 95(s, 1H)、 6. 99(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)、7. 10(d 、$J=7.8\text{Hz}$, 1H)、7. 19(s, 1H)、 7. 35-7. 40(m, 5H)、7. 50(d, J =8. 1Hz, 2H)、8. 59(d, $J=8.7\text{H}$ z, 2H); APCI-MS(m/z)488(M+ H)$^+$.</p>	40

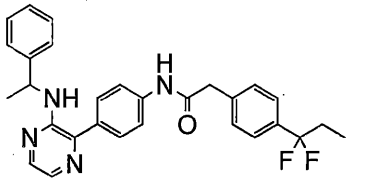
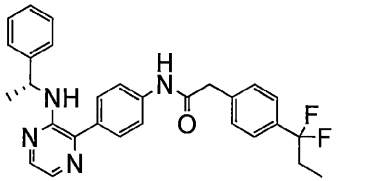
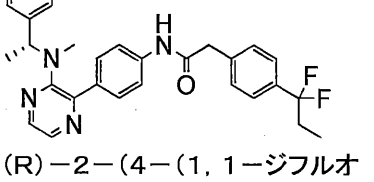
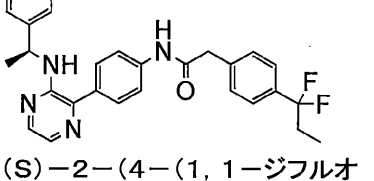
<p>実施例 54</p>	 <p>N-(4-(3-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジーン-1-イル)ピラジーン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体49 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.63-0.70(m, 4H), 1.07(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.91-1.95(m, 1H), 3.08-3.12(m, 4H), 3.49-3.53(m, 2H), 3.68-3.72(m, 2H), 3.73(s, 2H), 4.02-4.06(m, 1H), 5.47-5.51(m, 1H), 7.44(s, 4H), 7.73(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.90(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.14(s, 1H), 8.19(s, 1H), 10.38(s, 1H); ESI-MS(m/z) 536(M+H)$^+$.</p>
<p>実施例 55</p>	 <p>N-(4-(3-((4-クロロフェニル)(メチル)アミノ)ピラジーン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体50 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.88(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.15-2.21(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.68(s, 2H), 6.72-6.76(m, 2H), 7.06(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.55(m, 8H), 8.34-8.43(m, 2H), 10.24(s, 1H); APCI-MS(m/z) 507(M+H)$^+$.</p>
<p>実施例 56</p>	 <p>N-(4-(3-(ベンジル(メチル)アミノ)ピラジーン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体51 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.89(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.15-2.23(m, 2H), 2.57(s, 3H), 3.72(s, 2H), 4.42(s, 2H), 7.12(d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.31(m, 3H), 7.44-7.48(m, 4H), 7.70(s, 4H), 8.08(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 10.36(s, 1H); APCI-MS(m/z) 487(M+H)$^+$.</p>
<p>実施例 57</p>	 <p>N-(4-(3-(ベンジルアミノ)ピラジーン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体52 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.89(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.18-2.22(m, 2H), 3.74(s, 2H), 4.50(s, 2H), 6.90-6.95(m, 1H), 7.25-7.32(m, 5H), 7.44-7.48(m, 4H), 7.64(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.74(m, 3H), 7.89(s, 1H), 10.39(s, 1H); APCI-MS(m/z) 473(M+H)$^+$.</p>

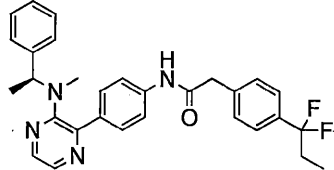
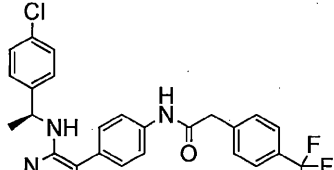
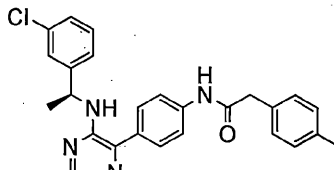
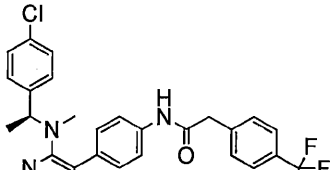
10

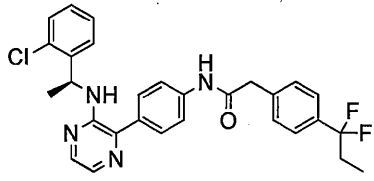
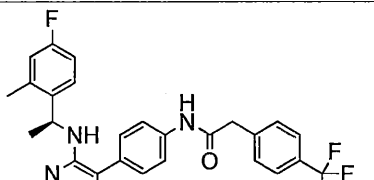
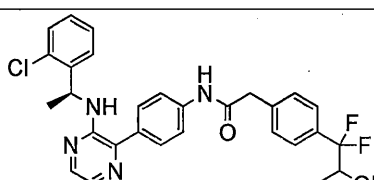
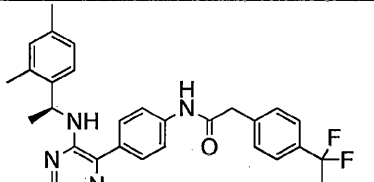
20

30

40

<p>実施例 58</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((1-フェニルエチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体53 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.90(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.43(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.18–2.23(m, 2H), 3.74(s, 2H), 5.14–5.18(m, 1H), 6.31–6.35(m, 1H), 7.17(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.25–7.37(m, 4H), 7.45–7.49(m, 4H), 7.65(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.70–7.75(m, 3H), 7.86(s, 1H), 10.40(s, 1H); APCI-MS(m/z) 487(M+H)$^+$.</p>	10
<p>実施例 59</p>	 <p>(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((1-フェニルエチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体54 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.90(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 1.43(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.18–2.25(m, 2H), 3.74(s, 2H), 5.14–5.18(m, 1H), 6.32–6.36(m, 1H), 7.17(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.27(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.35(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.45–7.49(m, 4H), 7.65(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.72–7.78(m, 3H), 7.86(s, 1H), 10.41(s, 1H); APCI-MS(m/z) 487(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 60</p>	 <p>(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(メチル(1-フェニルエチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体55 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.87(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.41(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 2.13–2.17(m, 2H), 2.31(s, 3H), 3.69(s, 2H), 5.25–5.29(m, 1H), 7.13(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.18–7.27(m, 3H), 7.41–7.45(m, 4H), 7.65(s, 4H), 8.05(s, 2H), 10.32(s, 1H); APCI-MS(m/z) 501(M+H)$^+$.</p>	30
<p>実施例 61</p>	 <p>(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((1-フェニルエチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体56 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0.90(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.43(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.16–2.25(m, 2H), 3.74(s, 2H), 5.14–5.18(m, 1H), 6.35(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.17(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.27(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.36(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.45–7.49(m, 4H), 7.65(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.72–7.79(m, 3H), 7.87(s, 1H), 10.</p>	40

			41 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 487 (M+H) ⁺ .	
実施例 62	 <p>(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(メチル(1-フェニルエチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体57 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.89(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(d, J=6.3Hz, 3H), 2.16-2.25(m, 2H), 2.33(s, 3H), 3.72(s, 2H), 5.29-5.35(m, 1H), 7.16(d, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.29(m, 3H), 7.44-7.48(m, 4H), 7.67(s, 4H), 8.08(s, 2H), 10.34(s, 1H); APCI-MS (m/z) 501 (M+H) ⁺ .	10
実施例 63	 <p>(S)-N-(4-(3-((1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体58 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90(t, J=7.5Hz, 3H), 1.42(d, J=6.3Hz, 3H), 2.17-2.31(m, 2H), 3.74(s, 2H), 5.13(t, J=6.3Hz, 1H), 6.48(d, J=7.5Hz, 1H), 7.32(d, J=7.8Hz, 2H), 7.39(d, J=7.8Hz, 2H), 7.45-7.49(m, 4H), 7.65(d, J=7.8Hz, 2H), 7.72-7.78(m, 3H), 7.85(s, 1H), 10.42(s, 1H); APCI-MS (m/z) 521 (M+H) ⁺ .	20
実施例 64	 <p>(S)-N-(4-(3-((1-(3-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体59 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.90(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(d, J=6.3Hz, 3H), 2.18-2.32(m, 2H), 3.75(s, 2H), 5.14(t, J=6.3Hz, 1H), 6.55(d, J=7.5Hz, 1H), 7.22(d, J=7.8Hz, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 7.42-7.50(m, 4H), 7.67(d, J=8.4Hz, 2H), 7.73-7.79(m, 3H), 7.86(s, 1H), 10.42(s, 1H); APCI-MS (m/z) 521 (M+H) ⁺ .	30
実施例 65	 <p>(S)-N-(4-(3-((1-(4-クロロフェニル)エチル)(メチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロ</p>	中間体2 及び中 間体60 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0.89(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(d, J=6.3Hz, 3H), 2.18-2.22(m, 2H), 2.32(s, 3H), 3.72(s, 2H), 5.26-5.31(m, 1H), 7.19(d, J=7.8Hz, 2H), 7.34(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44-7.48(m, 4H), 7.65-7.69(m, 4H), 8.08(d, J=5.1Hz, 2H), 10.35(s, 1H).	40

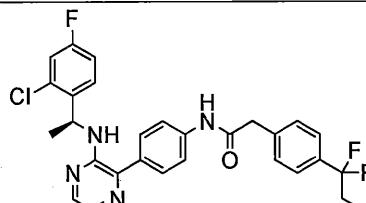
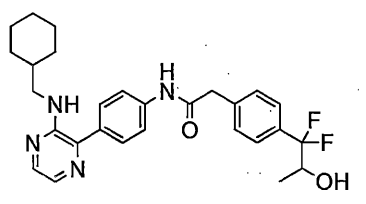
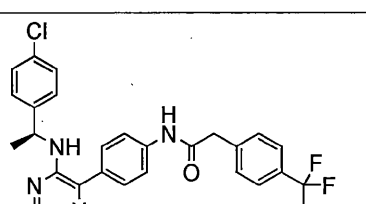
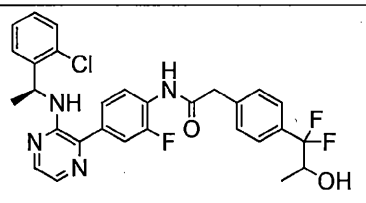
	ロピル)フェニル)アセトアミド		
実施例 66	 <p>(S)-N-(4-(3-((1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体61 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.90(t, J=7.2Hz, 3H), 1.41(d, J=6.9Hz, 3H), 2.13-2.23(m, 2H), 3.75(s, 2H), 5.39-5.43(m, 1H), 6.57(d, J=7.5Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.38(d, J=7.2Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 5H), 7.70-7.84(m, 6H), 10.42(s, 1H); APCI-MS(m/z) 520(M) ⁺ .
実施例 67	 <p>(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体62 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.90(t, J=7.2Hz, 3H), 1.36(d, J=6.3Hz, 3H), 2.18-2.25(m, 2H), 2.40(s, 3H), 3.74(s, 2H), 5.21-5.25(m, 1H), 6.44(d, J=6.3Hz, 1H), 6.92-7.01(m, 2H), 7.39-7.50(m, 5H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.74(d, J=8.4Hz, 3H), 7.86(s, 1H), 10.42(s, 1H).
実施例 68	 <p>N-(4-(3-(((S)-1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体61 方法B	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.07(d, J=6.9Hz, 3H), 1.41(d, J=6.9Hz, 3H), 3.74(s, 2H), 4.06(br s, 1H), 5.39-5.43(m, 1H), 6.57(d, J=6.9Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 3H), 7.36-7.46(m, 6H), 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.77(d, J=8.4Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 10.42(s, 1H); APCI-MS(m/z) 537(M+H) ⁺ .
実施例 69	 <p>(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体63 方法A	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.88(t, J=7.2Hz, 3H), 1.34(d, J=5.7Hz, 3H), 2.15-2.25(m, 5H), 2.32(s, 3H), 3.73(s, 2H), 5.21-5.25(m, 1H), 6.24(d, J=6.3Hz, 1H), 6.88-6.90(m, 2H), 7.21(d, J=7.8Hz, 1H), 7.45-7.47(m, 4H), 7.60(d, J=7.8Hz, 2H), 7.73(d, J=8.4Hz, 3H)

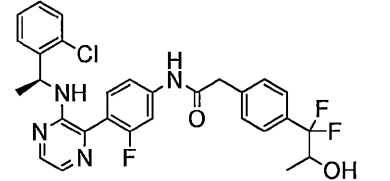
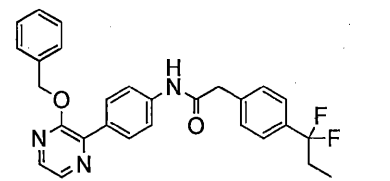
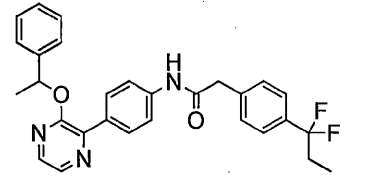
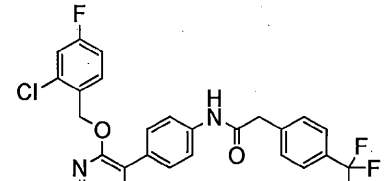
10

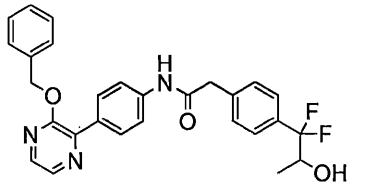
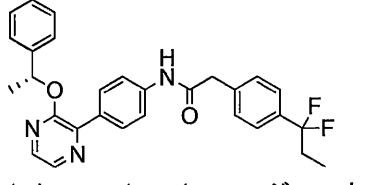
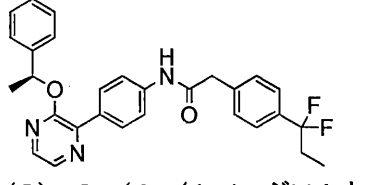
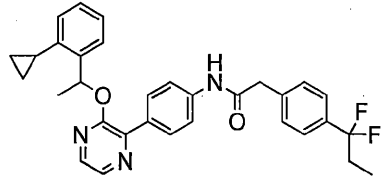
20

30

40

	イル)フェニル)アセトアミド		H)、7. 85(s, 1H)、10. 39(s, 1H); APCI-MS(m/z)513(M-H) ⁻ .	
実施例 70	 <p>(S)-N-(4-(3-((1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体64 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 40(d, J=6. 9Hz, 3H)、2. 18-2. 25(m, 2H)、3. 75(s, 2H)、5. 35-5. 39 (m, 1H)、6. 62-6. 65(m, 1H)、 7. 11-7. 15(m, 2H)、7. 35(d, J =8. 7Hz, 1H)、7. 45-7. 49(m, 5 H)、7. 67-7. 85(m, 5H)、10. 42 (s, 1H); APCI-MS(m/z)539(M +H) ⁺	10
実施例 71	 <p>N-(4-(3-((シクロヘキシルメチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体65 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 83-0. 88(m, 2H)、1. 07(d, J =6. 3Hz, 3H)、1. 11-1. 15(m, 2 H)、1. 62-1. 72(m, 5H)、2. 99- 3. 13(m, 2H)、3. 10-3. 15(m, 3 H)、3. 73(s, 2H)、4. 03(br s, 1 H)、5. 52(d, J=5. 7Hz, 1H)、6. 2 5(br s, 1H)、7. 42-7. 46(m, 3 H)、7. 57(d, J=8. 4Hz, 2H)、7. 6 9-7. 75(m, 3H)、7. 91(s, 1H)、 10. 39(s, 1H).	20
実施例 72	 <p>N-(4-(3-(((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体58 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 1. 07(d, J=6. 9Hz, 3H)、1. 42(d , J=6. 3Hz, 3H)、3. 74(s, 2H)、 4. 05(br s, 1H)、5. 11-5. 15(m , 1H)、5. 49-5. 53(m, 1H)、6. 4 9(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 32-7. 4 0(m, 7H)、7. 65(d, J=8. 4Hz, 2 H)、7. 72-7. 76(m, 3H)、7. 82- 7. 86(m, 2H)、10. 41(s, 1H).	30
実施例 73	 <p>N-(4-(3-(((S)-1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラ</p>	中間体3 及び中 間体66 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 1. 07(d, J=6. 3Hz, 3H)、1. 42(d , J=6. 6Hz, 3H)、3. 85(s, 2H)、 4. 05(br s, 1H)、5. 39-5. 46(m , 1H)、5. 52(d, J=6. 0Hz, 1H)、 6. 83(d, J=6. 9Hz, 1H)、7. 18- 7. 25(m, 2H)、7. 38(d, J=7. 8Hz	40

	<p>ジーン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-2-(4-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>		<p>, 1H), 7. 45(s, 4H), 7. 56-7. 65(m, 2H), 7. 79(s, 1H), 7. 87(s, 1H), 8. 12(t, J=7. 8Hz, 2H), 10. 19(s, 1H); ESI-MS(m/z) 555(M+H)⁺.</p>	
実施例 74	 <p>N-(4-(3-(((S)-1-(2-クロロフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-2-(4-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体67 方法B</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1. 07(d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 37(d, J=6. 6Hz, 3H), 3. 76(s, 2H), 4. 05(br s, 1H), 5. 40-5. 45(m, 1H), 5. 52(d, J=6. 0Hz, 1H), 6. 62(d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 18-7. 25(m, 3H), 7. 37(d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 45(s, 6H), 7. 73-7. 78(m, 2H), 7. 90(s, 1H), 10. 61(s, 1H); ESI-MS(m/z) 555(M+H)⁺.</p>	10
実施例 75	 <p>N-(4-(3-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1, 1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体68 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 89(t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 18-2. 25(m, 2H), 3. 73(s, 2H), 5. 48(s, 2H), 6. 01(br s, 1H), 7. 35-7. 47(m, 8H), 7. 69(d, J=8. 4Hz, 2H), 8. 03(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 17(s, 1H), 8. 31(s, 1H), 10. 40(s, 1H); APCI-MS(m/z) 474(M+H)⁺.</p>	20
実施例 76	 <p>2-(4-(1, 1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(1-フェニルエトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体69 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 63(d, J=6. 3Hz, 3H), 2. 16-2. 25(m, 2H), 3. 75(s, 2H), 6. 21-6. 26(m, 1H), 7. 30-7. 35(m, 3H), 7. 40-7. 50(m, 6H), 7. 73(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 06-8. 12(m, 3H), 8. 25(s, 1H), 10. 43(s, 1H); APCI-MS(m/z) 488(M+H)⁺.</p>	30
実施例 77	 <p>N-(4-(3-((2-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1, 1-ジフルオロプロピル)フ</p>	<p>中間体2 及び中 間体70 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 89(t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 16-2. 21(m, 2H), 3. 73(s, 2H), 5. 51(s, 2H), 7. 24-7. 27(m, 1H), 7. 44-7. 48(m, 4H), 7. 55(d, J=8. 7Hz, 1H), 7. 65-7. 70(m, 3H), 8. 00(d, J=9. 0Hz, 2H), 8. 19(s, 1H), 8. 34(s, 1H), 10. 39(s, 1H); APCI-MS(m/z) 526(M+</p>	40

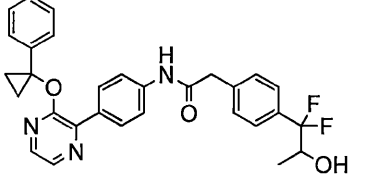
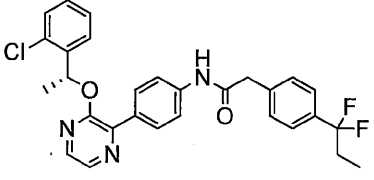
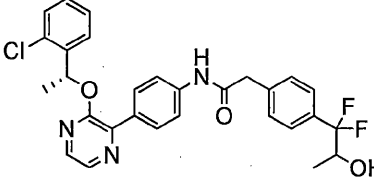
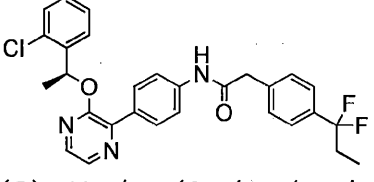
	エニル)アセトアミド		H) ⁺ .
実施例 78	 <p>N-(4-(3-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	中間体3 及び中 間体68 方法B	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 1. 06(d, J=6. 9Hz, 3H)、3. 72(s , 2H)、4. 03(br s, 1H)、5. 46- 5. 60(m, 3H)、7. 37-7. 50(m, 9 H)、7. 70(d, J=7. 2Hz, 2H)、8. 0 3(d, J=8. 4Hz, 2H)、8. 17(s, 1 H)、8. 32(s, 1H)、10. 39(s, 1H); APCI-MS(m/z)490(M+H) ⁺ .
実施例 79	 <p>(R)-2-(4-(1,1-ジフルオ ロプロピル)フェニル)-N-(4- (3-(1-フェニルエトキシ)ピラジ ン-2-イル)フェニル)アセトアミ ド</p>	中間体2 及び中 間体71 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 63(d, J=6. 3Hz, 3H)、2. 12-2. 26(m, 2H)、3. 75(s, 2H)、6. 24-6. 28 (m, 1H)、7. 24-7. 49(m, 9H)、 7. 73(d, J=8. 4Hz, 2H)、8. 05- 8. 09(m, 3H)、8. 25(s, 1H)、10. 44(s, 1H); APCI-MS(m/z)488 (M+H) ⁺ .
実施例 80	 <p>(S)-2-(4-(1,1-ジフルオ ロプロピル)フェニル)-N-(4- (3-(1-フェニルエトキシ)ピラジ ン-2-イル)フェニル)アセトアミ ド</p>	中間体2 及び中 間体72 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 64(d, J=6. 3Hz, 3H)、2. 16-2. 25(m, 2H)、3. 75(s, 2H)、6. 25-6. 29 (m, 1H)、7. 27-7. 35(m, 4H)、 7. 39-7. 48(m, 5H)、7. 73(d, J =8. 7Hz, 2H)、8. 05-8. 09(m, 3 H)、8. 24(s, 1H)、10. 43(s, 1H); APCI-MS(m/z)488(M+H) ⁺ .
実施例 81	 <p>N-(4-(3-(1-(2-シクロ プロピルフェニル)エトキシ)ピラジ ン-2-イル)フェニル)-2-(4- (1,1-ジフルオロプロピル)フェ ニル)アセトアミド</p>	中間体2 及び中 間体73 方法A	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆) δ 0. 88-0. 93(m, 5H)、1. 20-1. 2 5(m, 1H)、1. 66(d, J=6. 6Hz, 3 H)、2. 14-2. 18(m, 4H)、3. 75(s , 2H)、6. 73-6. 77(m, 1H)、7. 0 1-7. 05(m, 1H)、7. 12-7. 16 (m, 2H)、7. 32-7. 36(m, 2H)、 7. 45-7. 49(m, 3H)、7. 75(d, J =8. 7Hz, 2H)、8. 08-8. 14(m, 3 H)、8. 22(s, 1H)、10. 42(s, 1H); APCI-MS(m/z)528(M+H) ⁺ .

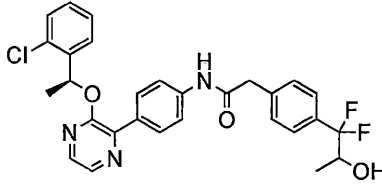
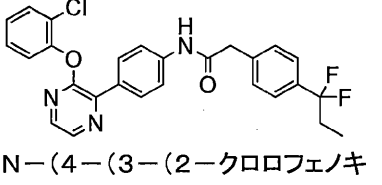
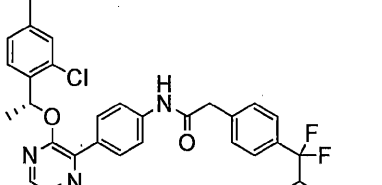
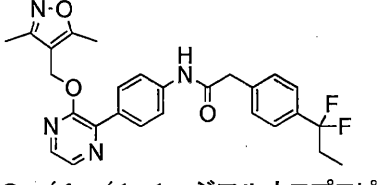
10

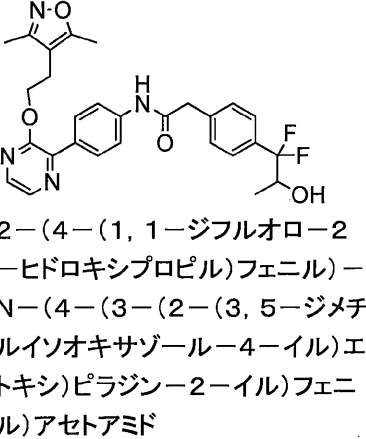
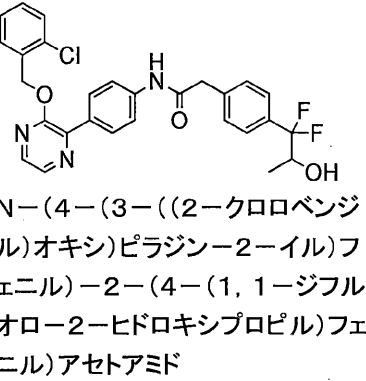
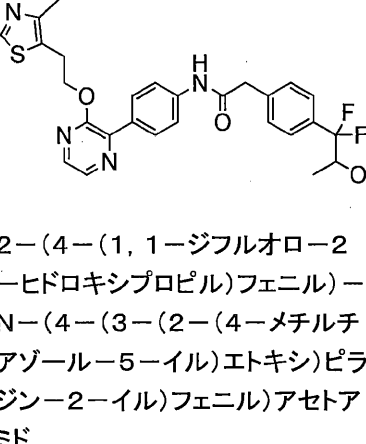
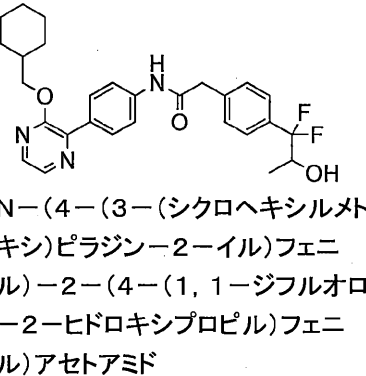
20

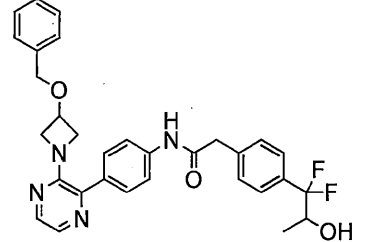
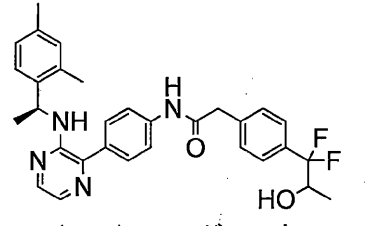
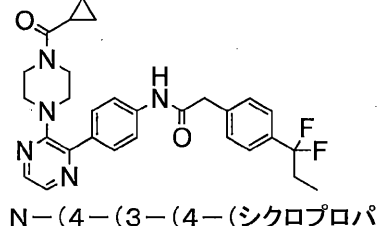
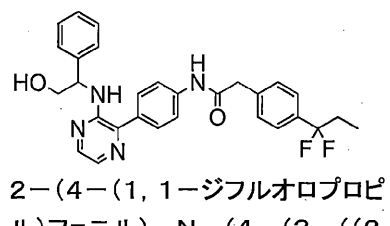
30

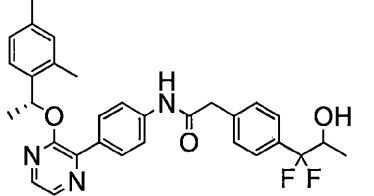
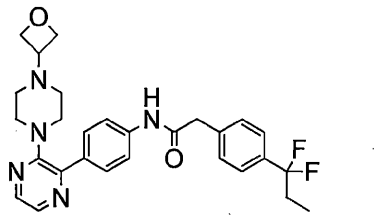
40

<p>実施例 82</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)ーN-(4-(3-(1-フェニルシクロプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体74 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1. 07(d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 39-1. 46(m, 4H), 3. 74(s, 2H), 4. 03(br s, 1H), 5. 51-5. 55(m, 1H), 7. 17(d, J=6. 9Hz, 2H), 7. 25(d, J=6. 9Hz, 2H), 7. 45(s, 5H), 7. 75(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 03-8. 08(m, 3H), 8. 26(s, 1H), 10. 44(s, 1H); APCI-MS(m/z)516(M+H)$^+$.</p>	10
<p>実施例 83</p>	 <p>(R)-N-(4-(3-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体75 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 64(d, J=6. 9Hz, 3H), 2. 18-2. 23(m, 2H), 3. 75(s, 2H), 6. 47-6. 51(m, 1H), 7. 29-7. 32(m, 3H), 7. 45-7. 49(m, 5H), 7. 74(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 06-8. 12(m, 3H), 8. 26(s, 1H), 10. 44(s, 1H); APCI-MS(m/z)522(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 84</p>	 <p>N-(4-(3-((R)-1-(2-クロロフェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体75 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1. 07(d, J=6. 9Hz, 3H), 1. 64(d, J=6. 3Hz, 3H), 3. 75(s, 2H), 4. 04(br s, 1H), 5. 52(d, J=5. 7Hz, 1H), 6. 47-6. 51(m, 1H), 7. 29-7. 32(m, 3H), 7. 45(s, 5H), 7. 75(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 06-8. 12(m, 3H), 8. 26(s, 1H), 10. 44(s, 1H); APCI-MS(m/z)538(M+H)$^+$.</p>	30
<p>実施例 85</p>	 <p>(S)-N-(4-(3-(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体76 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 64(d, J=6. 3Hz, 3H), 2. 12-2. 27(m, 2H), 3. 75(s, 2H), 6. 46-6. 52(m, 1H), 7. 27-7. 32(m, 3H), 7. 42-7. 45(m, 5H), 7. 74(d, J=5. 7Hz, 2H), 8. 07-8. 12(m, 3H), 8. 26(s, 1H), 10. 45(s, 1H); APCI-MS(m/z)520(M-H)$^-$.</p>	40

<p>実施例 86</p>	 <p>N-(4-(3-((S)-1-(2-(4-クロロフェニル)エトキシ)ピラジニン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体76 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1. 07(d, J=6. 3Hz, 3H), 1. 64(d, J=6. 9Hz, 3H), 3. 75(s, 2H), 4. 05(br s, 1H), 5. 52(d, J=6. 3 Hz, 1H), 6. 47-6. 51(m, 1H), 7. 29-7. 32(m, 3H), 7. 45(s, 5 H), 7. 75(d, J=9. 0Hz, 2H), 8. 07-8. 12(m, 3H), 8. 27(s, 1H), 10. 45(s, 1H); APCI-MS(m/z)538(M+H)$^+$.</p>	10
<p>実施例 87</p>	 <p>N-(4-(3-(2-クロロフェノキシ)ピラジニン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体77 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1. 89(t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 16-2. 21(m, 2H), 3. 75(s, 2H), 7. 28-7. 35(m, 2H), 7. 43-7. 47(m, 5H), 7. 62(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 06-8. 16(m, 3H), 8. 46(s, 1H), 10. 47(s, 1H); ESI-MS(m/z)494(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 88</p>	 <p>N-(4-(3-((R)-1-(2-(4-クロロ-4-メチルフェニル)エトキシ)ピラジニン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体78 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 1. 07(d, J=6. 6Hz, 3H), 1. 62(d, J=6. 3Hz, 3H), 2. 25(s, 3H), 3. 74(s, 2H), 4. 04(br s, 1H), 5. 52(d, J=5. 7Hz, 1H), 6. 43-6. 47(m, 1H), 7. 10(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 27-7. 34(m, 2H), 7. 45(s, 4H), 7. 74(d, J=9. 0Hz, 2 H), 8. 05-8. 11(m, 3H), 8. 24(s, 1H), 10. 44(s, 1H); APCI-MS(m/z)553(M+H)$^+$.</p>	30
<p>実施例 89</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ピラジニン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体79 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 0. 89(t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 11-2. 19(m, 2H), 2. 21(s, 3H), 2. 43(s, 3H), 3. 73(s, 2H), 5. 29(s, 2H), 7. 43-7. 48(m, 4H), 7. 68(d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 95(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 19(s, 1H), 8. 31(s, 1H), 10. 40(s, 1H); ESI-MS(m/z)493(M+H)$^+$.</p>	40

<p>実施例 90</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体80 方法B</p>	<p>^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 1. 07(d, J=5. 7Hz, 3H), 2. 12(s, 3H), 2. 21(s, 3H), 2. 84(t, J=6. 3Hz, 2H), 3. 74(s, 2H), 4. 04(br s, 1H), 4. 48(d, J=6. 3Hz, 2H), 5. 51(d, J=6. 0Hz, 1H), 7. 44(s, 4H), 7. 69(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 89(d, J=8. 1Hz, 2H), 8. 14(s, 1H), 8. 27(s, 1H), 10. 41(s, 1H); ESI-MS(m/z)523(M+H)$^+$.</p>	10
<p>実施例 91</p>	 <p>N-(4-(3-((2-クロロベンジル)オキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体81 方法B</p>	<p>^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 1. 04(d, J=6. 3Hz, 3H), 3. 70(s, 2H), 4. 00(br s, 1H), 5. 53(s, 2H), 7. 36-7. 42(m, 6H), 7. 50-7. 54(m, 2H), 7. 66(d, J=8. 1Hz, 2H), 8. 00(d, J=8. 4Hz, 2H), 8. 17(s, 1H), 8. 31(s, 1H), 10. 38(s, 1H); APCI-MS(m/z)524(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 92</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体82 方法B</p>	<p>^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 1. 07(d, J=6. 0Hz, 3H), 2. 30(s, 3H), 3. 32(s, 2H), 3. 74(s, 2H), 4. 05(br s, 1H), 4. 57(br s, 2H), 5. 52(d, J=6. 0Hz, 1H), 7. 44(s, 4H), 7. 67(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 90(d, J=8. 4Hz, 2H), 8. 14(s, 1H), 8. 28(s, 1H), 8. 84(s, 1H), 10. 41(s, 1H); ESI-MS(m/z)525(M+H)$^+$.</p>	30
<p>実施例 93</p>	 <p>N-(4-(3-(シクロヘキシルメトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体83 方法B</p>	<p>^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 1. 07(d, J=6. 6Hz, 3H), 1. 18-1. 45(m, 6H), 1. 72-1. 82(m, 5H), 3. 73(s, 2H), 4. 06(br s, 1H), 4. 19(d, J=6. 0Hz, 2H), 5. 49(d, J=6. 0Hz, 1H), 7. 44(s, 4H), 7. 71(d, J=9. 0Hz, 2H), 8. 02(d, J=8. 7Hz, 2H), 8. 12(m, 1H), 8. 26(s, 1H), 10. 39(s, 1H); ESI-MS(m/z)496(M+H)$^+$.</p>	40

<p>実施例 94</p>	 <p>N-(4-(3-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体84 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 1. 07(d, J=5. 7Hz, 3H), 3. 50-3. 55(m, 2H), 3. 73(s, 2H), 3. 84-3. 88(m, 2H), 4. 05(br s, 1 H), 4. 30-4. 35(m, 1H), 4. 36(s, 2H), 5. 47-5. 51(m, 1H), 7. 26-7. 30(m, 5H), 7. 45(s, 4H), 7. 53(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 69(d, J=8. 4Hz, 2H), 8. 02(s, 1H), 8. 07(s, 1H), 10. 37(s, 1H); ESI-MS(m/z)543(M-H)$^-$.</p>	10
<p>実施例 95</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(((S)-1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体63 方法B</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 1. 07(d, J=6. 6Hz, 3H), 1. 36(d, J=6. 9Hz, 3H), 2. 19(s, 3H), 2. 19(s, 3H), 3. 74(s, 2H), 4. 08(br s, 1H), 5. 23-5. 27(m, 1H), 5. 48-5. 52(m, 1H), 6. 20-6. 24(m, 1H), 6. 89-6. 93(m, 2H), 7. 21-7. 26(m, 2H), 7. 45(s, 4 H), 7. 62(d, J=9. 0Hz, 2H), 7. 74(d, J=7. 2Hz, 2H), 7. 87(s, 1 H), 10. 39(s, 1H); APCI-MS(m/z)531(M+H)$^+$.</p>	20
<p>実施例 96</p>	 <p>N-(4-(3-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体49 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 0. 66-0. 76(m, 4H), 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 91-1. 95(m, 1 H), 2. 19-2. 46(m, 2H), 3. 08-3. 12(m, 4H), 3. 48-3. 52(m, 2 H), 3. 65-3. 72(m, 2H), 3. 74(s, 2H), 7. 47(s, 4H), 7. 73(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 90(d, J=9. 0Hz, 2H), 8. 15(s, 1H), 8. 20(s, 1H), 10. 39(s, 1H).</p>	30
<p>実施例 97</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体85 方法A</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(300MHz, DMSO-d_6) δ 0. 90(t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 14-2. 25(m, 2H), 3. 34-3. 38(m, 1 H), 3. 56-3. 61(m, 1H), 3. 74(s, 2H), 4. 83(br s, 1H), 5. 52(br s, 1H), 6. 02(d, J=4. 8Hz, 1H), 7. 25-7. 35(m, 6H), 7. 47(s, 3 H), 7. 53(d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 71(d, J=8. 7Hz, 2H), 7. 81(s, 1 H), 7. 96(s, 1H), 10. 39(s, 1H).</p>	40

<p>実施例 98</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-(4-(3-((R)-1-(2,4-ジメチルフェニル)エトキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体3 及び中 間体86 方法B</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1. 07(d, J=6. 3Hz, 3H)、1. 59(d, J=6. 3Hz, 3H)、2. 20(s, 3H)、2. 34(s, 3H)、3. 56(s, 1H)、3. 74(s, 2H)、4. 04(br s, 1H)、5. 50(d, J=6. 3Hz, 1H)、6. 35(d, J=6. 9Hz, 1H)、6. 91-6. 98(m, 2H)、7. 23(d, J=7. 8Hz, 1H)、7. 45(s, 4H)、7. 73(d, J=8. 1Hz, 2H)、8. 08(d, J=8. 1Hz, 2H)、8. 22(s, 1H)、10. 41(s, 1H).</p>
<p>実施例 99</p>	 <p>2-(4-(1,1-ジフルオロプロピル)フェニル)-N-(4-(3-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド</p>	<p>中間体2 及び中 間体87 方法A</p>	<p>¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 0. 90(t, J=7. 5Hz, 3H)、2. 18-2. 28(m, 6H)、3. 08-3. 12(m, 4H)、3. 34-3. 44(m, 1H)、3. 73(s, 2H)、4. 39(t, J=6. 3Hz, 2H)、4. 50(t, J=6. 3Hz, 2H)、7. 46-7. 50(m, 4H)、7. 70(d, J=8. 7Hz, 2H)、7. 85(d, J=8. 1Hz, 2H)、8. 12(s, 1H)、8. 16(s, 1H)、10. 37(s, 1H); APCI-MS(m/z) 508(M+H)⁺.</p>

10

20

【0388】

薬理活性

バイオアッセイ

JBC 2011, 286, 26:22707-10; 及び Drug Metabolism and Disposition 2009, 37, 10:2069-78において記載されているとおりに、TR-FRETアッセイ(LanthaScreen(商標)、Invitrogen of Carlsbad, CAから入手可能)を使用して、本明細書に記載の化合物をRORガンマモジュレータ活性についてスクリーニングした。

30

【0389】

RORガンマのためのTR-FRETアッセイ:

このアッセイは、RORガンマへのアゴニストの結合が、リガンド結合性ドメイン内のヘリックス12の周囲で配座変化を引き起こして、共活性化因子ペプチドについて、より高い親和性をもたらすという原理に基づく。RORガンマは構造的に活性であるので、このアッセイにおいて使用されるフルオレセイン-D22共活性化因子ペプチドは、リガンドの非存在下で動員される。共活性化因子ペプチドの結合は、TR-FRETシグナルの増大をもたらす一方で、アンタゴニストの結合は、共活性化因子ペプチドの動員を低下させて、化合物を含まない対照と比較してTR-FRETシグナルの低下をもたらす。このアッセイを、2ステップ手順、すなわち、化合物を用いるプレインキュベーションステップ、続く、抗GST標識テルビウム(Tb)及びアクセプターとしてのフルオレセイン標識フルオロフォアを添加しての検出ステップを使用して行った。

40

【0390】

試験化合物または基準化合物、例えば、T0901317(Calbiochem)をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させて、10.0mMストック溶液を調製し、

50

所望の濃度に希釈した。反応物中のDMSOの最終濃度は4% (v/v)であった。アッセイ混合物を、所望の濃度の化合物を含むか、または含まない、25 mM HEPES (pH 7.4)、100 mM NaCl、5 mM DTT及び0.01% BSAを含有するアッセイ緩衝液中で、10 nMのGST標識RORガンマリガンド結合性ドメイン (LBD)を混合することによって調製した。反応物を22 で1時間にわたってインキュベートした。プレートインキュベーションステップを、300 nMフルオレセイン-D22共活性化因子ペプチド及び10 nMランタスクリーンTb-抗GST抗体を含有する検出混合物を、反応混合物に添加することによって停止させた。5分間にわたって振盪した後に、反応物を1時間にわたって室温でさらにインキュベートし、キット指示書 (Invitrogen)のとおり4 で、Infinite F500リーダーで読み取った。520/495のTR-FRET比に基づき、試験化合物の阻害を計算した。対照反応に対するパーセントとして、活性を計算した。IC₅₀値を、GraphPad Prismソフトウェアを使用して、非線形回帰分析によって、用量反応曲線から計算した。

10

【0391】

上記アッセイ手順を使用して、調製した化合物を試験し、得られた結果を表1において示す。1.0 μM及び10.0 μMの濃度での阻害パーセンテージを表において、選択された実施例についてのIC₅₀ (nM)詳細と共に示す。化合物は、500 nM未満、好ましくは100 nM未満、より好ましくは50 nM未満のIC₅₀を有することが見出された。

20

【0392】

IC₅₀ (nM)値を表1において記載するが、その際、「A」は、50 nM未満のIC₅₀値を指し；「B」は、50.01~100.0 nMの範囲のIC₅₀値を指し；「C」は、100.01超~500.0 nMのIC₅₀値を指し、かつ「D」は、500 nM超のIC₅₀値を指す。

【表 2】

表2: in-vitroスクリーニング結果

S. N.	実施例番号	%阻害		IC ₅₀ 範囲
		1 μ M	10 μ M	
1.	実施例1	80.93	81.51	A
2.	実施例2	76.07	82.71	A
3.	実施例3	73.97	84.76	B
4.	実施例4	60.73	77.81	D
5.	実施例5	81.48	84.41	A
6.	実施例6	87.42	86.39	A
7.	実施例7	82.98	86.21	A
8.	実施例8	73.56	85.3	C
9.	実施例9	55.24	72.12	D
10.	実施例10	78.16	82.96	B
11.	実施例11	78.76	83.8	A
12.	実施例12	85.57	83.01	A
13.	実施例13	82.69	84.39	A
14.	実施例14	74.44	83.84	C
15.	実施例15	72.19	80.64	C
16.	実施例16	69.91	60.55	—
17.	実施例17	60.46	74.44	—
18.	実施例18	32.41	71.16	—
19.	実施例19	42.16	48.79	—
20.	実施例20	65.47	78.01	—
21.	実施例21	37.41	38.32	—
22.	実施例22	46.68	56.2	—
23.	実施例23	36.56	68.59	—
24.	実施例24	61.61	83.62	—
25.	実施例25	18.89	59.74	—
26.	実施例26	71.91	79.57	C
27.	実施例27	78.57	83.46	A
28.	実施例28	73.7	77.57	C
29.	実施例29	77.07	79.83	A
30.	実施例30	81.32	82.48	A
31.	実施例31	77.74	81.65	A
32.	実施例32	15.29	65.07	—
33.	実施例33	27.32	75.76	—
34.	実施例34	57.91	66.83	—
35.	実施例35	72.79	73.32	C

10

20

30

40

S. N.	実施例番号	%阻害		IC ₅₀ 範囲
		1 μ M	10 μ M	
36.	実施例36	2.6	8.3	—
37.	実施例37	71.1	73.5	A
38.	実施例38	70.7	74.9	C
39.	実施例39	65.5	72.8	—
40.	実施例40	71.4	76.9	A
41.	実施例41	4.2	48.7	—
42.	実施例42	51.9	76.1	—
43.	実施例43	12.21	33.58	—
44.	実施例44	76.87	84.14	A
45.	実施例45	81.09	80.8	A
46.	実施例46	69.96	77.08	—
47.	実施例47	82.32	82.33	A
48.	実施例48	79.22	84.07	A
49.	実施例49	83.95	88.78	A
50.	実施例50	83.15	82.98	A
51.	実施例51	73.23	81.03	A
52.	実施例52	78.62	84	A
53.	実施例53	70.49	77.01	A
54.	実施例54	23.1	42.4	—
55.	実施例55	56.5	64.6	—
56.	実施例56	73.44	85.81	C
57.	実施例57	69.4	85.2	—
58.	実施例58	80.3	90.7	C
59.	実施例59	58.65	79.73	—
60.	実施例60	69.57	82.97	C
61.	実施例61	84.15	91.38	B
62.	実施例62	65.6	84.79	—
63.	実施例63	86.85	91.23	B
64.	実施例64	76.23	84.93	C
65.	実施例65	76.06	83.2	C
66.	実施例66	88.41	90.15	A
67.	実施例67	87.89	92.37	A
68.	実施例68	93.52	96.9	A
69.	実施例69	97.05	97.09	A
70.	実施例70	94.1	93.75	A
71.	実施例71	20.49	73.7	—
72.	実施例72	86.9	93.39	A

10

20

30

40

S. N.	実施例番号	%阻害		IC ₅₀ 範囲
		1 μM	10 μM	
73.	実施例73	78.51	89.22	C
74.	実施例74	79.25	89.87	B
75.	実施例75	75.7	84.25	B
76.	実施例76	78.06	87.5	C
77.	実施例77	80.49	73.7	A
78.	実施例78	89.59	93.87	A
79.	実施例79	69.54	85.85	C
80.	実施例80	69.47	86.27	C
81.	実施例81	83.18	88.3	C
82.	実施例82	37.88	80.06	—
83.	実施例83	79.67	78.18	B
84.	実施例84	83.77	81.93	B
85.	実施例85	74.77	79.6	C
86.	実施例86	84.51	86.05	B
87.	実施例87	16.28	32.43	—
88.	実施例88	87.37	85.55	A
89.	実施例89	58.75	74.57	—
90.	実施例90	90.71	93.86	A
91.	実施例91	79.34	82.61	A
92.	実施例92	83.54	88.04	B
93.	実施例93	86.56	94.07	C
94.	実施例94	15.85	45.59	—
95.	実施例95	93.66	95.43	A
96.	実施例96	47.68	77.2	—
97.	実施例97	22.5	46.22	—
98.	実施例98	89.55	89.01	A
99.	実施例99	79.16	91.88	B

(一):未決定

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月3日(2018.4.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

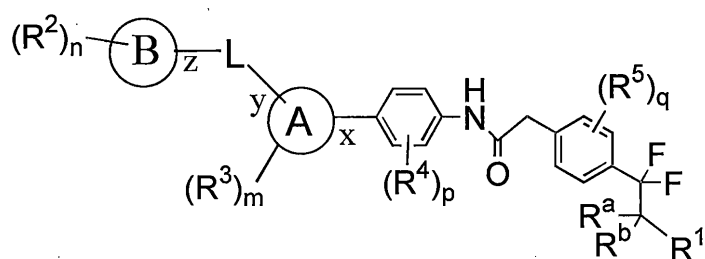
式(I)の化合物：

10

20

30

【化 1】

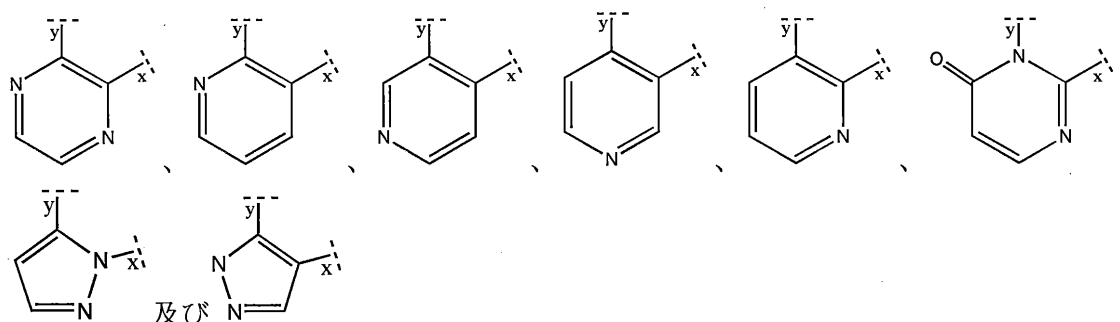


(I)

またはその互変異性体、その立体異性体、もしくはその薬学的に許容される塩

[式中、
環 A は、

【化 2】

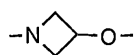


から選択され；

環 B は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル及び $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され；

L は、存在しないか、または $y^* - X - (C R^x R^y)_t - * z$ であり；X は、O、N、 R^{x1} 及び

【化 3】



から選択され；

x、y 及び z のそれぞれは、結合点を表し；

R^1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_1 \sim 8$ アルコキシから選択され；

R^2 の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C(O)C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $3 \sim 15$ 員複素環式環から独立に選択され；

R^3 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 8$ アルキル；ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択され；

R^4 の各出現は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 8$ アルキル；ハロ $C_1 \sim 8$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立に選択され；

R⁵ の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁ - 8 アルキル；ハロC₁ - 8 アルキル及びC₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよいR^a 及びR^b はそれぞれ、水素及びC₁ - 8 アルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよいR^x 及びR^y はそれぞれ、水素、C₁ - 8 アルキル及びヒドロキシC₁ - 8 アルキルから独立に選択されるか；またはR^x 及びR^y は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 - 6 員シクロアルキル環を形成しており；

R^{x1} は、水素またはC₁ - 8 アルキルから選択され；

「n」は、0、1、2または3であり；

「m」は、0、1または2であり；

「p」は、0、1または2であり；

「q」は、0、1、2または3であり、

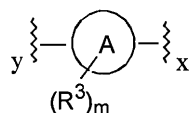
「t」は、0、1、2または3である。]

【請求項2】

環Bが、シクロヘキシル、フェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである、請求項1に記載の化合物。

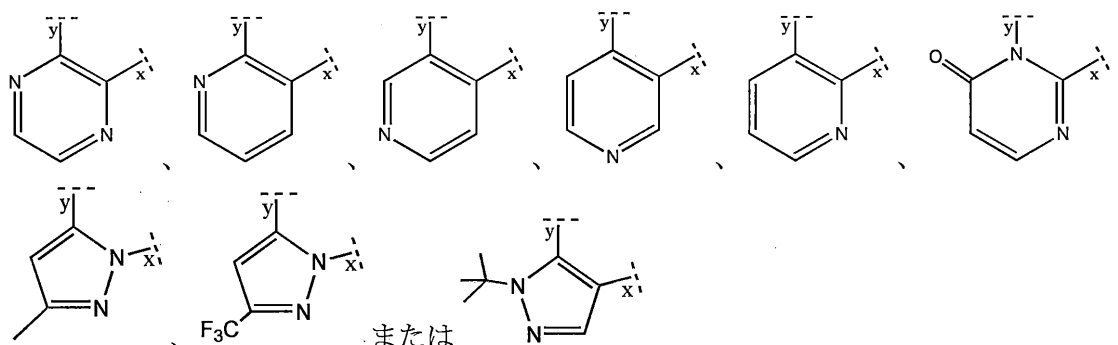
【請求項3】

【化4】



が、

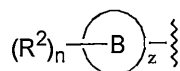
【化5】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

【化6】



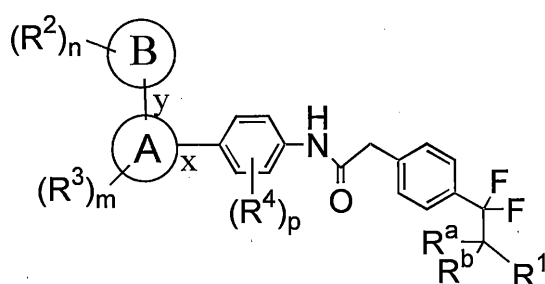
が、シクロヘキシル、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、2 - シクロプロピルフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - エチルフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロ

フェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、o-トリル、p-トリル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル、4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル、4,4-ジフルオロペリジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-(2-メトキエチル)ピペラジン-1-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、4-メチルチアゾール-5-イル、ピリジン-4-イルまたはピリミジン-5-イルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式(I I)の化合物：

【化7】



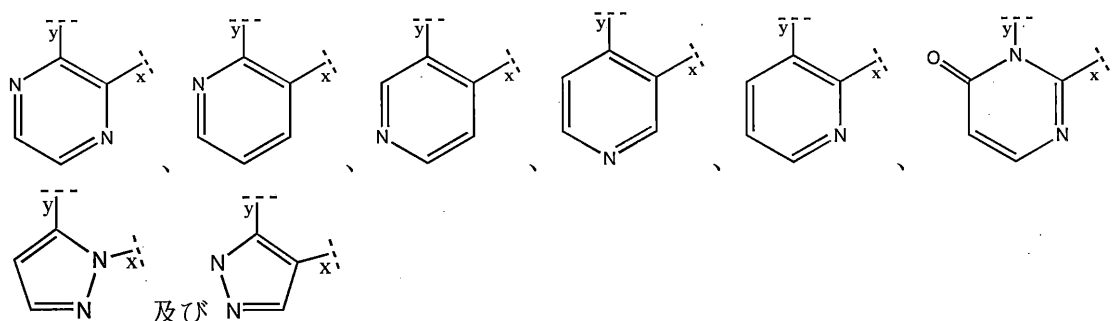
(I I)

またはその互変異性体、その立体異性体もしくはその薬学的に許容される塩

[式中、

環Aは、

【化8】



から選択され；

環Bは、C₃~6シクロアルキル、C₆~14アリール、3~15員ヘテロシクリル及び5~14員ヘテロアリールから選択され；

x及びyのそれぞれは、結合点を表し；

R¹は、ヒドロキシル、C₁~8アルキル及びC₁~8アルコキシから選択され；

R²の各出現は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~8アルキル、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルコキシC₁~8アルキル、ハロC₁~8アルキル、ハロC₁~8アルコキシ、ヒドロキシC₁~8アルキル、C(O)C₁~8アルキル、C₃~6シクロア

ルキル、C(O)C₃₋₆シクロアルキル及び3~15員複素環式環から独立に選択され；

R³の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル；ハロC₁₋₈アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから独立に選択され；

R⁴の各出現は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル；ハロC₁₋₈アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから独立に選択され；

同じでも、または異なってもよいR^a及びR^bはそれぞれ、水素及びC₁₋₈アルキルから独立に選択され；

「n」は、0、1、2または3であり；

「m」は、0、1または2であり；

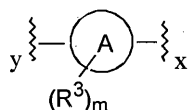
「p」は、0、1または2である]。

【請求項6】

環Bが、フェニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである、請求項5に記載の化合物。

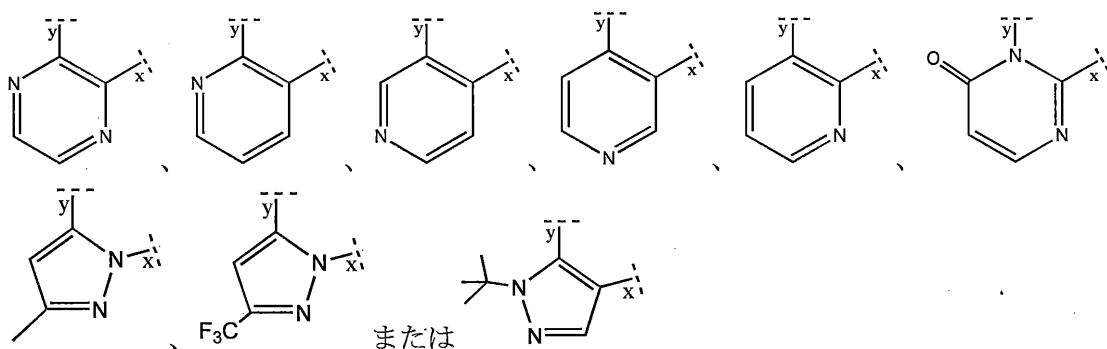
【請求項7】

【化9】



が、

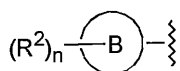
【化10】



である、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

【化11】



が、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-シアノフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-エチルフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル

、 4 - メトキシフェニル、 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、 o - トリル、 p - トリル、 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、 4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、 4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、 4 - エチルピペラジン - 1 - イル、 4 - メチルピペラジン - 1 - イル、 4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル、 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル、 モルホリン - 4 - イル、 (2S, 6R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、 ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 5 - イルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

下記から選択される化合物：

- N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (3 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (p - トリル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - フェニルピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- N - (4 - (3 - (4 - シアノフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；
- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - モルホリノピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド；

- 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (1 - (tert - ブチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (1 - (tert - ブチル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - メトキシフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (o - トリル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (4 - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 N - (4 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - エチルフェニル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド ;
 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - (2

- メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(S) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - エチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - エチルフェニル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - ((4 - クロロフェニル) (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (3 - (ベンジルアミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (メチル (1 - フェニルエチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(S) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(S) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (メチル (1 - フェニルエチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド ;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1 , 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド ;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (3 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチル) (メチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - ((1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - ((1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - ((1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((シクロヘキシルメチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (4 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) エチル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - (ベンジルオキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - (ベンジルオキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) アセトアミド;

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド;

(S) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド;

N - (4 - (3 - (1 - (2 - シクロプロピルフェニル) エトキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル) フェニル) アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - N - (4 - (3 - (1 - フェニルシクロプロポキシ) ピラジン - 2 - イル) フェニル) アセトアミド;

(R) - N - (4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;
 N - (4 - (3 - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

(S) - N - (4 - (3 - (1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;
 N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (2 - クロロフェノキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)メトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - ((2 - クロロベンジル)オキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (シクロヘキシルメトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ)アゼチジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((S) - 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

N - (4 - (3 - (4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド;

2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - ((R) - 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル)エトキシ)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミドまたは

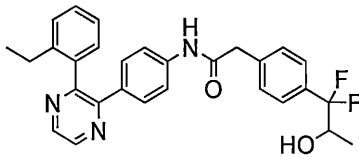
2 - (4 - (1, 1 - ジフルオロプロピル)フェニル) - N - (4 - (3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド及び

その薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

下式の化合物：

【化 1 2】

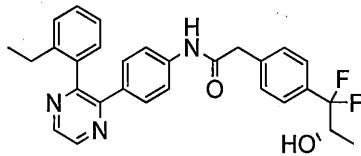


またはその立体異性体、もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

下式の化合物：

【化 1 3】

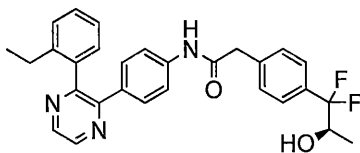


またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

下式の化合物：

【化 1 4】



またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記薬学的に許容される添加剤が、担体または希釈剤である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を含む、対象において R O R t 媒介性疾患、障害、症候群、または状態を処置するための組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、喘息、気管支痙攣、咳、多発性硬化症、大腸炎、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸疾患からなる群から選択される疾患、障害、症候群、または状態を処置するための組成物。

【請求項 1 7】

前記疾患、障害、症候群または状態が、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、喘息、気管支痙攣、または咳である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記疾患、障害、症候群または状態が、アトピー性皮膚炎または乾癬である、請求項 1

6 に記載の組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2016/054639

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D231/12	C07D401/04	C07D403/04
C07D239/42	C07D413/04	C07D413/12
A61K31/506	A61P37/00	C07D239/26
		C07D239/36
		C07D417/12
		C07D213/40
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 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, 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	WO 2013/171729 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]) 21 November 2013 (2013-11-21) cited in the application page 1, line 10 - page 1, line 12; claims; examples -----	1-56
<input 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 September 2016		Date of mailing of the international search report 14/10/2016
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 Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/054639

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013171729	A2	21-11-2013	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 241/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	C 0 7 D 241/12	C S P
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
C 0 7 D 241/20	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 241/20	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	E
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	C
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 239/36	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 241/18	(2006.01)	C 0 7 D 239/36	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 241/18	
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
		C 0 7 D 417/12	
		C 0 7 D 407/12	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 ラクスミカント・アトマラム・ガラト
 インド・マハーラーシュトラ・4 0 0 6 0 1・ターナー・(ウエスト)・マジワダ・ポー克蘭・
 ロード・ナンバー - 2・ティルパティ・アパートメンツ・フラット・ナンバー - 2 0 3
- (72) 発明者 ラジェンドラ・ラックスマン・ハルデ
 インド・マハーラーシュトラ・4 1 3 7 0 6・アフマドガナル・アト - トゥラプール・ポストカナ
 ドガオン・タル - ラフリ・(番地なし)
- (72) 発明者 サンディーブ・ヤドゥナト・シェルケ
 インド・マハーラーシュトラ・4 2 1 5 0 3・ターナー・バドルプール・カトラップ・カリカ・マ
 タ・ロード・(番地なし)・シヴァナンド・コーペラティヴ・ソサイアティー・フラット - 2 0 5
- (72) 発明者 シャイレシュ・ラメシュ・パルデシ
 インド・マハーラーシュトラ・4 1 3 7 0 9・シュリランプール・アハメドナガール・タル - シュ

リランプール・サンガムネル・ロード・ナンバー・04・ニアー・ジャカト・ナカ・エー・ディ・
シー・シー・バンク・コロニー

(72)発明者 エイブラハム・トーマス
インド・マハーラーシュトラ・400705・ナヴィー・ムンバイ・サンパダ・セクター・9・(番地なし)・ビルディング・ナンバー・エー・6・ミレニアム・タワーズ・イレヴンス・フロア・フラット・ナンバー・5

(72)発明者 ニーリマ・カイラトカール・ジョシ
インド・マハーラーシュトラ・400602・ターネ・(ウエスト)・パンチパッカディー・ハリ・ニワス・バクティ・マンディア・ロード・デヴプラヤッグ・シーエイチエス・101

(72)発明者 デイジー・マニシュ・シャー
インド・マハーラーシュトラ・400028・ムンバイ・ダダール・(ウエスト)・ゴクハーレ・ロード・アラント・パティル・マルグ・(番地なし)・パドマシュリー・ビルディング・ファースト・フロア・フラット・ナンバー・4

(72)発明者 マリニ・バジパイ
インド・226001・ウツタル・プラデシュ・ラクナウ・カビール・マルグ・(クレイ・スクエア)・47/9

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA13 BA28 BB07 CA02 CA13 CA28 CB07
DA01 DA13 DA17 DB07 FA15 FA32
4C063 AA01 BB01 BB02 BB08 BB09 CC34 CC51 CC54 CC62 CC72
DD10 DD12 DD22 DD29 DD34 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC42 BC48 BC73 GA02 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA59
ZA62 ZA66 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC41