(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6313906号
(P6313906)

(45)発行日　平成30年4月18日(2018.4.18)　(24)登録日　平成30年3月30日(2018.3.30)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	141
A61K 31/53	(2006.01)	C07D	487/04	CSP
A61P 35/00	(2006.01)	A61K	31/53	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 7　(全 68 頁)　最終頁に続く

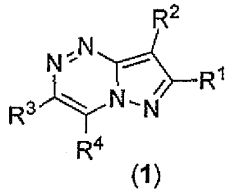
(21)出願番号　特願2017-518407 (P2017-518407)
(86)(22)出願日　平成27年6月17日 (2015.6.17)
(65)公表番号　特表2017-519822 (P2017-519822A)
(43)公表日　平成29年7月20日 (2017.7.20)
(86)国際出願番号　PCT/CZ2015/000063
(87)国際公開番号　WO2015/192817
(87)国際公開日　平成27年12月23日 (2015.12.23)
審査請求日　平成28年12月20日 (2016.12.20)
(31)優先権主張番号　14173242.0
(32)優先日　平成26年6月20日 (2014.6.20)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　515050208
マサリコヴァ　ユニヴェルジタ
チェコ共和国，６０１７７　ブルノ，ジェロティーノヴォ　ナームニェスティー　９
(74)代理人　110000338
特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(72)発明者　ダンボアスキー，ジリ
チェコ共和国，６２８００　ブルノ　ボジェティツカー　１３
(72)発明者　ニクレンコフ，ヒョードル
ロシア，１９７３４１　サンクトペテルブルグ，ポリカルポヴァ　３－１－２９９

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヌクレアーゼの阻害剤としてのピラゾロトリアジン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉａ）：
【化１】



(1)

（ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}の少なくとも２つが、同時に水素以外であり、Ｒ^{1}がフェニルであるときに当該フェニルが置換されている条件のもとに、
Ｒ^{1}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、フェニル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＮＨ$_{2}$またはＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、ナフチル、ビフェニルから選択され；
Ｒ^{2}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル）、ＮＯ

$_2$、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされている、Ｈ、アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され；
Ｒ^{3}は、ベンズイミダゾリルおよびイミダゾリルからなる群から選択され（ここで、ベンズイミダゾリルおよびイミダゾリルのそれぞれは、非置換であり得るか、または同じか、もしくは異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｏ－フェニル、フェニル（アルキル、Ｏ－フェニル、フェニルは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、またはＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$による置換が、任意になされている）、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、＝Ｏ、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$からなる群から選択される）；
Ｒ^{4}は、Ｈ；ＯＨ；ＮＨ$_2$；Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択される）
の化合物、または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項２】
Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^{4}の少なくとも３つが、同時に水素以外である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
Ｒ^{2}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、フェニル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされている、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、ナフチル、ビフェニルから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】
Ｒ^{3}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、フェニル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているベンズイミダゾリルおよびイミダゾリルからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】
医薬としての使用のための、式（Ｉａ）の、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】
乳がん、大腸がん、前立腺がん、頭頸部がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸直腸がん、胃がん、黒色腫がん、白血病、ナイメーヘン染色体不安定症候群およびナイメーヘン染色体不安定様症候群、毛細血管拡張性運動失調症および毛細血管拡張性運動失調症様障害、ならびにファンコーニ貧血の処置および／または予防の方法における使用のための、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】
請求項１に記載の少なくとも１つの化合物、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な補助化合物を含んでいる、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【０００１】

〔発明の分野〕

本発明は、阻害剤、ヌクレアーゼ、調節因子もしくは修飾因子としての置換されているピラゾール［５，１－ｃ］［１，２，４］トリアゾール、当該化合物を含んでいる薬学的組成物、ならびに疾患（例えば、がんおよびゲノム不安定と関連する他の疾患）を処置するための、当該化合物および組成物を用いた処置の方法に関する。

【０００２】

〔背景技術〕

新たな抗がん物質の活発な開発にもかかわらず、最も頻度高く診断される固形腫瘍の臨床処置は、改善される必要性を有しており、一部の悪性腫瘍にとって、十分に有効な療法は、実際にそれらが存在しないので、開発される必要性を有している。外科手術後の早期の検出は、大部分の患者にとっての寿命の大幅な延長を可能にする主要なツールであり続けている。ほとんどの悪性腫瘍において、関連するいくつかの生物学的経路を修飾する（好ましくは共同作用的な様式において）ことが必要であり得る。したがって、必要とされる表現型（腫瘍細胞の死）は、適切に選択されている生物学的過程の、致死的な人工の修飾によって誘導され得る。致死的な人工の相互作用は、クラスターを形成する傾向にあり；そのような相互作用の重要な１つのネットワークは、ＤＮＡ損傷／修復に関与する生物学的過程を包含している。したがって、選択された過程の選択的および有効な活性の修飾は、非常に重要であり、最新の抗がん剤の新規生成に導き得る。

【０００３】

細胞性の多面的なＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）によって守られている、ゲノムの完全性の維持は、すべての生物によって共有されている必須の生物学的現象である。一方で、ゲノムの監視経路、チェックポイント経路および修復経路のＤＤＲネットワークは、内因性（酸化損傷および複製損傷）および外因性（例えば、イオン化もしくはＵＶ照射、タバコの煙）のＤＮＡを損傷させる攻撃の、潜在的な変異性作用と拮抗する。他方で、選択される構成要素の修飾は、悪性疾患の有効な処置に利用され得る。最適な、致死的な人工の処置は、特定の腫瘍の小集団についておそらく異なり；したがって、このアプローチは、個人化された医薬の構想と適合している。

【０００４】

哺乳類のＭＵＳ８１タンパク質は、３’フラップおよび複製フォークの中間生成物を優先的に切断するヘテロ二量体構造の特定のエンドヌクレアーゼを、そのパートナーＥＭＥ１またはＥＭＥ２とともに形成する（Genes Dev. 2001, 15, 2730.）。このエンドヌクレアーゼは、ＤＮＡの二本鎖切断を生じさせることによって、停止されているＤＮＡ複製フォークの再開を容易にすると示されている（EMBO J. 2006, 25, 4921.）。また、ＭＵＳ８１は、他のＤＮＡ損傷修復タンパク質（Ｒａｄ５４、ＢＬＭ、およびＳＬＸ４が挙げられる）と相互作用する（Cell 2009, 138, 78.; Mol. Cell 2009, 35, 116.; Cell 2009, 138, 63.）。さらに、ＮＵＳ８１の相互作用は、染色体異常および架橋剤に対する増大された感受性を生じる（Nucleic Acids Res. 2006, 34, 880.; Science 2004, 304, 1822）と示されており、ゲノムの維持に必須の役割を示唆している。したがって、ＭＵＳ８１発現の低下したレベルは、肝臓への転移において認められ、がんの不良な予後と相関している（Cancer 2008, 112, 2002）。さらに、最近、ＣＨＫ２およびＭＵＳ８１の二重の不活性化は、がん細胞に大きく影響することが示されている（PLoS Genet. 2011, 7, e1001385.）。これらの知見は、ＭＵＳ８１が薬理的な処置にとっての良好な標的であることを示唆している。

【０００５】

ＤＮＡ修復を処理する酵素のうち、ＭＲＥ１１－ＲＡＤ５０－ＮＢＳ１（ＭＲＮ）複合体は、二本鎖切断（ＤＳＢ）のＤＮＡ損傷センサとして作用すること、およびに非相同末端連結（ＮＨＥＪ）もしくは相同的組換えを介した修復を促進することよって、ゲノムの完全性を保護することにおいて、重要な役割を果たしている（Nature Reviews 2002, 3, 317.; Trends Biochem. Sciences 2002, 27, 410.）。ＤＳＢに応じて、ＭＲＮは、活性化し、損傷されているＤＮＡ部位にＡＴＭ（ホスファチジルイノシトール３’キナーゼ関

連キナーゼ（ＰＩＫＫ）ファミリーに属する）を補充する。ＡＴＭは、細胞周期の停止およびＤＮＡ修復を導くシグナル伝達カスケードを開始する。ＭＲＥ１１は、ＭＲＮ複合体のサブユニットコアであり、３’－５’エキソヌクレアーゼ活性、一本鎖およびＤＮＡヘアピンのエンドヌクレアーゼ活性を示す。ＭＲＥ１１－ＲＡＤ５０複合体の機能としては、ＤＮＡ結合、ＤＳＢの複数の末端を架橋すること、およびそれらのプロセシングが挙げられる。ＮＢＳ１は、酵素活性を一切、保有しておらず；その役割は、シグナル伝達および他のタンパク質との相互作用にある（DNA Repair 2010, 9, 1299.; Cell 2008, 135, 97.）。ＭＲＮ複合体の重要性は、ＭＲＥ１１、ＮＢＳ１およびＲＡＤ５０の生殖細胞系列の変異が、毛細血管拡張性運動失調症様疾患（ＡＴＬＤ）、ナイメーヘン染色体不安定症候群（ＮＢＳ）およびＮＢＳ様疾患をそれぞれ引き起こす事実によって強調されている（Cell 1998, 93, 477.; Cell, 1999, 99, 577.; Am. J. Hum. Genet. 2009, 84, 605）。ＡＴＬＤ、ＮＢＳおよびＮＢＳＬＤは、ＡＴＭ遺伝子における変異によって引き起こされる毛細血管拡張性運動失調症（ＡＴ）と同様の特徴（ＤＳＢ誘導因子に対する過敏性、染色体の脆弱性、ＤＮＡ損傷依存性の細胞周期の停止、およびがんに対する高い素因が挙げられる）を有している（Cell 1998, 93, 477.; Oncogene 2007, 26, 7749; Cell 1999, 99, 577.; Am. J. Hum. Genet. 2009, 84, 605.）。さらに、ＭＲＥ１１の欠乏は、ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤に対する過敏性を導く（Cancer Res. 2011, 71, 2632.）。さらに、ＭＲＥ１１欠損細胞はまた、トポイソメラーゼ毒物に感受性であり、ＴＯＰ１／ＴＯＰ２損傷の除去およびトポ阻害剤の作用を刺激することにおける、ＭＲＥ１１の役割を示唆している（Mol. Cell. Biol. 2004, 24, 9682.）。実際に、最近、トリアピン（ＲＮＲ阻害剤）は、ＭＲＮを介した組換えを遮断し、ＰＡＲＰ阻害剤およびトポ阻害剤に卵巣がん細胞を感作すると示された（Mol. Cancer Res. 2014, 12, 381.; Cancer Res. 2012, 72, 2814.）。最新の腫瘍学におけるＭＲＥ１１阻害剤の治療上の重要性は、ＭＲＥ１１－ＦＥＮ１（PLoS Genet. 2013, 9, 1, e1003254.）およびＭＲＥ１１－ＢＲＣＡ２（MRE11-BRCA2 (Cancer Res., 2012, 72, 2814.）について、最近、報告された人工の致死的な遺伝学的相互作用によって、さらに支持されている。

【０００６】

〔発明の開示〕

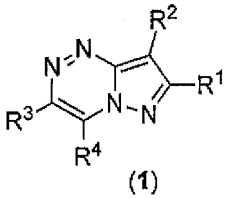
本発明は、置換されているピラゾール［５，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン化合物、当該化合物を調製する方法、当該化合物の１つ以上を含んでいる薬学的組成物、当該化合物の１つ以上を含んでいる薬学的組成物を調製する方法、ならびにタンパク質キナーゼと関連する１つ以上の疾患の処置、予防、抑制または寛解の、当該化合物または薬学的組成物を用いた方法を提供する。

【０００７】

本発明は、がん（好ましくはＭＵＳ８１関連がんおよび／またはＭＲＥ１１関連がんおよび／またはＦｅｎ１関連がんおよび／またはＥｘｏ１関連がん）の処置の方法における使用のための、構造式（Ｉ）：

【０００８】

【化１】



(1)

【０００９】

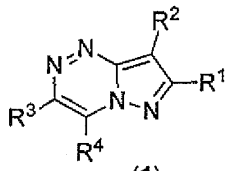
によって表される化合物、または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物を提供する。ここで、R^1、R^2、R^3、R^4の少なくとも２つ、好ましくは少なくとも３つが、同時に水素以外である条件のもとに、

R^1は、アルキル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクリル；およびヘテロアリールからなる群から選択され（ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールのそれぞれは、非置換であり得るか、または同じか、もしくは異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、Ｏ－フェニル、フェニル（アルキル、Ｏ－フェニル、フェニルは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2C_1$～C_6－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮ（C_1～C_6－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、またはＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$による置換が、任意になされている）、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、＝Ｏ、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2C_1$～C_6－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮ（C_1～C_6－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＳＯ$_2$ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＳＯ$_2$Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$からなる群から選択される）；

R^2は、Ｈ；アルキル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクリル；およびヘテロアリールからなる群から選択され（ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールのそれぞれは、非置換であり得るか、または同じか、もしくは異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、Ｏ－フェニル、フェニル（アルキル、Ｏ－フェニル、フェニルは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2C_1$～C_6－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮ（C_1～C_6－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、またはＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$による置換が、任意になされている）、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、＝Ｏ、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2C_1$～C_6－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮ（C_1～C_6－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＳＯ$_2$ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＳＯ$_2$Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$からなる群から選択される）；

R^3は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され（ここで、アリールまたはヘテロアリールは、非置換であり得るか、または同じか、もしくは異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、Ｏ－フェニル、フェニル（アルキル、Ｏ－フェニル、フェニルは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2C_1$～C_6－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮ（C_1～C_6－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、またはＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$による置換が、任意になされている）、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、＝Ｏ、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）C_1～C_6－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2C_1$～C_6－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（C_1～C_6－アルキル）、Ｎ（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（C_1～C_6－ア

ルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$からなる群から選択される）；
Ｒ^{4}は、Ｈ；ＯＨ；ＮＨ$_2$；Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択される。
【００１０】
本発明は、構造式（Ｉａ）：
【００１１】
【化２】



(1)

【００１２】
によって表される化合物、または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物を提供する。ここで、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^{4}の少なくとも２つ、好ましくは少なくとも３つが、同時に水素以外であり、Ｒ^{1}がフェニルであるときに当該フェニルが置換されている条件のもとに、
Ｒ^{1}は、アルキル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクリル；およびヘテロアリールからなる群から選択され（ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールのそれぞれは、非置換であり得るか、または同じか、もしくは異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｏ－フェニル、フェニル（アルキル、Ｏ－フェニル、フェニルは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、またはＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$による置換が、任意になされている）、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、＝Ｏ、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$からなる群から選択される）；
Ｒ^{2}は、Ｈ；アルキル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクリル；およびヘテロアリールからなる群から選択され（ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールのそれぞれは、非置換であり得るか、または同じか、または異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｏ－フェニル、フェニル（アルキル、Ｏ－フェニル、フェニルは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$（例えば、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）、ＮＯ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、またはＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$による置換が、任意になされている）、ＯＨ、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、＝Ｏ、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ

）C_1～C_6－アルキル、S（O）$_2C_1$～C_6－アルキル、CF_3、OCF_3、NH_2、NH（C_1～C_6－アルキル）、N（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、N（CH_3）$_2$）、NO_2、COOH、COO（C_1～C_6－アルキル）、$CONH_2$、CONH（C_1～C_6－アルキル）、CON（C_1～C_6－アルキル）$_2$、NHC（O）C_1～C_6－アルキル、NHC（O）NH_2、N_3、SO_2NH（C_1～C_6－アルキル）、SO_2N（C_1～C_6－アルキル）$_2$からなる群から選択される）；

R^3は、ベンズイミダゾリルおよびイミダゾリルからなる群から選択され（ここで、ベンズイミダゾリルおよびイミダゾリルのそれぞれは、非置換であり得るか、または同じか、もしくは異なり得る１つ以上の部分との置換が、任意になされ得、当該部分のそれぞれは独立して、F、Cl、Br、C_1～C_6－アルキル、O－フェニル、フェニル（アルキル、O－フェニル、フェニルは、F、Cl、Br、C_1～C_6－アルキル、OH、O－C_1～C_6－アルキル、SH、SCH_3、S（O）C_1～C_6－アルキル、S（O）$_2C_1$～C_6－アルキル、CF_3、OCF_3、NH_2、NH（C_1～C_6－アルキル）、N（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、N（CH_3）$_2$）、NO_2、COOH、COO（C_1～C_6－アルキル）、$CONH_2$、CONH（C_1～C_6－アルキル）、CON（C_1～C_6－アルキル）$_2$、NHC（O）C_1～C_6－アルキル、またはNHC（O）NH_2による置換が、任意になされている）、OH、O－C_1～C_6－アルキル、＝O、SH、SCH_3、S（O）C_1～C_6－アルキル、S（O）$_2C_1$～C_6－アルキル、CF_3、OCF_3、NH_2、NH（C_1～C_6－アルキル）、N（C_1～C_6－アルキル）$_2$（例えば、N（CH_3）$_2$）、NO_2、COOH、COO（C_1～C_6－アルキル）、$CONH_2$、CONH（C_1～C_6－アルキル）、CON（C_1～C_6－アルキル）$_2$、NHC（O）C_1～C_6－アルキル、NHC（O）NH_2、N_3、SO_2NH（C_1～C_6－アルキル）、SO_2N（C_1～C_6－アルキル）$_2$からなる群から選択される。

【００１３】

本記載ににおいて特に断りがない限り、一般的な置換基は、以下の意味を有している。

「アリール」は、鎖に１～８の炭素原子、好ましくは１～６の炭素原子を含んでいる、直鎖状または分枝鎖状であり得る、脂肪族炭化水素基を意味している。好適なアリールの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルである。

「アリール」は、６～１４の炭素原子、好ましくは６～１０の炭素原子を含んでいる、芳香族の単環式系または多環式系を意味している。好適なアリールの例は、フェニル、ナフチル、ビフェニルである。

「シクロアルキル」は、３～１０の炭素原子、好ましくは５～７の炭素原子を含んでいる、脂肪族の単環式系または多環式系を意味している。好適な例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、１－デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルが挙げられる。

「ヘテロシクリル」は、３～８の炭素原子、好ましくは４～８の炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも１つの異種原子を含んでいる、脂肪族の単環式系または多環式系を意味している。好適な例としては、ピペラジニルおよびモルホルニルが挙げられる。

「ヘテロアリール」は、３～１４の炭素原子、好ましくは３～７の炭素原子、ならびにならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも１つの異種原子を含んでいる、芳香族の単環式系または多環式系を意味している。ヘテロアリールの好適な例は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、インドリノリル、またはイミダゾピリダジニルである。特に好ましくは、少なくとも１つの窒素原子を含んでいるヘテロアリールである。

【００１４】

R^1は、F、Cl、Br、C_1～C_6－アルキル、O－フェニル、OH、O－C_1～C_6－アルキル、SH、SCH_3、CF_3、OCF_3、NH_2、またはN（CH_3）$_2$から

選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているアルキル、アリール、ヘテロアリールから好ましく選択される。よりいっそう好ましくは、R^1は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、フェニル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、ナフチル、ビフェニルから選択される。

【００１５】

R^2は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1～C_6－アルキル）、ＮＯ$_2$、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＣＯＯ（C_1～C_6－アルキル）、ＣＯＯＨ、ＮＨ$_2$またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているＨ、アルキル、アリール、ヘテロアリールから好ましく選択される。R^2は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、フェニル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているＨ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、ナフチル、ビフェニルからより好ましく選択される。

【００１６】

R^3は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1～C_6－アルキル、フェニル、ＯＨ、Ｏ－C_1～C_6－アルキル、ＳＨ、ＳＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＮＨ$_2$またはＮ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択される少なくとも１つの部分による置換が、任意になされているアリール、ヘテロアリールから好ましく選択される。

【００１７】

R^4は、ＯＨ、ＮＨ$_2$から好ましく選択される。

【００１８】

好ましくは、Ｒ１はＨではない。

【００１９】

薬学的に許容可能な塩は、酸もしくは塩基を有している塩、または酸付加塩である。当該酸および塩基は、製剤の技術に広く使用されている無機または有機の酸および塩基であり得る（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、流砂塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン化水素酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、一級アミド、二級アミド、三級アミド、アンモニウム塩）。溶媒和物は、溶媒の分子（例えば、水（水和物）または任意の他の薬学的に許容可能な溶媒分子）を含んでいる構造である。

【００２０】

一般的に、本発明において説明されている化合物は、以下のスキーム１～７に説明されている一般的な経路を介して調製され得る。

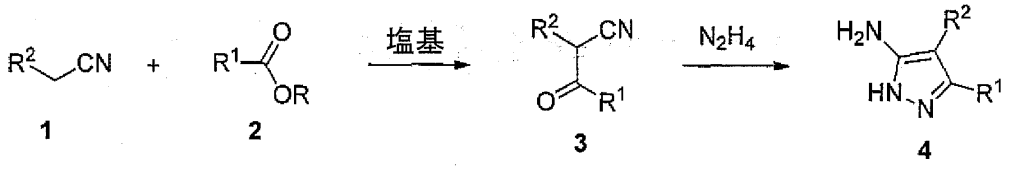
【００２１】

塩基の存在下におけるニトリル１の、エステル２との反応は、スキーム１に示されている通り、ヒドラジンとの、中間体３の環化がアミノピラゾール４を生じる中間体３をもたらす。

【００２２】

【化３】

スキーム1



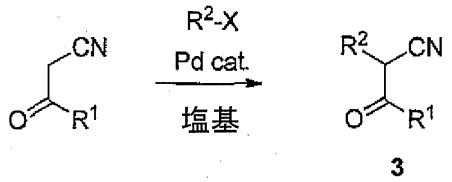
【００２３】

代替的に、ケトニトリル３（Ｒ^{2}＝アリールまたはヘテロアリール）は、スキーム２に示されている通り、非置換体３（Ｒ^{2}＝Ｈ）のＰｄによって触媒されるアリール化によって調製され得る。

【００２４】

【化４】

スキーム2



R^2 = アリール、ヘテロアリール
X = Cl, Br, I, OSO_2R

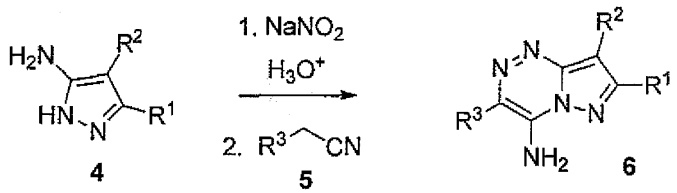
【００２５】

ニトリル５との反応に続くアミノピラゾール４のジアゾ化は、スキーム３に描写されている通り、標的のピラゾロ［５，１－ｃ］［１，２，４］トリアジンを生じる。

【００２６】

【化５】

スキーム3



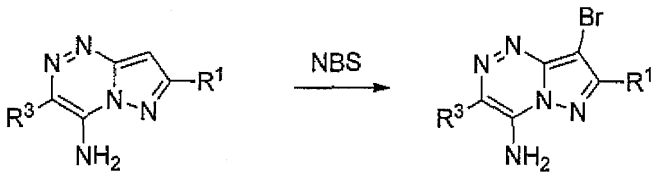
【００２７】

６における２位は、スキーム４に示されている通り、選択的に臭素化され得る。

【００２８】

【化６】

スキーム4



6 7

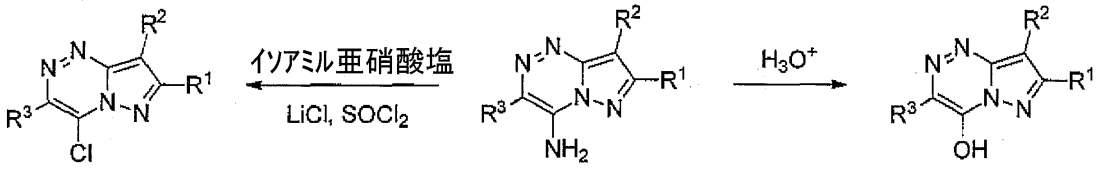
【００２９】

６におけるアミノ基は、スキーム５に示されている通り、水酸化され得るか、または塩化物に変換され得る。

【００３０】

【化７】

スキーム5



8 6 9

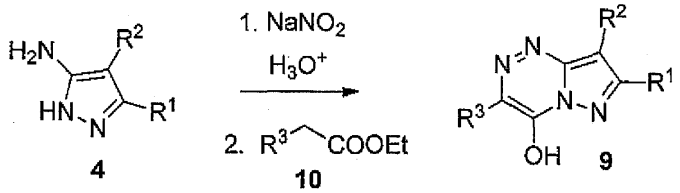
【００３１】

代替的に、化合物９は、スキーム６に示されている通り、適切なエステル１０との縮合に続く、アミノピラゾール４のジアゾ化によって調製され得る。

【００３２】

【化８】

スキーム6



4 10 9

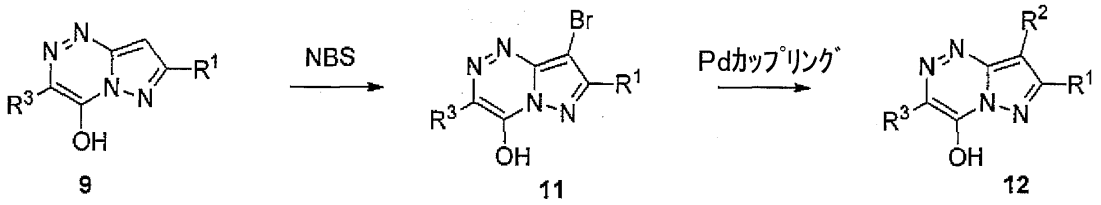
【００３３】

化合物９（Ｒ^{2}＝Ｈ）は、スキーム７に示されている通り、選択的に臭素化され得、それからパラジウムによって触媒されるカップリング反応を用いて、選択的に官能化され得る。

【００３４】

【化９】

スキーム7



【００３５】

式（Ｉ）の化合物は、ヌクレアーゼ阻害剤（特に、ＭＵＳ８１およびＭＲＥ１１の阻害剤）として作用し、増殖性疾患（例えば、がん（特に、乳がん、大腸がん、前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸直腸がん、胃がん、黒色腫がん、白血病、ナイメーヘン染色体不安定症候群およびナイメーヘン染色体不安定様症候群、毛細血管拡張性運動失調症および毛細血管拡張性運動失調症様障害、ならびにファンコーニ貧血））の処置および予防に有用である。

【００３６】

したがって、本発明は、医薬としての使用のための、式（Ｉ）の化合物を提供する。より詳細には、本発明は、増殖性疾患（例えば、がん、炎症および関節炎）、神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）、およびゲノム不安定性に関連する他の疾患（特に、乳がん、大腸がん、前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸直腸がん、胃がん、黒色腫がん、白血病、ナイメーヘン染色体不安定症候群およびナイメーヘン染色体不安定様症候群、毛細血管拡張性運動失調症および毛細血管拡張性運動失調症様障害、ならびにファンコーニ貧血）から選択される好ましくない健康状態の処置および予防における使用のための、式（Ｉ）の化合物を提供する。

【００３７】

したがって、本発明は、増殖性疾患（例えば、がん、炎症および関節炎）、神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）、およびゲノム不安定性に関連する他の疾患（特に、乳がん、大腸がん、前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸直腸がん、胃がん、黒色腫がん、白血病、ナイメーヘン染色体不安定症候群およびナイメーヘン染色体不安定様症候群、毛細血管拡張性運動失調症および毛細血管拡張性運動失調症様障害、ならびにファンコーニ貧血）から選択される好ましくない健康状態の、化学療法および放射線療法の他の処置および予防との、組合せにおける使用のための、式（Ｉ）の化合物を提供する。

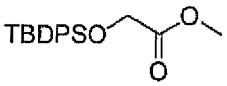
【００３８】

本発明はまた、増殖性疾患（例えば、がん、炎症および関節炎）、神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）、およびゲノム不安定性に関連する他の疾患（特に、乳がん、大腸がん、前立腺がん、肺がん、頭頸部がん、肝臓がん、卵巣がん、結腸直腸がん、胃がん、黒色腫がん、白血病、ナイメーヘン染色体不安定症候群およびナイメーヘン染色体不安定様症候群、毛細血管拡張性運動失調症および毛細血管拡張性運動失調症様障害、ならびにファンコーニ貧血）から選択される好ましくない健康状態の、当該好ましくない健康状態にかかっている患者における処置、抑制、寛解または予防のための方法を提供する。当該方法は、式（Ｉ）の化合物の少なくとも１つを上記患者に投与することを包含している。

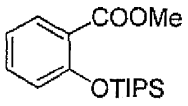
【００３９】

本発明は、式（Ｉ）の化合物の少なくとも１つ、および薬学的に許容可能な補助的な化合物の少なくとも１つを含んでいる薬学的組成物をさらに包含している。当該補助的な化合物としては、例えば、担体、希釈剤、充填剤、保存剤、安定化剤、結合剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝化剤などが挙げられ得る。好適な補助的な化合物は、例えば、混合、溶解などの知られている方法によって調製される。

【００４０】
〔発明を実施する例〕
本発明は、構造式（Ｉ）によって表されている、置換されているピラゾール［５，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン（ここで、いくつかの部分は、以上に説明されている通りである）、または薬学的に許容可能なその塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグを提供する。
【００４１】
（予備的な実施例Ａ）
【００４２】
【化１０】

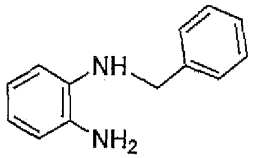


【００４３】
ＴＢＤＰＳＣｌ（７．７ｇ、２８．２７ｍｍｏｌ）を、２－ヒドロキシ酢酸メチル（２．３ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．７ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（５．１ｇ、５１．４ｍｍｏｌ）の、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３０ｍＬ）における撹拌された溶液に、Ｎ$_2$条件において加えた。反応混合物を、１６時間にわたって、２５℃において撹拌した。沈殿物を、ろ過によって除去し、ろ過物を、１０％のＨＣｌ水溶液（２×７５ｍＬ）、それから水（２×５０ｍＬ）を用いて洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$に通して乾燥させた。溶媒を蒸発させ、無色の油状物として、生成物（８．２ｇ、９８％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.11 (s, 9H), 3.70 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.72 - 7.69 (m, 4H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 19.5, 26.9, 51.5, 62.4, 128.0, 130.1, 135.8, 171.9 ppm.
$C_{10}H_7NO_2[M+H]^+$ 174.0561について算出されたHRMSは、174.0565であった。
【００４４】
（予備的な実施例Ｂ）
【００４５】
【化１１】

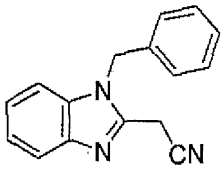


【００４６】
ＴＩＰＳＯＴｆ（０．９７ｍｌ、３．６ｍｍｏｌ）を、２－ヒドロキシ酢酸メチル（０．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．２ｇ、１．６ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．９ｍｌ、６．６ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）における撹拌された溶液に、Ｎ$_2$条件において加えた。混合物を、１８時間にわたって２５℃において撹拌し、それから水（１００ｍＬ）に注ぎ、Ｅｔ$_2$Ｏ（３×５０ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、ＭｇＳＯ$_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－１０：１）によって精製して、無色の油状物として、生成物（０．８３ｇ、８２％）を生じさせた。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl^3$): δ 1.12 (d, 18H, J = 7.4 Hz), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H, J = 8.3, 0.8 Hz), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 7.33 (tt, 1H, J = 11.8, 3.2 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl^3$): δ 13.3, 18.1, 52.0, 120.5, 120.6, 122.9, 131.7, 133.0

, 155.7, 167.8 ppm.
$C_{17}H_{29}O_3Si$ $[M+H]^+$ 309．1880について算出されたHRMSは、309.1881であった。
【００４７】
（予備的な実施例Ｃ）
【００４８】
【化１２】

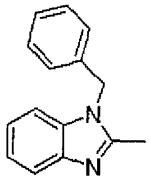


【００４９】
臭化ベンジル（２．７ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を、ｏ－ジアミノベンゼン（８．０ｇ、７４．０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（６．０ｇ、４４０．ｍｍｏｌ）の、無水ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）における混合物に加えた。反応混合物を、２０時間にわたってN_2条件の２５℃において撹拌し、それから、溶媒を蒸発させ、残余物を、シリカゲルによるカラムフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－２：１）によって精製して、暗赤色の液体として、生成物（２．５８ｇ、８１％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.44 (d, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 2H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.38 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.3 Hz) ppm.
^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 48.9, 112.3, 116.8, 119.1, 121.0, 127.5, 128.0, 128.8, 134.4, 137.9, 139.6 ppm。
【００５０】
（予備的な実施例Ｄ）
【００５１】
【化１３】

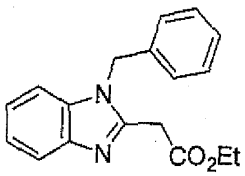


【００５２】
メタンスルホン酸（０．１ｍＬ）に続いて、２－シアノ酢酸エチル（２．２０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を、予備的な実施例Ｃから得られた化合物（２．５８ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の、エチレングリコール（１５ｍＬ）における溶液に、加えた。溶液を、４時間にわたってN_2条件において還流させ、$NaHCO_3$の飽和水溶液（２５ｍＬ）との、水（１００ｍＬ）の混合物に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、水（１００ｍＬ）、ブライン（２５ｍＬ）を用いて洗浄し、それから$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－１０：１）によって精製して、白色の結晶固体として、生成物（２．４３ｇ、７５％）を生じさせた。
ＭＰ＝１３５．０～１３６．０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.93 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 6H), 7.91 - 7.73 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.5, 47.7, 110.0, 114.3, 120.4, 123.2, 124.1, 126.6, 128.8, 129.6, 134.9, 136.1, 142.3, 143.5 ppm.
$C_{16}H_{12}N_3$ $[M-H]^-$ 246.1037について算出されたHRMSは、246.1037であった。

【００５３】
（予備的な実施例Ｅ）
【００５４】
【化１４】

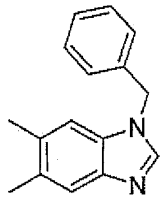


【００５５】
予備的な実施例Ｃから得られた化合物（３８７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、CH_3COOH（２ｍＬ）および$EtOH$（２ｍＬ）に溶解させ、マロン酸ジエチル（０．３５ｍＬ、２．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１８時間にわたって還流させ、それから$NaHCO_3$の飽和水溶液（２５ｍＬ）およびH_2O（２５ｍＬ））の混合物に注いだ。混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）を用いて抽出した。混合性の有機抽出物を、ブライン（２５ｍＬ）を用いて洗浄し、$MgSO_4$に通して乾燥させ、濃縮した。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ：１／１～０／１）によって精製して、赤色の固体として、生成物（２５６ｍｇ、６０％）を得た。
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.59 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.85 - 7.69 (m, 3H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 7.75 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1, 47.3, 109.5, 119.3, 122.2, 122.5, 126.4, 128.1, 129.2, 135.5, 136.0, 142.7, 152.0 ppm。
【００５６】
（予備的な実施例Ｆ）
【００５７】
【化１５】

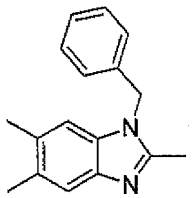


【００５８】
予備的な実施例から得られた化合物（６１０ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．５ｍＬ、８．２２ｍｍｏｌ）およびクロルギ酸メチル（０．４５ｍＬ、５．７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１８時間にわたって２５℃において撹拌し、それから水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）を用いて抽出した。混合性の有機抽出物を、ブライン（２５ｍＬ）によって洗浄し、$MgSO_4$に通して乾燥させ、濃縮した。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製して、黄色の固体として、生成物（６５７ｍｇ、８６％）を得た。
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.55 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 6H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 34.7, 47.5, 52.6, 110.0, 120.0, 122.5, 123.1, 126.4, 128.1, 129.1, 135.7, 135.8, 142.7, 147.9, 168.7 ppm.
$C_{18}H_{19}N_2O_2[M+H]_+$ 281.1285について算出されたHRMSは、281.1291であった。
【００５９】
（予備的な実施例Ｇ）

【００６０】
【化１６】

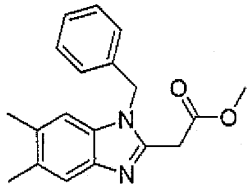


【００６１】
ＮａＨ（０．９１ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、混合物を０℃まで冷却した。５，６－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（３．０ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦにおける溶液を加え、混合物を、５０分にわたって２５℃において撹拌した。それから、臭化ベンジル（２．７ｍＬ、２２．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６時間にわたって２５℃において撹拌した。沈殿物を、ろ過によって回収し、Et_2O（３×２５ｍＬ）を用いて洗浄した。粗製生成物を、淡褐色の固体（４．５２ｇ、９３％）として得、さらなる精製なしにつぎの段階に使用した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.34 - 7.36 (m, 2H), 7.42 (s, J = 22.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 19.8, 20.0, 47.4, 110.5, 119.5, 127.1, 127.5, 128.6, 129.8, 130.9, 132.2, 137.2, 142.2, 143.3 ppm.
$C_{16}H_{17}N_2[M+H]^+$ 237.1386について算出されたHRMSは、237.1390であった。
【００６２】
（予備的な実施例Ｈ）
【００６３】
【化１７】



【００６４】
予備的な実施例Ｇから得られた化合物（０．５ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（４ｍＬ）およびジオキサン（２ｍＬ）に懸濁させた。混合物を－４０℃まで冷却し、ヘプタンにおける２．７Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（４．７ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、４０分にわたって－４０℃において撹拌し、それからＭｅＩ（０．０８ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２時間にわたって２５において撹拌した。混合物を、NH_4Clの飽和水溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）を用いて抽出した。混合性の有機抽出物を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、濃縮した。残余物を、シリカゲルによるカラムフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として、生成物（０．１６ｇ、６１％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.24 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 7.40 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 13.9, 20.2, 20.5, 47.0, 109.6, 119.3, 126.2, 127.8, 129.0, 130.7, 131.2, 134.1, 136.2, 141.3, 151.0 ppm。
【００６５】
（予備的な実施例Ｉ）
【００６６】

【化１８】



【００６７】

予備的な実施例Ｆに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、予備的な実施例Ｅから得られた化合物の代わりに、予備的な実施例Ｈから得られた化合物を用いて、化合物Ｉを調製した。

^{13}CNMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 20.3, 20.6, 34.6, 47.3, 52.5, 110.1, 120.0, 126.3, 128.0, 129.0, 131.3, 132.2, 134.4, 141.2, 147.0, 168.8 ppm.

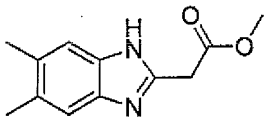
$C_{38}H_{40}N_4O_4Na$ [2M+Na]$^+$ 639.2942について算出されたHRMSは、639.2938であった。

【００６８】

（予備的な実施例Ｊ）

【００６９】

【化１９】



【００７０】

予備的な実施例Iから得られた化合物（０．１６ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、脱気したＥｔ（５ｍＬ）に溶解させた。Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（５ｍｇ）を加え、混合物を４時間にわたってＨ$_2$条件において還流させた。混合物をCeliteに通してろ過し、溶媒を蒸発させた。白色の固体として、生成物（９６ｍｇ、８４％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.29 (s, 6H), 3.66 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.90 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 12.06 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 19.9, 34.9, 21.0, 129.7, 146.6, 169.2 ppm.

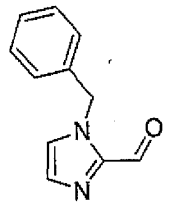
$C_{12}H_{15}N_2O_2$[M+H]$^+$ 219.1128について算出されたHRMSは、219.1131であった。

【００７１】

（予備的な実施例Ｋ）

【００７２】

【化２０】



【００７３】

１－ベンジルイミダゾール（４．２ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させた。溶液を－４０℃まで冷却し、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘプタンにおける２．７Ｍ）（１０．７５ｍＬ、２９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０分にわたって－４０℃において撹拌した。それから、ＤＭＦ（４０．０ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）の溶液を加え

、混合物を８時間にわたって２５℃において撹拌した。混合物を、NH_4Clの飽和水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）を用いて抽出した。有機層を、$MgSO_4$を用いて乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製した。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.63 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 9.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 51.0, 126.3, 127.9, 128.5, 129.1, 132.0, 135.9, 143.5, 182.3 ppm.

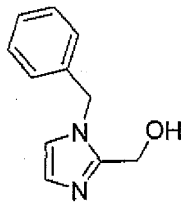
$C_{11}H_{11}N_2O$ $[M+H]^+$ 187.0866について算出されたHRMSは、187.0870であった。

【００７４】

（予備的な実施例Ｌ）

【００７５】

【化２１】



【００７６】

予備的な実施例Ｋから得られた化合物（３．４２ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）を、エタノール（２０ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃まで冷却し、$NaBH_4$（０．３５ｇ、９．１９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１０時間にわたって２５℃において撹拌した。生じた混合物を、NH_4Clの飽和水溶液（１０ｍＬ）との水（５０ｍＬ）の混合物に注ぎ、それからＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）を用いて抽出した。混合性の有機層を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、濃縮した。白色の固体として、生成物（３．３２ｇ、９６％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 49.8, 56.0, 120.7, 127.0, 127.4, 128.2, 129.0, 136.5, 148.3 ppm.

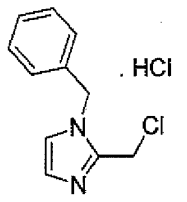
$C_{11}H_{13}N_2O$ $[M+H]^+$ 189.1022について算出されたHRMSは、189.1022であった。

【００７７】

（予備的な実施例Ｍ）

【００７８】

【化２２】



【００７９】

予備的な実施例Ｌから得られた化合物（１．９４ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ）を、無水ジクロロメタン（１５ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃まで冷却した。$SOCl_2$（７５３ｍｇ、６．３８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、混合物を１６時間にわたって２５℃において撹拌した。Et_2O（１５ｍＬ）を加え、生じた沈殿物を、ろ過によって回収し、Et_2

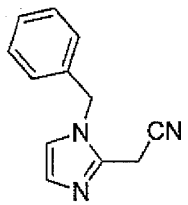
Ｏ（２０ｍＬ）を用いて洗浄した。白色の固体として、生成物（２．２８ｇ、９１％）を得た。
1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 5.25 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.56 - 7.29 (m, 3H), 7.90 - 7.65 (m, 2H) ppm.
13C NMR (126 MHz, DMSO-d6): δ 31.6, 50.1, 120.3, 123.5, 128.1, 128.5, 128.8, 134.3, 141.7 ppm。

【００８０】

（予備的な実施例Ｎ）

【００８１】

【化２３】



【００８２】

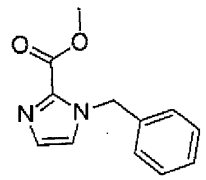
予備的な実施例Ｍから得られた化合物（７７ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、無水ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）に溶解させ、ＫＣＮ（５０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１８時間にわたって２５℃において撹拌し；それから水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、ブライン（２５ｍＬ）を用いて洗浄し、$MgSO_4$に通して乾燥させ、濃縮した。黄色の固体として、生成物（６６ｍｇ、８９％）を分離した。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.74 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 17.5, 50.4, 114.8, 122.4, 127.1, 128.6, 128.8, 129.4, 135.0, 136.8 ppm.
$C_{12}H_{12}N_3[M+H]^+$ 198.1026について算出されたHRMSは、198.1023であった。

【００８３】

（予備的な実施例Ｏ）

【００８４】

【化２４】



【００８５】

予備的な実施例Ｋから得られた化合物（１．０２ｇ、５．４８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解させた。K_2CO_3（１．５１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）およびI_2（２．３８ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１８時間にわたって還流させた。混合物を、$Na_2S_2O_3$の１０％水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍｌ）を用いて抽出した。混合性の有機抽出物を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製した。白色の固体として、生成物（０．８３ｇ、７０％）を得た。

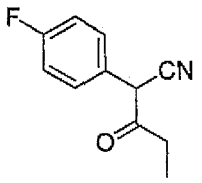
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.93 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 3H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 51.7, 52.4, 125.4, 127.5, 128.2, 129.0, 130.0, 136.3, 136.4, 159.7, 159.7 ppm.
$C_{12}H_{13}N_2O_2[M+H]^+$ 217.0972について算出されたHRMSは、217.0972であった。

【００８６】

（予備的な実施例１Ａ）

【００８７】

【化２５】



【００８８】

２－（４－フルオロフェニル）アセトニトリル（１．１３ｇ、８．３ｍｍｏｌ）の、無水ＴＨＦ（４ｍＬ）における溶液を、ＮａＨ（鉱油における６０％の懸濁物、０．６７ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）にN_2条件において加えた。混合物を、２０分にわたって撹拌し、それからプロピオン酸メチル（０．７３ｇ、８．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をさらなる２時間にわたって２５℃において撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、NH_4Clの水溶液（５０ｍＬ）を加えた。混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×７５ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥＴＯＡＣ－３：１）によって精製して、黄橙色の油状物として、生成物（１．４６ｇ、９２％）を生じさせた。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (t, 2H, J = 7.2 Hz). 2.74 - 2.56 (m, 1H), 4.68 (s. 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 7.8, 32.5, 49.9, 116.4, 116.9 (d, J = 22.0 Hz), 126.0 (d, J = 3.4 Hz), 130.0 (d, J = 8.3 Hz), 163.3 (d. J = 249,6 Hz), 199.4 ppm.
$C_{11}H_9FNO$ $[M-H]^-$ 190.0674について算出されたHRMSは、190.0672であった。

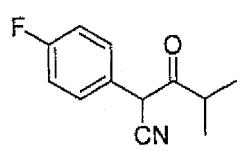
【００８９】

（予備的な実施例１Ｂ）

予備的な実施例１Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、プロピオン酸メチルの代わりに、イソ酪酸メチルを用いて、以下に示されている化合物１Ｂを調製した。

【００９０】

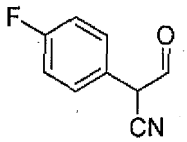
【化２６】



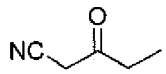
【００９１】

白色の固体。
ＭＰ＝５８．５～５９．８℃。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.05 (hept, 1H. J = 7.0 Hz), 4.98 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.8, 19.0, 39.0, 48.5, 116.4, 116.9 (d, J = 21.1 H

z), 125.9 (d, J = 3.1 Hz), 130.2 (d, J = 8.6 Hz), 163.2 (d, J = 249.6 Hz), 202.5 ppm.
$C_{12}H_{11}FNO$ $[M-H]^-$ 204.0830について算出されたHRMSは、204.0838であった。
【００９２】
（予備的な実施例１Ｃ）
予備的な実施例１Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、プロピオン酸メチルの代わりに、ギ酸エチルを用いて、以下に示されている化合物１Ｃを６０％の収率において調製した。
【００９３】
【化２７】



【００９４】
黄白色の固体。
ＭＰ＝１４５．０～１４６．０℃。
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 6.6, 5.2, 2.1 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.6, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 12.14 (s, 2H).
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 88.5, 88.8, 115.4 (d, J = 21.7 Hz), 115.7 (d, J = 21.8 Hz), 116.7, 120.1, 126.1 (d, J = 8.1 Hz), 128.0 (d, J = 3.5 Hz), 128.4 (d, J = 8.1 Hz), 128.6 (d, J = 2.8 Hz), 157.8, 160.5 (d, J = 244.2 Hz), 160.9 (d, J = 243.4 Hz).
C_9H_5FNO $[M-H]^-$ 162.0361について算出されたHRMSは、162.0360であった。
【００９５】
（予備的な実施例２Ａ）
【００９６】
【化２８】



【００９７】
プロピオン酸メチル（３．８２ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）およびアセトニトリル（５．３３ｇ、１３０．０ｍｍｏｌ）の、無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）における溶液を、ＮａＨ（鉱油における６０％の懸濁物、５．２０ｇ、１３０．０ｍｍｏｌ）に対して窒素条件において加え、混合物を４時間にわたって還流させた。反応混合物を、０℃まで冷却し、NH_4Clの飽和水溶液（１００ｍＬ）を用いて反応を停止させ、ＥｔＯＡｃ（３×７５ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－４：１）によって精製し、無色の液体として、生成物（３．５ｇ、９０％）を生じさせた。
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.66 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.46 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6, 31.8, 35.8, 114.0, 198.1 ppm.
C_5H_6NO $[M-H]^-$ 96.0455について算出されたHRMSは、96.0462であった。
【００９８】
（予備的な実施例２Ｂ～２Ｋ）

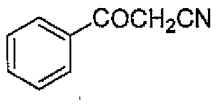
予備的な実施例２Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、プロピオン酸メチルの代わりに、指定されているエステルを用いて、以下に示されている化合物を調製した。

【００９９】

（予備的な実施例２Ｂ）

【０１００】

【化２９】



【０１０１】

安息香酸メチルから調製された。

白色の固体。

ＭＰ＝７２．０～７３．２℃。

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl^{3}): δ 4.09 (s, 2H), 7.54 (t, 2H, J = 7.80 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 7.50 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 7.3 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl^{3}): δ 29.6, 113.9, 128.7, 129.4, 130.4, 133.8, 134.5, 134.9, 187.3 ppm.

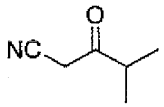
C_9H_6NO [M-H]$^-$ 144.0455について算出されたHRMSは、144.0457であった。

【０１０２】

（予備的な実施例２Ｃ）

【０１０３】

【化３０】



【０１０４】

酪酸メチルから調製された。

淡黄色の固体。

1H NMR (500 MHz, CDCl3): δ 1.19 (d, 6H, J = 6.90 Hz), 2.82 (hept, 1H, J = 6.90 Hz), 3.52 (s, 2H) ppm.

13C NMR (125 MHz, CDCl3): δ 18.0, 30.2, 40.7, 114.0, 201.3 ppm.

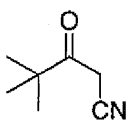
C6H8NO [M+H]+ 110.0611について算出されたHRMSは、110.1618であった。

【０１０５】

（予備的な実施例２Ｄ）

【０１０６】

【化３１】



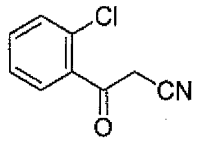
【０１０７】

ピバリン酸メチルから調製された。

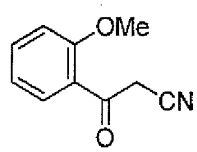
白色の固体。

ＭＰ＝６７．５～６８．４℃。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 (s, 9H), 3.63 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 26.3, 27.6, 44.8, 114.2, 202.9 ppm.
$C_7H_{10}NO$ [M-H]$^-$ 124.0768について算出されたHRMSは、124.0774であった。
【０１０８】
（予備的な実施例２Ｅ）
【０１０９】
【化３２】

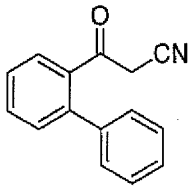


【０１１０】
２－クロロ安息香酸メチルから調製された。
黄色の固体。
ＭＰ＝５７．０～５８．１℃。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.15 (s, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz) ppm;
^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 33.1, 113.5, 127.7, 130.6, 131.2, 131.9, 133.9, 135.9, 189.6 ppm.
$C_7H_5C_1ON$ [M-H]$^-$ 178.0065について算出されたHRMSは、178.0067であった。
【０１１１】
（予備的な実施例２Ｆ）
【０１１２】
【化３３】



【０１１３】
２－メトキシ安息香酸メチルから調製された。
白色の固体。
ＭＰ＝８８．９～８９．７℃。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.98 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, J = 8.4), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 34.3, 56.0, 112.0, 114.8, 121.5, 124.8, 131.6, 135.9, 159.4, 188.2 ppm.
$C_{10}H_7NO_2$[M-H]$^-$ 174.0561について算出されたHRMSは、174.0565であった。
【０１１４】
（予備的な実施例２Ｇ）
【０１１５】

【化３４】



【０１１６】

ビフェニル－２－カルボン酸のエステルから調製された。

黄色の固体。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.21 (s, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 5H), 7.66 - 7.59 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 14.4, 32.3, 60.6, 113.8, 128.2, 129.1, 129.6, 130.7, 132.5, 137.6, 139.8, 141.0, 193.7 ppm.

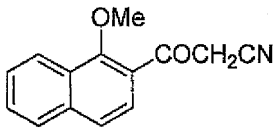
$C_{15}H_{10}NO$ [M-H]- 220.0768について算出されたHRMSは、220.0765であった。

【０１１７】

（予備的な実施例２Ｈ）

【０１１８】

【化３５】



【０１１９】

１－メトキシ－２－ナフトエ酸メチルから調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.08 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H) , 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 33.3, 64.7, 114.6, 123.8, 125.2, 125.2, 125.3, 127.4, 127.8, 128.7, 129.6, 159.0, 188.9 ppm.

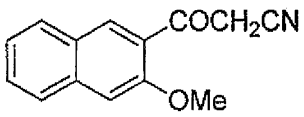
$C_{12}H_{13}N_{2O2}[M+H]^+$ 226.0862について算出されたHRMSは、226.0862であった。

【０１２０】

（予備的な実施例２Ｉ）

【０１２１】

【化３６】



【０１２２】

３－メトキシ－２－ナフトエ酸メチルから調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.08 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 34.1, 55.9, 107.0, 114.6, 125.2, 126.2, 126.6, 128.1, 129.6, 129.8, 133.5, 137.2, 155.3, 188.8 ppm.

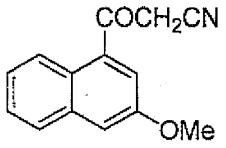
$C_{14}H_{12}NO_2[M+H]^+$ 226.0862について算出されたHRMSは、226.0867であった。

【０１２３】

（予備的な実施例２Ｊ）

【０１２４】

【化３７】



【０１２５】

３－メトキシ－１－ナフトエ酸メチルから調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.05 (s, 2H) , 4.07 (s, 3H) , 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H) , 7.47 - 7.40 (m, 1H) , 7.60 - 7.53 (m, 1H) , 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 34.4, 56.6, 112.2, 114.7, 120.3, 123.7, 124.9, 128.5, 198.0, 129.1, 130.9, 134.5, 156.4, 192.5 ppm.

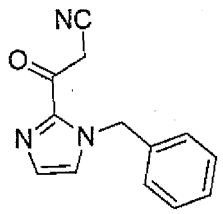
$C_{14}H_{12}NO_2[M+H]^+$ 226.0863について算出されたHRMSは、226.0867であった。

【０１２６】

（予備的な実施例２Ｋ）

【０１２７】

【化３８】



【０１２８】

予備的な実施例Ｏから得られた化合物から調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.31 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 29.7, 52.0, 114.1, 127.7, 127.9, 128.6, 129.2, 130.8, 135.6, 140.6, 179.2 ppm.

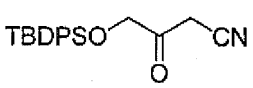
$C_{13}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$ 226.0975について算出されたHRMSは、226.0977であった。

【０１２９】

（予備的な実施例３Ａ）

【０１３０】

【化３９】



【０１３１】

ヘキサンにおけるｎ－ＢｕＬｉ溶液（２．７Ｍ、０．６ｍｌ、１．６２ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（９３．０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）における溶液に、窒素条件の－７８℃において加えた。反応混合物を、３０分にわたって－７８℃において撹拌し、それから予備的な実施例Ａから得られた化合物（０．５０ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）の、無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）における溶液を滴下して加え、混合物を、２時間

にわたって－７８℃において撹拌した。反応混合物を、NH_4Clの飽和水溶液（１０ｍＬ）を用いて停止させ、CH_2Cl_2（３×７５ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－５：１）によって精製して、無色の油状物として、生成物（３６５ｍｇ、７１％）を生じさせた。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 3.74 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 19.3, 26.9, 29.6, 69.2, 113.5, 128.3, 130.6, 131.8, 135.6, 198.3 ppm.

$C_{20}H_{22}NO_2Si$ $[M-H]^-$ 336.1425について算出されたHRMSは、336.1429であった。

【０１３２】

（予備的な実施例３Ｂ～３Ｇ）

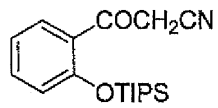
予備的な実施例３Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、予備的な実施例に基づく化合物の代わりに、指定されているエステルを用いて、以下に示されている化合物を調製した。

【０１３３】

（予備的な実施例３Ｂ）

【０１３４】

【化４０】



【０１３５】

予備的な実施例Ｂから化合物から調製された。

無色の油状物。

^{1}H NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (d, 18H, J = 7.5 Hz), 1.44 - 1.34 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.92 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.6, 18.1, 35.5, 114.4, 119.8, 121.7, 127.3, 131.3, 135.1, 156.0, 189.3 ppm.

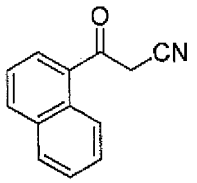
$C_{18}H_{29}NO_2Si$ $[M+H]^+$ 318.1884について算出されたHRMSは、318.1886であった。

【０１３６】

（予備的な実施例３Ｃ）

【０１３７】

【化４１】



【０１３８】

１－ナフトエ酸メチルから調製された。

黄色の固体。

ＭＰ＝９９．０～１０１．０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.20 (s, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.92 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.82 (d, 1H, J = 8.7 Hz) ppm.

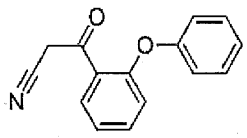
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 32.0, 114.2, 124.4, 125.8, 127.4, 128.9, 129.4, 129.7, 130.6, 131.8, 134.3, 135.4, 189.7 ppm.
$C_{13}H_8NO$ $[M-H]^-$ 194.0611について算出されたHRMSは、194.0608であった。

【０１３９】

（予備的な実施例３Ｄ）

【０１４０】

【化４２】



【０１４１】

２－フェノキシ安息香酸メチルから調製された。

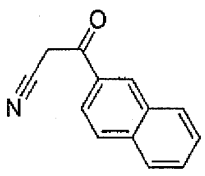
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.16 (s, 2H), 6.85 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 34.2, 114.4, 117.9, 120.1, 123.5, 125.4, 126.2, 130.6, 131.6, 135.6, 154.9, 157.7, 187.8 ppm.
$C_{15}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$ 238.0863について算出されたHRMSは、238.0865であった。

【０１４２】

（予備的な実施例３Ｅ）

【０１４３】

【化４３】



【０１４４】

２－ナフトエ酸メチルから調製された。

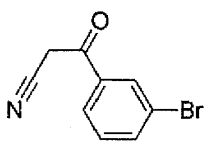
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (s, 2H), 7.61 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 3H), 8.37 - 8.47 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 29.6, 114.0, 123.6, 127.6, 128.1, 129.4, 129.7, 129.9, 130.9, 131.8, 132.5, 136.3, 187.1 ppm.
$C_{13}H_8NO$ $[M-H]^-$ 194.0611について算出されたHRMSは、194.0605であった。

【０１４５】

（予備的な実施例３Ｆ）

【０１４６】

【化４４】



【０１４７】

３－ブロモ安息香酸メチルから調製された。

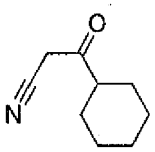
黄色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.06 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.9 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 29.6, 113.4, 123.7, 127.1, 130.8, 131.6, 136.1, 137.8, 186.0 ppm。

【０１４８】

（予備的な実施例３Ｇ）

【０１４９】

【化４５】



【０１５０】

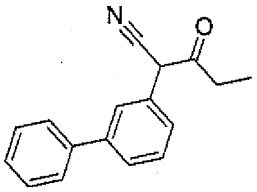
シクロヘキサンカルボン酸メチルから調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 - 1.45 (m, 5H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.96 (m, 2H), 2.55 (tt, J = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 25.4, 25.7, 28.3, 30.4, 50.1, 114.0, 200.5.
$C_9H_{12}NO$ $[M-H]^-$ 150.0956について算出されたHRMSは、150.0951であった。

【０１５１】

（予備的な実施例３Ｈ）

【０１５２】

【化４６】



【０１５３】

窒素の雰囲気下において、脱気した無水ＤＭＦ（３ｍＬ）を、予備的な実施例２Ａから得られた化合物（０．１１３ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、３－ブロモビフェニル（０．２５ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、PPh_3（２７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（０．９９ｇ、３．０５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を、１時間にわたって１５０℃において撹拌し、それから２５℃まで冷却し、NH_4Clの飽和水溶液（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えた。有機相を、分離し、ブライン（１０ｍＬ）を用いて洗浄し、$MgSO_4$に通して乾燥させ、濃縮した。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃｍ１：０～１：２）によって精製して、黄白色の油状物として、生成物（１１６ｍｇ、４６％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.57 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.79 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.44 - 7.53 (m, 3H), 7.56 - 7.66 (m, 4H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 7.8, 33.4, 50.8, 116.5, 126.8, 127.3, 128.1, 129.1, 130.1, 130.6, 140.0, 143.0, 199.5 ppm.

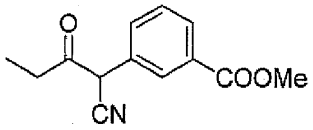
$C_{17}H_{16}NO$ $[M+H]^+$250.1226について算出されたHRMSは、250.1222であった。

【０１５４】

（予備的な実施例３Ｉ）

【０１５５】

【化４７】



【０１５６】

予備的な実施例３Ｈに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、３－ブロモビフェニルの代わりに、３－ブロモ安息香酸メチルを用いて、化合物３Ｉを３３％の収率において調製した。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 7.7, 33.7, 50.3, 52.6, 116.1, 129.3, 129.9, 130.5, 130.6, 131.8, 132.4, 166.1, 199.0 ppm.

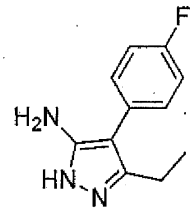
$C_{13}H_{14}NO_3[M+H]^+$ 232.0968について算出されたHRMSは、232.0965であった。

【０１５７】

（予備的な実施例４Ａ）

【０１５８】

【化４８】



【０１５９】

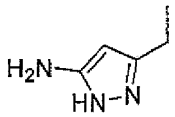
予備的な実施例１Ａから得られた化合物（１．４ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の、エタノール（２５ｍＬ）における溶液に、６４％のヒドラジン水和物（０．８ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸（０．１ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、４時間にわたって$Ｎ_2$条件において還流させ；それから溶媒を蒸発させた。$ＮａＨＣＯ_3$の飽和水溶液（１００ｍＬ）を残余物に加え、混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）を用いて抽出した。有機抽出物を、$ＭｇＳＯ_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－１：１）によって精製して、白色の固体として、生成物（３６５ｍｇ、７１％）を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (q, 3H, J = 7.5 Hz), 2.69 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.48 (s, 2H, J = 77.8 Hz), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 8.51 (s, 1H) ppm.

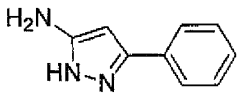
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.2, 18.4, 102.7, 115.2 (d, J = 21,2 Hz), 129.9 (d, J = 7.9 Hz), 130.2 (d, J = 2.8 Hz), 143.3, 150.5, 160.1 (d, J = 241.7 Hz) ppm.

$C_{11}H_{11}FN_3[M+H]^-$ 204.0942について算出されたHRMSは、204.0948であった。

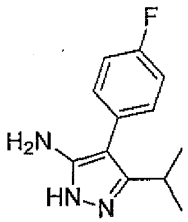
【０１６０】
（予備的な実施例４Ｂ～４Ｗ）
予備的な実施例４Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、以下に示されている化合物を、指定されているケトニトリルから調製した。
【０１６１】
（予備的な実施例４Ｂ）
【０１６２】
【化４９】



【０１６３】
予備的な実施例２Ａから化合物から調製された。
褐色の油状物。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, 3H, J = 7.57 Hz), 2.40 (q, 2H, J = 7.57 Hz), 5.18 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.5, 19.1, 88.9, 146.5, 153.7 ppm.
$C_5H_{10}N_3[M+H]^+$ 112.0869について算出されたHRMSは、112.0874であった。
【０１６４】
（予備的な実施例４Ｃ）
【０１６５】
【化５０】

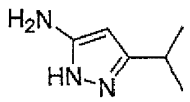


【０１６６】
予備的な実施例２Ｂから得られた化合物から調製された。
白色の固体。
ＭＰ＝１０６．７～１０７．５℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 4.78 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.36 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 11.73 (s, 1H) ppm。
【０１６７】
（予備的な実施例４Ｄ）
【０１６８】
【化５１】

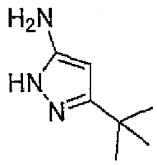


【０１６９】
予備的な実施例１Ｂから得られた化合物から調製された。
白色の固体。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 3.05 (hept, 1H, J = 7.0 Hz), 4.98 (s, 1H), 7.15 δ 7.10 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 22.1, 25.4, 104.5, 116.1 (d, J = 21.5 Hz), 131.3 (d

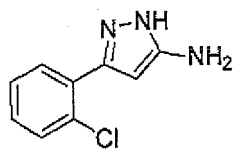
, J = 8.1 Hz), 148.4, 151.7, 175.2, 162.1 (d, J = 246.9 Hz) ppm.
$C_5H_{10}N_3[M+H]^+$ 112.0869について算出されたHRMSは、112.0874であった。
【０１７０】
（予備的な実施例４Ｅ）
【０１７１】
【化５２】



【０１７２】
予備的な実施例２Ｃから得られた化合物から調製された。
暗褐色の蝋状物。
ＭＰ＝７６．９～７７．８℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 1.24 (d, 6H, J = 6.90 Hz), 2.88 (hept, 1H, J = 6.90 Hz), 5.31 - 5.58 (m, 4H, J = 2.5 Hz).
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6): δ 22.4, 26.3, 90.0, 90.1, 152.3, 154.6 ppm.
C_6H_8NO $[M+H]^+$110.0611について算出されたHRMSは、110.1618であった。
【０１７３】
（予備的な実施例）４Ｆ
【０１７４】
【化５３】

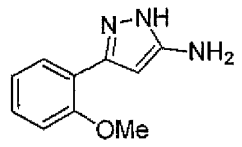


【０１７５】
予備的な実施例からの化合物２Ｄから調製された。
淡紅色の固体。
ＭＰ＝７７．０～７７．５℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (s, 9H), 4.51 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 10.91 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 30.0, 30.6, 87.4, 153.3, 154.0 ppm.
$C_7H_{14}N_3[M+H]^+$ 140.1182について算出されたHRMSは、140.1191であった。
【０１７６】
（予備的な実施例４Ｇ）
【０１７７】
【化５４】

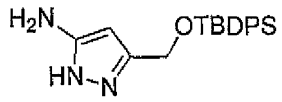


【０１７８】
予備的な実施例２Ｅから得られた化合物から調製された。
黄色の蝋状物。

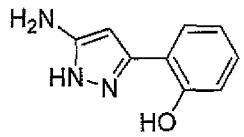
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.82 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, J =7.6 Hz), 7.36 (t, 1H, J =7.0 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz) ppm.
^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 17.6, 24.7, 59.7, 127.1, 128.8, 129.9, 130.2, 130.6, 159.1 ppm.
$C_9H_9C_1N_3[M+H]^+$ 194.0480について算出されたHRMSは、140.0476であった。
【０１７９】
（予備的な実施例４Ｈ）
【０１８０】
【化５５】



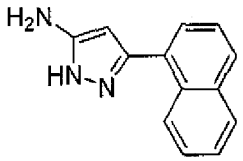
【０１８１】
予備的な実施例２Ｆから得られた化合物から調製された。
無色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.85 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 7.27 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.76 - 7.52 (m, 1H), 11.61 (d, 1H, J = 97.7 Hz) ppm.
^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 55.3, 59.7, 91.3, 110.4, 111.8, 120.5, 126.1, 127.1, 128.5, 155.6 ppm.
$C_{10}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$ 190.0975について算出されたHRMSは、190.0977であった。
【０１８２】
（予備的な実施例４Ｉ）
【０１８３】
【化５６】



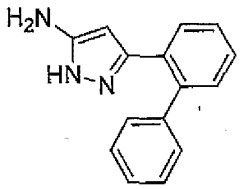
【０１８４】
予備的な実施例３Ａから得られた化合物から調製された。
黄色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.00 (s, 9H), 4.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 6H), 7.61 - 7.69 (m, 4H), 11.27 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 14.0, 18.8, 20.7, 26.5, 26.6, 59.7, 127.8, 129.8, 133.0, 135.0 ppm.
$C_{20}H_{26}N_3OSi$ $[M+H]^+$ 352.1840について算出されたHRMSは、352.1843であった。
【０１８５】
（予備的な実施例４Ｊ）
【０１８６】
【化５７】



【０１８７】
予備的な実施例３Ｂから得られた化合物から調製された（ＴＩＰＳ基は、反応条件において切断される）。
無色の蝋状物。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.17 (s, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H J = 7.7, 1.6 Hz), 12.13 - 11.37 (m, 1H) ppm。
【０１８８】
（予備的な実施例４Ｋ）
【０１８９】
【化５８】

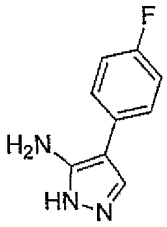


【０１９０】
予備的な実施例３Ｃから得られた化合物から調製された。
白色の固体。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.83 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 6.0, 3.4 Hz), 11.75 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 59.7, 125.4, 125.8, 126.2, 126.2, 127.8, 127.8, 128.2, 130.5, 133.5 ppm.
$C_{13}H_{12}N_3[M+H]^+$ 210.1026について算出されたHRMSは、210.1028であった。
【０１９１】
（予備的な実施例４Ｌ）
【０１９２】
【化５９】



【０１９３】
予備的な実施例２Ｇから得られた化合物から調製された。
暗褐色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.49 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 7.21 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.44 - 7.25 (m, 6H), 7.58 (s, 1H), 11.42 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 59.7, 91.0, 126.8, 127.2, 127.5, 127.9, 128.8, 128.9, 130.4, 137.8, 139.9, 141.4, 147.0 ppm.
$C_{15}H_{14}N_3[M+H]^+$ 236.1182について算出されたHRMSは、236.1184であった。
【０１９４】
（予備的な実施例４Ｍ）
【０１９５】

【化６０】



【０１９６】

予備的な実施例１Ｃから得られた化合物から調製された。

黄色の固体。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.71 (s, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 11.68 (bs, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 115.1 (d, J = 20.9 Hz), 127.2 (d, J = 7.4 Hz), 130.5, 159.7 (d, J = 241.4 Hz) ppm.

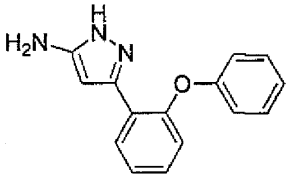
$C_9H_7FN_3$[M-H]$^-$ 176.0629について算出されたHRMSは、176.0627であった。

【０１９７】

（予備的な実施例４Ｎ）

【０１９８】

【化６１】



【０１９９】

予備的な実施例３Ｄから得られた化合物から調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.66 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 11.69 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 117.4, 120.6, 122.7, 124.2, 127.7, 128.6, 129.9, 152.1, 157.1 ppm.

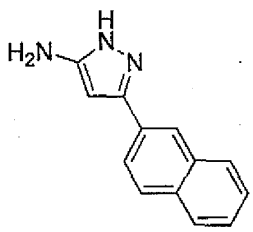
$C^{15}H^{14}N^{3}O$ [M+H]$^+$ 252.1131について算出されたHRMSは、252.1138であった。

【０２００】

（予備的な実施例４Ｏ）

【０２０１】

【化６２】



【０２０２】

予備的な実施例３Ｅから得られた化合物から調製された。

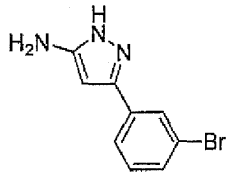
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.83 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.23 - 7.65 (m, 2H), 7.79 - 7.94 (m, 4H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 11.81 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 122.8, 123.4, 125.7, 126.3, 127.5, 127.8, 128.0, 132.2, 133.1 ppm.
$C_{13}H_{12}N_3[M+H]^+$ 210.1026について算出されたHRMSは、210.1031であった。

【０２０３】

（予備的な実施例４Ｐ）

【０２０４】

【化６３】



【０２０５】

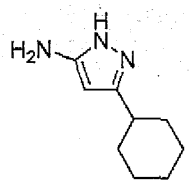
予備的な実施例３Ｆから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.87 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 11.74 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 122.0, 123.7, 127.0, 129.6, 130.7 ppm.
$C_9H_9BrN_3[M+H]^+$ 237.9974について算出されたHRMSは、237.9979であった。

【０２０６】

（予備的な実施例４Ｑ）

【０２０７】

【化６４】



【０２０８】

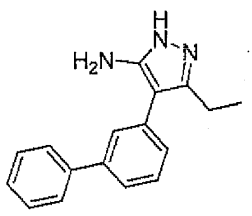
予備的な実施例３Ｇから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.11 - 1.47 (m, 5H), 1.63 - 1.85 (m, 3H), 1.86 - 2.00 (m, 2H), 2.43 - 2.65 (m, 1H), 5.13 (s, 3H), 5.42 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 26.0, 26.1, 32.7, 35.8, 90.1, 151.2, 154.5 ppm.
$C_9H_{16}N_3[M+H]^+$ 166.1339について算出されたHRMSは、166.1335であった。

【０２０９】

（予備的な実施例４Ｒ）

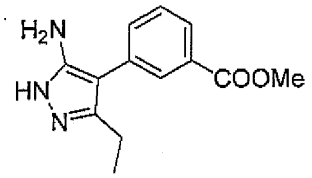
【０２１０】

【化６５】

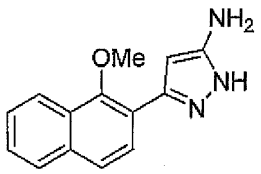


【０２１１】

予備的な実施例３Ｈから得られた化合物から調製された。
淡黄色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.60 (s, 3H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 4H), 7.57 - 7.65 (m, 3H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 13.3, 18.8, 105.9, 125.2, 127.3, 127.5, 127.7, 127.8, 129.4, 133.8, 141.2, 141.9, 143.9, 152.2 ppm.
$C_{17}H_{18}N_3[M+H]^+$ 264.1495について算出されたHRMSは、264.1496であった。
【０２１２】
（予備的な実施例４Ｓ）
【０２１３】
【化６６】

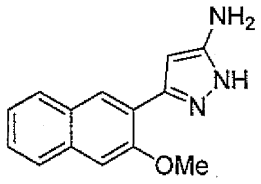


【０２１４】
予備的な実施例３Ｉから得られた化合物から調製された。
無色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 11.47 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.2, 30.6, 52.1, 125.7, 128.5, 128.9, 129.9, 132.7, 134.7, 166.4 ppm。
【０２１５】
（予備的な実施例４Ｔ）
【０２１６】
【化６７】



【０２１７】
予備的な実施例２Ｈから得られた化合物から調製された。
無色の蝋状物。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.79 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 60.9, 122.0, 125.3, 123.9, 126.2, 126.4, 127.8, 128.0, 133.7, 151.8 ppm.
$C_{14}H_{14}N_3O$ $[M+H]^+$ 240.1131について算出されたHRMSは、240.1137であった。
【０２１８】
（予備的な実施例４Ｕ）
【０２１９】

【化６８】



【０２２０】

予備的な実施例から得られた化合物から調製された。

無色の蝋状物。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.97 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.81 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 11.71 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 55.5, 91.7, 106.1, 123.9, 126.3, 127.5, 128.1, 133.3, 154.4, 154.4 ppm.

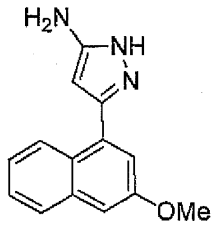
$C_{14}H_{14}N_3O$ $[M+H]^+$ 240.1131について算出されたHRMSは、240.1137であった。

【０２２１】

（予備的な実施例４Ｖ）

【０２２２】

【化６９】



【０２２３】

予備的な実施例２Ｊから得られた化合物から調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.84 (s, 3H) 4.61 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 11.50 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 56.3, 114.0, 123.5, 123.7, 124.6, 124.7, 126.5, 127.8, 127,9, 127.9, 128.3, 129.9, 133.3, 154.8 ppm.

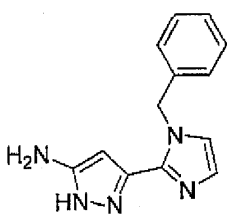
$C_{14}H_{14}N_3O$ $[M+H]^+$ 240.1131について算出されたHRMSは、240.1129であった。

【０２２４】

（予備的な実施例４Ｗ）

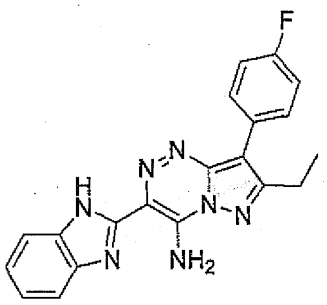
【０２２５】

【化７０】



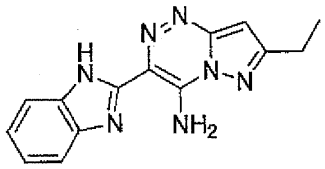
【０２２６】

予備的な実施例２Ｋから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.19 (s, J = 71.3 Hz, 1H), 5.66 (s, J = 109.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.76 (s, J = 19.5 Hz, 1H), 11.67 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 49.4, 113.3, 119.6, 127.0, 127.2, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 137.3 ppm.
$C_{13}H_{14}N_5$[M+H]$^+$ 240.1244について算出されたHRMSは、240.1250であった。
【０２２７】
（予備的な実施例５Ａ）
【０２２８】
【化７１】

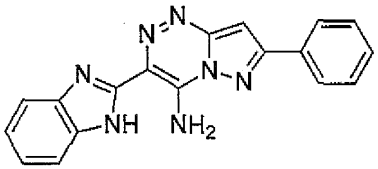


【０２２９】
予備的な実施例４Ａから得られた化合物（０．４ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ水溶液（０．７ｍＬ、７．８ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－１０℃まで冷却し、ＮａＮＯ$_2$（０．３ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）における、予冷した（－５℃）溶液を加えた。反応混合物を、２０分にわたって撹拌し、それからＫＯＡｃ（１．２ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）＋２－（シアノメチル）－ベンズイミダゾール（０．３６ｇ、２．３ｍｍｏｌ）の予冷した溶液（－５℃）を加えた。生じた混合物を３時間にわたって２５℃において撹拌した。沈殿物を、ろ過し、水（２５ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄した。生成物を、真空下において乾燥させて、さらなる精製なしにつぎの段階に直接に使用される緑色の固体を生じさせた。
【０２３０】
固体を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、混合物を３時間にわたってＮ$_2$条件において還流させた。溶液を水（１００ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を、ろ過によって回収し、５０℃においてジオキサン（１０ｍＬ）に溶解させ、溶液を水（１００ｍＬ）に注いだ。沈殿物を、ろ過によって回収し、水（１０ｍＬ）、それからＥｔ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄し、真空下において乾燥させて、黄色の固体として、生成物（２００ｍｇ、７０％）を生じさせた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.35 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 3.05 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 9,34 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 13.35 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.1, 20.9, 107.3, 111.5, 115.5 (d, J = 21.5 Hz), 118.3, 119.2, 121.9, 122.9, 127.7, 130.9 (d, J = 8.1 Hz), 133.7, 138.7, 142.7, 146.3, 150.1, 158.1, 161.1 (d, J = 244.2 Hz) ppm.
$C_{20}H_{17}FN_7$[M+H]$^+$ 374.1524について算出されたHRMSは、374.1529であった。
【０２３１】
（予備的な実施例５Ｂ～５Ｏ）
予備的な実施例５Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、以下に示されている化合物を、指定されているアミノピラゾールから調製した。

【０２３２】
（予備的な実施例５Ｂ）
【０２３３】
【化７２】

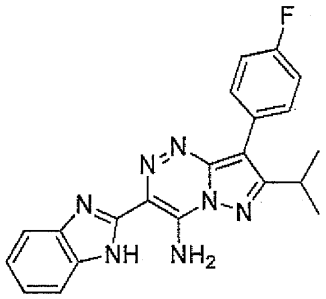


【０２３４】
予備的な実施例４Ｂから得られた化合物から調製された。
橙色の固体。
ＭＰ＝１３６．０～１３７．５℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (t, 3H, J = 7.59 Hz), 2.90 (q, 2H, J = 7.64 Hz), 6.88 (s, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 2H, J = 6.79 Hz), 7.53 (d, 1H, J 6.95 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.76 Hz), 9.29 (s. 1H), 9.89 (s, 1H), 13.40 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.4, 21.7, 94.5, 111.4, 118.2, 118.3, 121.8, 122.8, 133.7, 138.7, 142.6, 149.6, 150.2, 161.6 ppm.
$C_{14}H_{12}N_7[M+H]^-$ 278.1160について算出されたHRMSは、278.1159であった。
【０２３５】
（予備的な実施例５Ｃ）
【０２３６】
【化７３】



【０２３７】
予備的な実施例４Ｃから得られた化合物から調製された。
やや緑色の固体。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.26 (s, 2H), 7.50 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 9.34 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 13.46 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 93.4, 111.5, 118.3, 118.9, 121.8, 122.9, 126.6, 128.9, 129.6, 138.8, 150.0, 150.3, 156.3 ppm.
$C_{18}H_{14}N_7[M+H]^+$ 328.1305について算出されたHRMSは、328.1306であった。
【０２３８】
（予備的な実施例５Ｄ）
【０２３９】

【化７４】



【０２４０】

予備的な実施例４Ｄから得られた化合物から調製された。

緑褐色の固体。

ＭＰ＞２５０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.40 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 3.45 (hept, 1H, J - 6.9 Hz), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.83 - 7.71 (m, 3H), 9.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 13.35 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 22.3, 26.3, 107.0, 111.5, 115.5 (d, J = 21.5 Hz), 118.3, 119.1, 121.8, 122.9, 127.6, 131.4 (d, J = 7.9 Hz), 133.7, 138.7, 148.2 (d, J = 465.7 Hz), 160.2, 160.2, 161.9, 162.1 ppm.

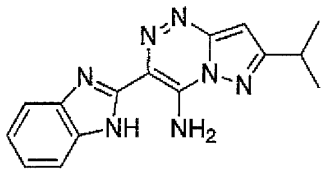
$C_{21}H_{19}FN_7[M+H]^+$ 386.1535について算出されたHRMSは、386.1541であった。

【０２４１】

（予備的な実施例５Ｅ）

【０２４２】

【化７５】



【０２４３】

予備的な実施例４Ｅから得られた化合物から調製された。

橙色の固体。

ＭＰ＞２５０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 3.22 (hept, 1H. J = 13.9, 7.0 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.53 (d, 1H. J = 7.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 9.22 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 13.40 (s. 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 22.4, 28.2, 93.2, 111.4, 118.2, 118.3, 121.8, 122.8, 133.7, 138.7, 142.7, 149.6, 150.2, 165.9 ppm.

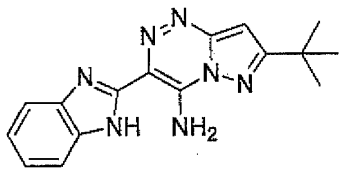
$C_{15}H_{15}N_7[M+H]^+$ 294.1462について算出されたHRMSは、294,1450であった。

【０２４４】

（予備的な実施例５Ｆ）

【０２４５】

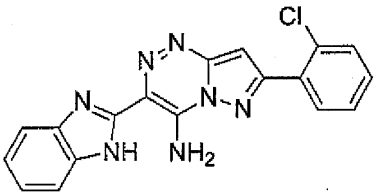
【化７６】



【０２４６】
予備的な実施例４Ｆから得られた化合物から調製された。
黄色の固体。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.45 (s, 9H), 6.95 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 9.05 (s. 1H), 9.85 (s, 1H), 13.39 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 30.1, 33.7, 93.0, 111.4, 118.2, 118.2, 121.7, 122.8, 133.7, 138.7, 142.7, 149.5, 150.2, 168.6 ppm.
$C_{16}H_{16}N_7$[M+H]$^-$ 306.1473について算出されたHRMSは、306.1478であった。

【０２４７】
（予備的な実施例５Ｇ）

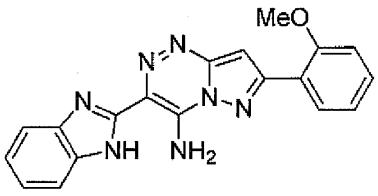
【０２４８】
【化７７】



【０２４９】
予備的な実施例４Ｇから得られた化合物から調製された。
橙色の固体。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.26 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 3H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 13.50 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 66.3, 97.2, 111.5, 118.3, 119.1, 121.9, 122.9, 127.4, 130.4, 130.9, 131.5, 132.0, 138.9, 142.6, 149.5, 149.9, 154.1 ppm.
$C_7H_{14}N_3$[M+H]$^+$ 140.1182について算出されたHRMSは、140.1191であった。

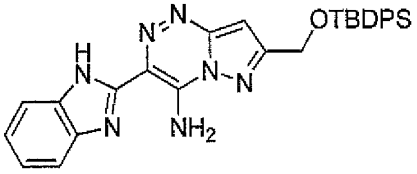
【０２５０】
（予備的な実施例５Ｈ）

【０２５１】
【化７８】

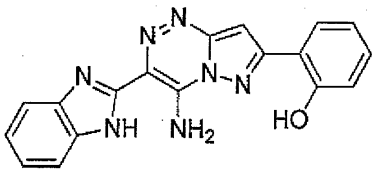


【０２５２】
予備的な実施例４Ｈから得られた化合物から調製された。
黄色の固体。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.99 (s, 3H), 7.14 (td, 1H, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.30 - 7.21 (m. 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.28 (dd, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 9.32 (s, 1H), 9.92 (s. 1H), 13.45 (s. 1H) ppm;

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 55.6, 97.3, 111.5, 112.2, 118.3, 118.7, 120.0, 120.5, 121.8, 122.9, 128.9, 131.0, 133.7, 138.6, 142.7, 149.8, 150.1, 153.3, 157.4 ppm.
$C_7H_{14}N_3[M+H]^+$ 140.1182について算出されたHRMSは、358.1412であった。
【０２５３】
（予備的な実施例５Ｉ）
【０２５４】
【化７９】

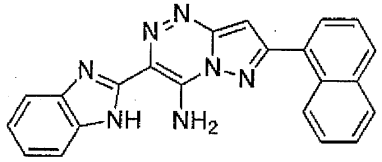


【０２５５】
予備的な実施例４Ｉから得られた化合物から調製された。
生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（CH_sCl_2／ＭｅＯＨ－１０：１）によってさらに精製した。
橙色の固体。
ＭＰ＝２３３．５～２３４．０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (s, 9H), 5.02 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 6H), 7.54 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.70 (d, 4H, J = 7.2 Hz), 7.74 (d, 1H. J = 7.7 Hz), 9.34 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 13.45 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 18.8, 26.6, 60.3, 94.5, 111.4, 118.3, 118.8, 121.8, 127.4, 128.0, 130.0, 132.5, 134.4, 135.0, 138.9, 149.5, 150.0, 158.8 ppm.
$C_{29}H_{30}N_7OSi$ $[M+H]^+$ 520.2276について算出されたHRMSは、520.2273であった。
【０２５６】
（予備的な実施例５Ｊ）
【０２５７】
【化８０】



【０２５８】
予備的な実施例４Ｊから得られた化合物から調製された。
橙色の固体。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.03 - 6.98 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 9.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 13.46 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 94.7, 111.5, 116.6, 117.1, 118.3, 119.1, 119.4, 121.8, 122.9, 128.6, 130.9, 133.7, 138.6, 142.7, 149.4, 150.0, 155.0, 155.9 ppm.
$C_{13}H_{10}N_7O$ $[M+H]^+$ 280.0941について算出されたHRMSは、280.0945であった。
【０２５９】
（予備的な実施例５Ｋ）
【０２６０】

【化８１】



【０２６１】

予備的な実施例４Ｋから得られた化合物から調製された。

赤色の固体。

ＭＰ＞２５０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H, J = 7.1, 1.1), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 8.2), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 13.51 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 97.2, 111.5, 114.1, 118.3, 119.0, 121.8, 122.9, 125.4, 125.8, 126.2, 127.0, 128.4, 128.4, 129.6, 129.8, 130.6, 133.4, 139.0, 142.7, 149.5, 150.1, 156.8 ppm.

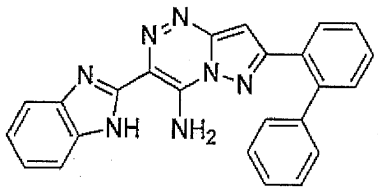
$C_{22}H_{16}N_7[M+H]^+$ 378.1462について算出されたHRMSは、378.1459であった。

【０２６２】

（予備的な実施例５Ｌ）

【０２６３】

【化８２】



【０２６４】

予備的な実施例４Ｌから得られた化合物から調製された。

ベージュ色の固体。

ＭＰ＞２５０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.11 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 13.43 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 96.7, 109.5, 111.4, 118.3, 118.7, 121.8, 122.9, 127.4, 127.6, 128.3, 129.2, 129.3, 130.0, 130.5, 130.6, 138.7, 140.6, 141.3, 142.6, 149.0, 149.9, 156.7 ppm.

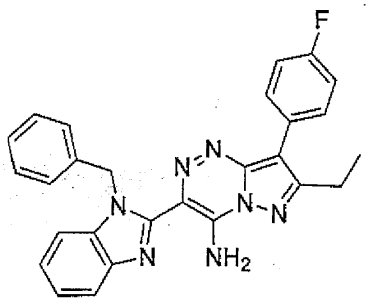
$C_{24}H_{18}N_7[M+H]^+$ 404.1618について算出されたHRMSは、404.1615であった。

【０２６５】

（予備的な実施例５Ｍ）

【０２６６】

【化８３】



【０２６７】

予備的な実施例４Ａおよび予備的な実施例Ｄから得られた化合物から調製された。生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ－１：１）によってさらに精製した。

黄色の固体。

ＭＰ＞２５０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, 3H, J = 7.5 Hz) 3.05 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 6.30 (s, 2H), 7.20 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 10.37 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.1, 20.8, 48.9, 107.1, 110.8, 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 118.6, 120.5, 122.7, 122.9 (d, J = 67.5 Hz), 126.6, 127.1, 127.5, 128.4, 130.8 (d, J = 8.1 Hz), 135.3, 137.6, 139.5, 141.1, 145.5, 148.0, 158.0, 161.0 (d, J = 244.1 Hz) ppm.

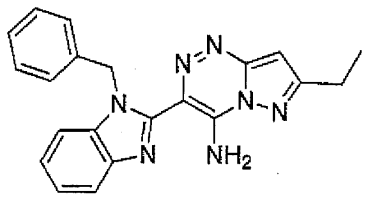
$C_{27}H_{23}N_7F$ $[M+H]^+$ 464.1993について算出されたHRMSは、464.1997であった。

【０２６８】

（予備的な実施例５Ｎ）

【０２６９】

【化８４】



【０２７０】

予備的な実施例４Ｂおよび予備的な実施例Ｄから得られた化合物から調製された。生成物を、シリカゲルによるカラムフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ－１０：１）によってさらに精製した。

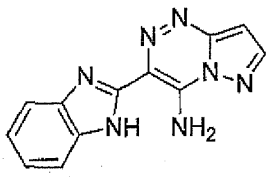
褐色の固体。

ＭＰ＝２１９．８～２２０．７℃。

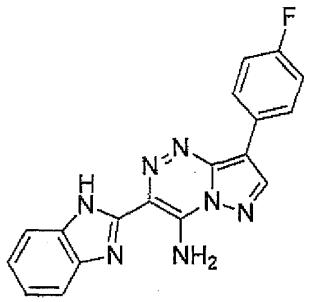
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.35 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.89 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 6.27 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 3H), 7.23 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.26 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.4, 21.7, 48.9, 94.4, 110.7, 118.6, 119.6, 122.6, 123.2, 126.7, 127.1, 128.4, 135.4, 137.6, 139.5, 141.0, 148.1, 148.8, 161.7 p

pm.
$C_{21}H_{20}N_7[M+H]^+$ 370.1775について算出されたHRMSは、370.1776であった。
【０２７１】
（予備的な実施例５Ｏ）
【０２７２】
【化８５】

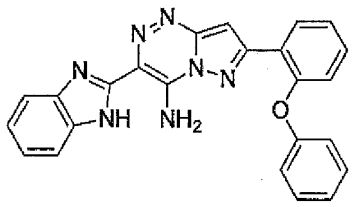


【０２７３】
３－アミノピラゾールから調製された。
橙色－褐色の固体。
ＭＰ＞２５０℃（摂氏）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.39 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 13.45 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 96.7, 111.4, 118.3, 118.4, 121.8, 122.9, 133.7, 139.2, 142.7, 146.1, 149.1, 150.1 ppm.
$C_{12}H_8N_7[M-H]^-$ 250.0846について算出されたHRMSは、250.0844であった。
【０２７４】
（予備的な実施例５Ｐ）
【０２７５】
【化８６】

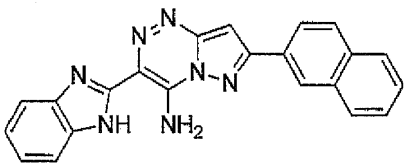


【０２７６】
予備的な実施例４Ｍから得られた化合物（０．２２ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）に溶解させ、３５％のＨＣｌ水溶液（０．４４ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－１０℃まで冷却し、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）におけるＮａＮＯ$_2$（０．１７ｇ、２．５ｍｍｏｌ）の、予冷した（－５℃）溶液を加えた。反応混合物を、２０分にわたって撹拌し、それからＫＯＡｃ（０．７４ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）＋２－（シアノメチル）ベンズイミダゾール（０．２４ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）における予冷した溶液（－５℃）を加えた。生じた混合物を、２５℃まで温めて放置し、３時間にわたって撹拌した。沈殿した固体を、ろ過し、氷冷した水（２０ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄した。生成物を、真空下において乾燥させて、さらなる精製なしにつぎの段階に直接に使用される黄灰色の固体を生じさせた。
【０２７７】
固体を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解させ、混合物を２時間にわたってＮ$_2$条件において還流させた。溶媒を蒸発させた。残余物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と混合し、水（２×

５０ｍＬ）、それからブライン（２×５０ｍＬ）を用いて洗浄した。有機相を、ＭｇＳＯ$_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物にCH_2Cl_2（５ｍＬ）およびジエチルエーテル（１０ｍＬ）を加え、粉砕後に、沈殿物を、ろ過し、氷冷したジエチルエーテル（２０ｍＬ）を用いてリンスした。固体を、真空下において乾燥させて、黄色の固体として、生成物（２３５ｍｇ、５４％）を得た。
ＭＰ＞３５０℃（摂氏）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.26 (s, 2H), 7.34 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 13.45 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 108.9, 115.7 (d, J = 21.6 Hz), 119.3, 127.9 (d, J = 7.6 Hz), 139.4, 143.6, 145.0, 149.9, 160.9 (d, J = 244.7 Hz) ppm.
$C_{18}H_{11}FN^7$[M+H]$^+$ 344.1065について算出されたHRMSは、344.1069であった。
【０２７８】
（予備的な実施例５Ｑ～５Ｚａ）
予備的な実施例５Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、以下に示されている化合物を、指定されているアミノピラゾールから調製した。
【０２７９】
（予備的な実施例５Ｑ）
【０２８０】
【化８７】



【０２８１】
予備的な実施例４Ｎから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.93 - 7.19 (m, 4H), 7.19 - 7.34 (m, 3H), 7.40 (s, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 13.46 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 96.6, 111.5, 117.5, 118.3, 118.9, 120.7, 121.8, 122.9, 123.2, 123.8, 124.4, 129.6, 130.1, 131.2, 133.7, 138.7, 142.7, 149.8, 150.0, 152.3, 153.8, 156.8 ppm.
$C_{24}H_{18}N_7O$ [M+H]$^+$ 420.1567について算出されたHRMSは、420.1565であった。
【０２８２】
（予備的な実施例５Ｒ）
【０２８３】
【化８８】



【０２８４】
予備的な実施例４Ｏから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.26 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.64 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.5

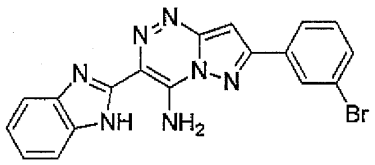
Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 13.47 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 93.7, 111.5, 118.3, 119.0, 121.8, 122.9, 124.2, 125.9, 126.8, 126.9, 127.7, 128.3, 128.5, 129.2, 132.9, 133.4, 133.7, 138.8, 142.7, 150.0, 150.3, 156.2 ppm.
$C_{22}H_{16}N_7[M+H]^+$ 378.1462について算出されたHRMSは、378.1449であった。

【０２８５】

（予備的な実施例５Ｓ）

【０２８６】

【化８９】



【０２８７】

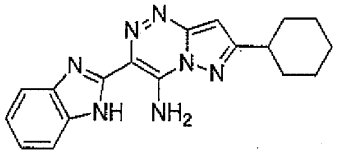
予備的な実施例４Ｐから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 - 7.36 (m, 2H), 7.48 - 7.60 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 13.47 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 93.8, 111.5, 118.3, 119.2, 121.9, 122.3, 122.9, 125.6, 128.9, 131.1, 132.3, 133.7, 134.1, 138.8, 142.7, 149.9, 150.3, 154.6 ppm.
$C_{18}H_{13}BrN_7[M+H]^+$ 406.0410について算出されたHRMSは、406.0412であった。

【０２８８】

（予備的な実施例５Ｔ）

【０２８９】

【化９０】



【０２９０】

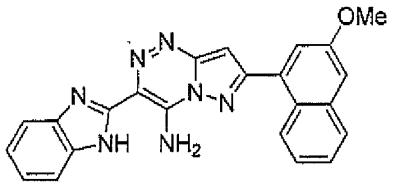
予備的な実施例４Ｑから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.50 (m, 2H), 1.60 (qd, J = 12.5, 3.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.77 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 2H), 2.06 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.23 (dt, J = 15.2, 6.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 13.40 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 25.5, 25.7, 32.4, 37.7, 93.5, 111.4, 118.2, 121.8, 122.8, 133.7, 138.7, 142.7, 149.5, 150.2, 164.8 ppm.
$C_{18}H_{20}N_7[M+H]^+$ 334.1775について算出されたHRMSは、334.1765であった。

【０２９１】

（予備的な実施例５Ｕ）

【０２９２】

【化９１】



【０２９３】

予備的な実施例４Ｖから得られた化合物から調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 1H) , 7.17 (s, 1H) , 7.31 - 7.22 (m, 1H) , 7.46 - 7.37 (m, 1H) , 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H) , 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.68 - 7.63 (m, 1H) , 7.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H) , 7.99 - 7.93 (m, 2H) , 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 2H) , 9.51 (s, 1H) , 9.99 (s, 1H), 13.50 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 56.4, 99.0, 111.4, 113.7, 115.3, 117.9, 118.3, 118.6, 121.8, 122.9, 123.7, 124.7, 127.0, 127.9, 128.2, 131.0, 133.0, 138.9, 149.5, 150.2, 153.4, 155.1 ppm.

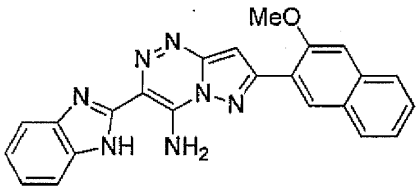
$C_{23}H_{18}N_7O$ $[M+H]^+$ 408.1567について算出されたHRMSは、408.1569であった。

【０２９４】

（予備的な実施例５Ｖ）

【０２９５】

【化９２】



【０２９６】

予備的な実施例４Ｕから得られた化合物から調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.09 (s, 3H), 7.27 (s, 2H) , 7.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H) , 7.66 - 7.49 (m, 4H) , 7.76 (s, 1H) , 8.02 - 7.86 (m, 2H), 8.77 (s, 1H) , 9.43 (s, 1H) , 9.97 (s, 1H), 13.48 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 55.8, 66.3, 97.9, 106.7, 118.8, 121.9, 124.3, 126.5, 127.3, 127.9, 127.9, 128.8, 134.6, 138.7, 149.8, 150.1, 153.2, 155.2 ppm.

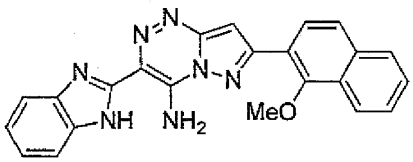
$C_{23}H_{18}N_7O$ $[M+H]^+$ 408.1567について算出されたHRMSは、408.1567であった。

【０２９７】

（予備的な実施例５Ｗ）

【０２９８】

【化９３】



【０２９９】

予備的な実施例４Ｔから得られた化合物から調製された。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.96 (s, 3H), 7.26 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s,

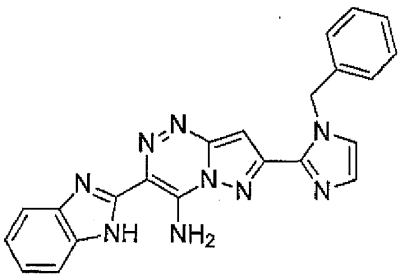
1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.99 (s, J = 46.1 Hz, 1H), 13.50 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 61.8, 66.3, 96.5, 96.6, 111.5, 118.3, 118.9, 120.3, 122.3, 122.5, 124.1, 125.8, 126.0, 126.7, 127.3, 127.9, 135.0, 138.7, 150.1, 150.2, 153.0, 154.8 ppm.
$C_{23}H_{18}N_7O$ $[M+H]^+$ 408.1567について算出されたHRMSは、408.1568であった。

【０３００】

（予備的な実施例５Ｘ）

【０３０１】

【化９４】



【０３０２】

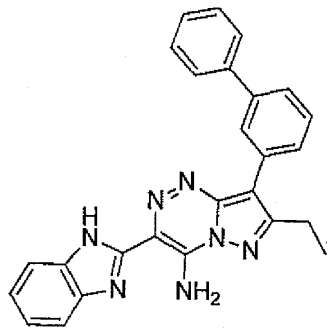
予備的な実施例４Ｗから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.04 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 8H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 13.47 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 60.2, 105.1, 121.5, 128.3, 129.2, 131.8, 132.9, 134.1, 137.4, 137.5, 138.5, 139.2, 143.8, 148.1, 148.8, 148.8, 152.7, 159.0, 159.5, 159.9 ppm.
$C_{22}H_{18}N_9$ $[M+H]^+$ 408.1680について算出されたHRMSは、408.1684であった。

【０３０３】

（予備的な実施例５Ｙ）

【０３０４】

【化９５】



【０３０５】

予備的な実施例４Ｒから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18 - 7.32 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.75 (dt, J = 8.1, 2.1 Hz, 3H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 8.23 (t, J = 1.8 Hz,

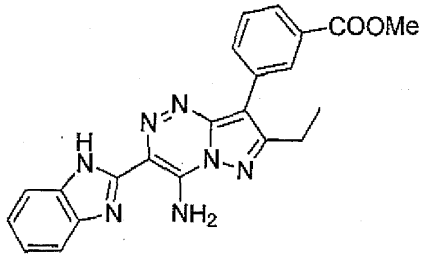
1H), 9.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 13.43 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.1, 21.1, 107.9, 111.5, 118.3, 119.3, 121.8, 122.9, 125.0, 126.7, 127.4, 127.5, 127.6, 129.0, 129.2, 132.0, 133.7, 138.7, 140.2, 140.4, 142.7, 146.5, 150.1, 158.1 ppm.
$C_{26}H_{23}N_7[M+H]^+$ 432.1931について算出されたHRMSは、432.1929であった。

【０３０６】

（予備的な実施例５Ｚ）

【０３０７】

【化９６】



【０３０８】

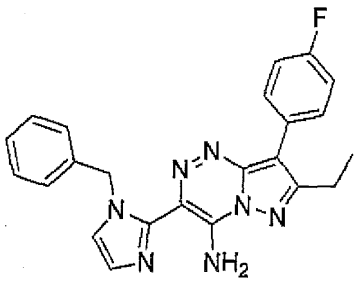
予備的な実施例Ｓから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.10 (q, J = 7.7, Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.36 - 7.17 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H) 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), , 8.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) 9.98 (s, 1H), 13.43 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.0, 21.1, 52.2, 106.7, 111.4, 118.3, 119.6, 121.8, 122.9, 127.1, 129.1, 129.5, 130.0, 132.0, 133.0, 133.7, 138.7, 142.7, 146.4, 150.0, 158.1, 166.2 ppm。

【０３０９】

（予備的な実施例５Ｚａ）

【０３１０】

【化９７】



【０３１１】

予備的な実施例４Ａから得られた化合物および予備的な実施例Ｎから得られた化合物から調製された。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 7.20 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 7.23 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 10.10 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.1, 20.8, 51.2, 106.1, 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 121.4, 126.8, 126.9, 123.4, 127.2, 127.8 (d, J = 3.2 Hz), 128.4, 130.7 (d, J = 8.1 Hz), 138.1 (d, J = 21.7 Hz), 141.7, 145.6, 157.6, 159.9, 161.8 ppm.
^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -115.72 (s) ppm.

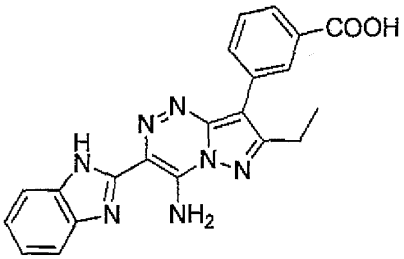
$C_{23}H_{21}FN_7[M+H]^+$ 414.1837について算出されたHRMSは、414.1836であった。

【０３１２】

（予備的な実施例５Ｚｂ）

【０３１３】

【化９８】



【０３１４】

予備的な実施例Ｚから得られた化合物（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）に溶解させ、３ＭのＮａＯＨの水溶液（３ｍＬ）を加え、混合物を１８時間にわたって撹拌した。溶媒を真空下において除去し、それから３Ｍの$KHSO_4$の水溶液（１．５ｍＬ）を残余物に加えた。H_2O（５０ｍＬ）を加え、生じた溶液を、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）を用いて抽出した。混合性の有機抽出物を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯｃ）によって精製して、黄色の固体として、生成物（７ｍｇ、１６％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.11 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 8.58 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 13.42 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.6, 21.6, 107.5, 112.0, 118.8, 120.0, 122.4, 123.5, 127.8, 129.4, 130.2, 137.8, 132.3, 133.2, 134.2, 139.2, 143.2, 147.0 , 150.5, 158.6, 167.8 ppm.

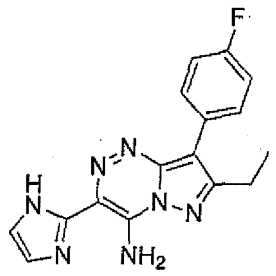
$C_{21}H_{18}N_7O_2[M+H]^+$ 400.1516について算出されたHRMSは、400.1514であった。

【０３１５】

（予備的な実施例５Ｚｃ）

【０３１６】

【化９９】

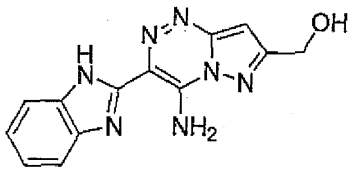


【０３１７】

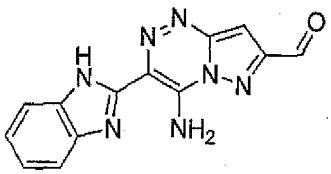
予備的な実施例５Ｚａから得られた化合物（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、脱気したＥｔＯＨ（５ｍＬ）に溶解させ、$Pd(OH)_2$を加え、混合物を３時間にわたってH_2条件において還流させた。溶媒を蒸発させ、残余物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ／１０：１）によって精製した。黄色の固体として、生成物（２２．０ｍｇ、５７％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H)

, 7.19 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 13.09 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.1, 20.8, 106.1, 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 117.5, 120.3, 127.9 (d, J = 29.1 Hz), 130.6 (d, J = 7.8 Hz), 137.1, 146.3, 143.9, 157.5, 159.9, 161.8 ppm.
^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -115.77 (s).
$C_{16}H_{13}FN_7$[M-H]$^-$ 322.1222について算出されたHRMSは、322.1226であった。
【０３１８】
（予備的な実施例６）
【０３１９】
【化１００】

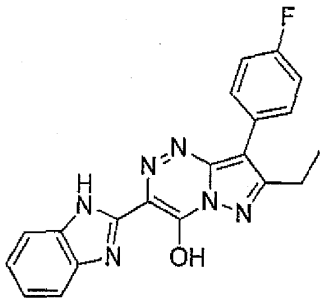


【０３２０】
ＴＨＦにおける１ＭのＴＢＡＦ（０．５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５ｍＬ）予備的な実施例５Ｉから得られた化合物（１３０．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）に、０℃において加えた。混合物を、２時間にわたって２５℃において撹拌し；それから水（５０ｍＬ）に注いだ。沈殿物を、ろ過によって回収し、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／：ＭｅＯＨにおける７ＮのＮＨ$_3$－１０：１）によって精製して、橙色の固体として、生成物（５２ｍｇ、５７％）を生じさせた。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 4.77 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 5.54 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H, J = 6.9, 1.0 Hz), 7.73 (d, 1H. J = 7.2 Hz), 9.42 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 13.43 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 57.7, 94.5, 111.4, 118.2, 118.5, 121.8, 122.8, 133.7, 138.9, 142.6, 149.5, 150.1, 160.8 ppm.
$C_{13}H_{12}N_7O$ [M+H]$^+$ 282.1098について算出されたHRMSは、282.1102であった。
【０３２１】
（予備的な実施例７）
【０３２２】
【化１０１】

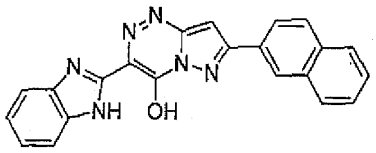


【０３２３】
予備的な実施例６から得られた化合物（５０．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびＩＢＸ（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の、湿潤なＤＭＳＯにおける混合物を、１６時間にわたって５０℃において撹拌した。混合物を水（７ｍＬ）に注ぎ、沈殿物を、ろ過によって回収し、真空下において乾燥させて、黄色の固体として、生成物（２２ｍｇ、４４％）を生じさせた。
ＭＰ＞２５０℃。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.52 (s, 1H),. 7.56 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 7.77 (d, 1H. J = 6.9 Hz), 9.88 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)

, 13.55 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 96.6, 111.6, 118.4, 119.9, 122.0, 123.1, 133.7, 139.5, 142.6, 149.6, 149.7, 153.2, 187.7 ppm.
$C_{13}H_{10}N_7O$ $[M+H]^+$ 280.0941について算出されたHRMSは、280.0945であった。
【０３２４】
（予備的な実施例８Ａ）
【０３２５】
【化１０２】

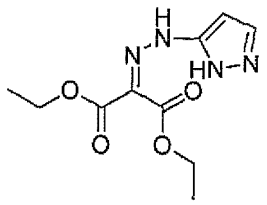


【０３２６】
予備的な実施例５Ａから得られた化合物（５０．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、２３％のＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）に溶解させ、溶液を２時間にわたって還流させた。反応混合物を、水（２０ｍＬ）に注ぎ、$NaHCO_3$の飽和水溶液（１５０ｍＬ）によって中和した。沈殿物を、ろ過によって回収し、水（２０ｍＬ）、それからEt_2O（１５ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄し、真空下において乾燥させて、黄色の固体として、生成物（３５ｍｇ、７０％）を生じさせた。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, 3H, J - 7.5 Hz), 2.93 (q, 2H. J - 7.5 Hz), 7.34 (q, 2H, J - 8.9 Hz), 7.46 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 14.12 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.0, 20.7, 107.9, 113.4, 115.3 (d, J = 21.1 Hz), 119.5, 124.9, 128.0, 130.9 (d, J = 8.0 Hz), 131.1, 147.8, 148.8, 155.9, 161.0 (d. J = 244.1 Hz) ppm.
$C_{20}H_{16}FN_6O$ $[M+H]^+$ 375.1364について算出されたHRMSは、375.1366であった。
【０３２７】
（予備的な実施例８Ｂ）
【０３２８】
【化１０３】

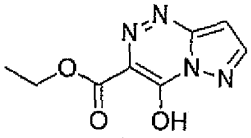


【０３２９】
予備的な実施例８Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、予備的な実施例５Ａの基づく化合物の代わりに、予備的な実施例５Ｒに基づく化合物を用いて、化合物８Ｂを調製した。
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.44 (s, 1H), 7.48 - 7.68 (m, 4H), 7.75 - 7.91 (m, 2H), 7.92 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 8.15 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H) ppm.
$C_{22}H_{15}N_6O$ $[M+H]^+$ 379.1302について算出されたHRMSは、379.1299であった。
【０３３０】
（予備的な実施例９）

【０３３１】
【化１０４】

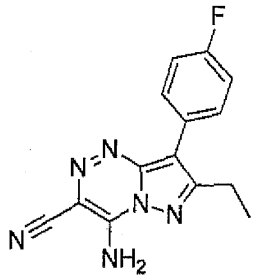


【０３３２】
３－アミノピラゾール（０．３０３ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）をH_2O（５ｍＬ）に溶解させ、３５％のＨＣｌ水溶液（１．２９ｍＬ、１４．６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－１０℃まで冷却させ、H_2O（５ｍＬ）における$NaNO_2$（０．３ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の予冷した（－５℃）溶液を加えた。黄色の反応混合物を、１５時間にわたって０℃において撹拌し、それからＫＯＡｃ（２．１５ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）　＋　マロン酸ジメチル（０．６６ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）における溶液に、－１０℃において加えた。生じた混合物は、赤に色を変じ、混合物を、２５℃まで温めて放置し、それから６時間にわたって撹拌した。それから、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を、水（２０ｍＬ）に続いて加えた。有機相を、分離し、ブライン（２０ｍＬ）を用いて洗浄した。有機相を、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ／２：１；１：１；１：２；０：１）によって精製して、黄色の固体として、生成物（０．５６５ｇ、６１％）を生じさせた。
ＭＰ＝２２７℃（摂氏）。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.78 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2, 14.3, 61.4, 61.5, 93.8, 120.8, 130.5, 152.8, 163.1, 163.5 ppm.
$C_{10}H_{13}N_4O_4[M-H]^-$ 253.0942について算出されたHRMSは、253.0940であった。
【０３３３】
（予備的な実施例１０）
【０３３４】
【化１０５】

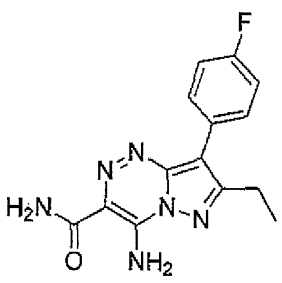


【０３３５】
予備的な実施例９から得られた化合物（０．２５ｇ、１ｍｍｏｌ）を氷酢酸（１０ｍＬ）に溶解させ、混合物を３時間にわたってN_2条件において撹拌した。溶媒を蒸発させた。残余物にCH_2Cl_2（５ｍＬ）を加え、粉砕後に、沈殿物をろ過し、氷冷したCH_2Cl_2（５ｍＬ）用いてリンスした。生成物を真空下において乾燥させて、黄色の固体として、生成物（１９０ｍｇ、９１％）を生じさせた。
ＭＰ＞２５０℃（摂氏）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 14.1, 61.1, 90.0, 127.1, 142.4, 144.9, 147.1, 161

.5 ppm.
$C_8H_9N_4O_3[M+H]^+$ 209.0669について算出されたHRMSは、209.0668であった。
【０３３６】
（予備的な実施例１１）
【０３３７】
【化１０６】



【０３３８】
予備的な実施例４Ａから得られた化合物（０．３６ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）をH_2O（３ｍＬ）に溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および３５％のＨＣｌ水溶液（０．６２ｍＬ、７ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－１０℃まで冷却し、H_2O（２ｍＬ）およびＥｔＯＨ（２ｍＬ）における$NaNO_2$（０．２４ｇ、３．３．５ｍｍｏｌ）の予冷した（－５℃）溶液を加えた。黄色の反応混合物を２０分にわたって０℃において撹拌し、ＫＯＡｃ（１．３７ｇ、１４ｍｍｏｌ）＋マロノニトリル（０．１４ｇ、２．１ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）における予冷した溶液（－１０℃）を加えた。生じた混合物を、１時間にわたって－１０℃において撹拌し、２５℃まで温めて放置し、１０時間にわたって撹拌した。ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）を、水（２０ｍＬ）に続いて加えた。有機相を、分離し、ブライン（２０ｍＬ）を用いて洗浄し、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物にCH_2Cl_2（５ｍＬ）を加え、粉砕後に、沈殿物を、ろ過し、氷冷したCH_2Cl_2（５ｍＬ）を用いてリンスした。固体を真空下において乾燥させて、黄色の固体として、生成物（２５０ｍｇ、５１％）を得た。
ＭＰ＞２１５℃（摂氏）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.44 (m, 2H), 7.67 - 7.87 (m, 2H), 9.27 (s, 2H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 12.8, 20.7, 105.3, 109.5, 115.5 (d, J = 21.7 Hz), 115.9, 126.8 (d, J = 3.6 Hz), 131.1 (d, J = 8.1 Hz), 142.5, 145.5, 158.4, 161.3 (d, J = 244.4 Hz) ppm.
$C_{14}H_{10}FN_6[M-H]^-$ 281.0956について算出されたHRMSは、281.0956であった。
【０３３９】
（予備的な実施例１２）
【０３４０】
【化１０７】



【０３４１】

予備的な実施例１１から得られた化合物（０．０７５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）に溶解させ、ＮａＯＨ（０．０６ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２４時間にわたって８５℃において撹拌した。溶媒を蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を、水（１０ｍＬ）に続いて、残余物に加えた。有機相を、分離し、ブライン（１０ｍＬ）を用いて洗浄し、$MgSO_4$に通して乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ／勾配　２：１；１：１；１：２；０：１）によって精製して、ＮＭＲによって明らかにされている通り、２つ化合物（酸およびアミド）を含んでいる黄橙色の固体（０．０６１ｇ）を得た。この固体を、シリカゲルC_{18}による逆相フラッシュクロマトグラフィー（H_2O：CH_3CN：ＨＣＯＯＨ／勾配　２：１：０；１：１：０；４：６：０．１；３：７：０．１；１：４：０．１；０：１：０．１）によって精製して、橙色の固体として、生成物（０．０５ｇ、６３％）を得た。

ＭＰ＞２５０℃（摂氏）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.22 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 12.9, 20.8, 107.9, 115.4 (d, J = 21.2 Hz), 119.3, 127.4 (d, J = 3.3 Hz), 130.8 (d, J = 8.2 Hz), 140.5, 146.6, 158.1, 161.1 (d, J = 244.0 Hz), 168.3 ppm.

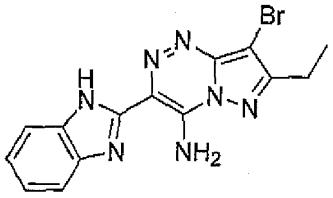
$C_{14}H_{14}FN_6O$ $[M+H]^+$ 301.1208について算出されたHRMSは、301.1209であった。

【０３４２】

（予備的な実施例１３１）

【０３４３】

【化１０８】



【０３４４】

予備的な実施例５Ｂから得られた化合物（１１１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（８ｍＬ）に、窒素条件において懸濁させ、懸濁物を０℃まで冷却した。アセトニトリル（３ｍＬ）におけるＮＢＳ（８４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液を、滴下して加え、混合物を、４時間にわたって２５℃において撹拌し、水（５０ｍＬ）に注いだ。沈殿物（約５分において現れた）を、ろ過し、水（１０ｍＬ）、それからEt_2O（５ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄した。固体を、真空下において乾燥させて、橙色の固体尾として、生成物（１０２ｍｇ、７３％）を得た。

ＭＰ＞２５０℃。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (t, 3H. J = 7.59 Hz), 2.90 (q, 2H, J = 7.60 Hz), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 7.64 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.66 Hz), 9.54 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 13.40 (s, 1H) ppm.

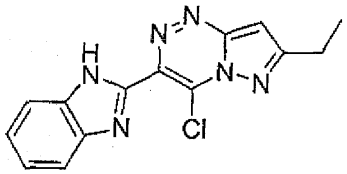
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 12.6, 20.5, 82.5, 111.5, 118.3, 119.7, 121.9, 123.0, 133.7, 138.9, 142.6, 146.0, 149.7, 158.5 ppm.

$C_{14}H_{11}BrN_7$ $[M-H]^-$ 356.0265について算出されたHRMSは、356.0269であった。

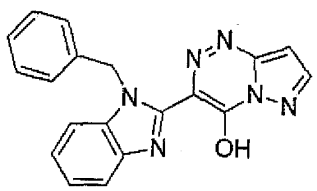
【０３４５】

（予備的な実施例１４）

【０３４６】
【化１０９】

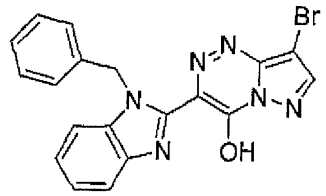


【０３４７】
ＬｉＣｌ（９０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）および予備的な実施例５Ｂから得られた化合物（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、５０℃においてＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を、０℃まで冷却し、それからＳＯＣｌ$_2$（９４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）およびイソアミルニトリル（９４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、５時間にわたって２５℃において撹拌した。混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（２５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）を用いて抽出した。混合性の有機抽出物を、ＭｇＳＯ$_4$に通して乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残余物を、予備的なＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）によって精製した。赤色の固体として、生成物（１０ｍｇ、６％）を分離した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.46 (t, 3H, J = 7.6), 3.11 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.85 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 13.8, 22.4, 102.8, 112.9, 120.7, 121.1, 125.6, 129.1, 129.2, 129.4, 136.0, 143.8, 153.6, 163.7 ppm。
【０３４８】
（予備的な実施例１５）
【０３４９】
【化１１０】



【０３５０】
予備的な実施例Ｃから得られた化合物（０．５３２ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）および予備的な実施例１０から得られた化合物（０．４８２ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）およびＡｃＯＨ（２ｍＬ）に懸濁させた。加熱によって、混合物は、均質になり、それから混合物を４時間にわたって還流させた。２５℃まで冷却した後に、沈殿物が形成された。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を加え、固体を、ろ過し、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄した。固体を、真空下において乾燥させて、黄白色の固体として生成物（０．４５ｇ、５４％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.99 (s, 2H), 6.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.32 (m, 5H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.91 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 14.20 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 48.6, 93.6, 111.6, 116.9, 123.9, 124.1, 126.9, 127.5, 128.5, 133.6, 136.4, 144.5, 146.7, 147.9, 149.5 ppm.
$C_{19}H_{15}N_6O$ $[M+H]^+$ 343.1302について算出されたHRMSは、343.1299であった。
【０３５１】
（予備的な実施例１６１）
【０３５２】

【化１１１】



【０３５３】

予備的な実施例１５から得られた化合物（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦおよびアセトニトリル（２０ｍＬ）に、窒素条件において懸濁させ、懸濁物を０℃まで冷却した。ＤＭＦ（２ｍＬ）におけるＮＢＳ（５５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、滴下して加えた。０℃における１０分の後に、混合物を、２５℃まで温めて放置した。３０分後に沈殿物が現れた。溶媒を蒸発させ、残余物を、氷冷したＥｔＯＨ（１０ｍＬ）を用いて粉砕し、ろ過によって回収し、それからＥｔＯＨ（１０ｍＬ）を用いてフィルタによって洗浄し、真空下において乾燥させた。黄色の固体として、生成物（１１４ｇ、９３％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.29 (s, 2H), 7.22 - 7.35 (m, 5H), 7.49 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 14.18 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 49.6, 112.1, 115.0, 125.1, 126.9, 127.6, 128.6, 132.6, 135.8, 144.1, 146.2, 149.1 ppm.

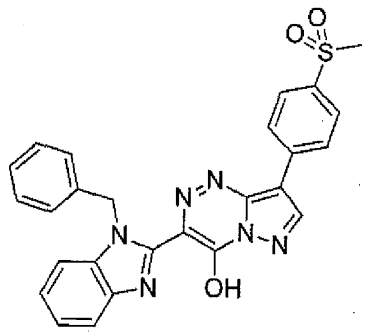
$C_{19}H_{14}BrN_6O$ $[M+H]^+$ 421.0407について算出されたHRMSは、421.0407であった。

【０３５４】

（予備的な実施例１７Ａ）

【０３５５】

【化１１２】



【０３５６】

脱気したジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を、予備的な実施例１６から得られた化合物（３８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、４－メチルスルホンフェニルボロン酸（２２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、$PrCl_2$（ｄｐｐｆ）（３ｍｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（７７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を、４時間にわたってN_2条件の１２０℃において撹拌し、それから、Celiteの充填物に通してろ過し、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）を用いてリンスした。溶媒を真空下において蒸発させ、残余物をＥｔＯＨ（１５ｍＬ）を用いて６０℃において粉砕した。生じた固体を、ろ過によって回収し、ＥｔＯＨを用いてフィルタによって洗浄して、黄色の固体として、生成物（４４ｍｇ、９８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.23 (s, 3H), 6.37 (s, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 4H), 7.45 - 7.58 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 3H), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 14.24 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 43.7, 49.6, 112.1, 126.1, 127.0, 127.4, 127.7, 128.7, 135.8, 137.1, 137.5, 142.7, 149.5 ppm.
$C_{26}H_{19}N_6O_3S$ $[M-H]^-$ 495.1245について算出されたHRMSは、495.1246であった。

【０３５７】

（予備的な実施例１７Ｂ～１７Ｅ）

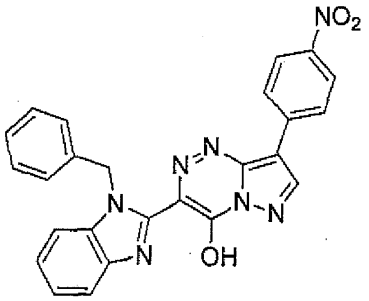
予備的な実施例１７Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、以下に示されている化合物を、指定されている前駆物から調製した。

【０３５８】

（予備的な実施例１７Ｂ）

【０３５９】

【化１１３】



【０３６０】

予備的な実施例１６および４－ニトロフェニルボロン酸から得られた化合物から調製された。

生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ－９：１～５：１）、およびその後のジクロロメタン／ヘキサン（１：１）を用いた粉砕によってさらに精製した。

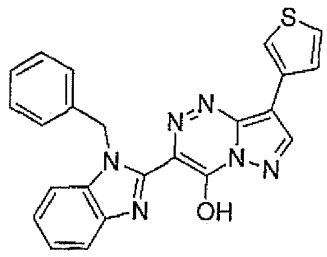
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 5.78 (s, 2H), 7.09 - 7.38 (m, 5H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 111.0, 124.1, 125.3, 126.9, 127.3, 128.4 ppm.
$C_{25}H_{18}N_7O$ $[M+H]^+$ 464.1466について算出されたHRMSは、464.1462であった。

【０３６１】

（予備的な実施例１７Ｃ）

【０３６２】

【化１１４】



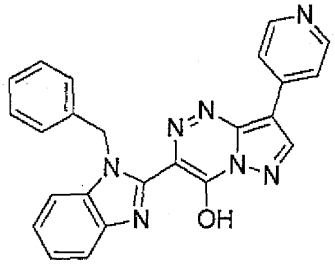
【０３６３】

予備的な実施例１６から得られた化合物およびチオフェン－３－ボロン酸から調製された。

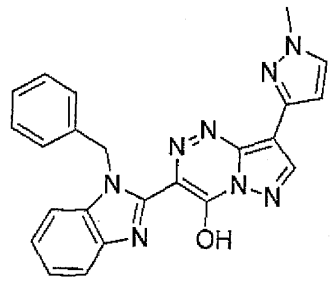
生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ－９：１～）、およびその後のジクロロメタンを用いた粉砕によってさらに精製した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.32 (s, 2H), 7.21 - 7.38 (m, 5H), 7.39 - 7.55 (m, 2H), 7.59 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.77 (m, 1H), 7.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (

d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 111.8, 119.4, 124.8, 125.9, 126.2, 126.9, 127.6, 128.6, 142.0 ppm.
$C_{23}H_{15}N_6OS$ [M-H]$^-$ 423.1034について算出されたHRMSは、423.1033であった。
【０３６４】
（予備的な実施例１７Ｄ）
【０３６５】
【化１１５】



【０３６６】
予備的な実施例１６から得られた化合物および４－ピリジンボロン酸ピナコールエステルから調製された。
生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ－９：１～５：１）、その後のジクロロメタンを用いた粉砕によってさらに精製した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 6.24 (s, 2H), 7.19 - 7.41 (m, 5H), 7.41 - 7.58 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.62 (s, 2H), 8.84 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 49.3, 106.0, 112.1, 115.6, 120.2, 124.9, 125.1, 126.9, 127.6, 128.6, 132.8, 135.9, 143.1, 146.5, 146.8, 149.0, 149.2 ppm.
$C_{19}H_{15}N_6O_3S$ [M+H]$^+$ 405.0775について算出されたHRMSは、405.0772であった。
【０３６７】
（予備的な実施例１７Ｅ）
【０３６８】
【化１１６】



【０３６９】
予備的な実施例１６から得られた化合物および１－メチルピラゾール－４－ボロン酸ピナコールエステルから調製された。
生成物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ－９７：３）によってさらに精製した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 3H), 6.42 (s, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 4H), 7.41 - 7.54 (m, 2H), 7.65 - 7.78 (m, 1H), 7.97 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 14.06 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 38.5, 112.5, 127.4, 128.2, 128.3, 129.2, 136.8, 147.1.

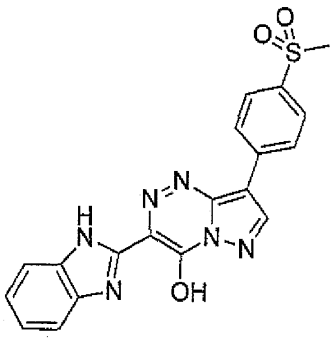
$C_{23}H_{19}N_8O$ $[M+H]^+$ 423.1676について算出されたHRMSは、423.1677 ppmであった。

【０３７０】

（予備的な実施例１８Ａ）

【０３７１】

【化１１７】



【０３７２】

予備的な実施例１７Ａから得られた化合物（２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、脱気したＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に懸濁させ、Ｐｄ／Ｃ（４ｍｇ）を加え、混合物を、１６時間にわたってH_2条件の８０℃において撹拌した。混合物を、Celiteの充填物に通してろ過し、CH_2Cl_2およびＭｅＯＨの１：１混合物の５０ｍＬを用いてリンスした。ろ過物を蒸発させた。固体を、ＥｔＯＨ（２×５ｍＬ）、それからCH_2Cl_2（２×５ｍＬ）を用いて粉砕し、黄色の固体として、生成物（１０ｍｇ、５０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.24 (s, 3H), 7.47 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 14.21 (s, 1H) ppm.

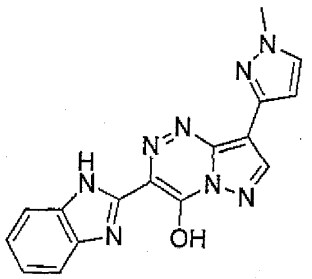
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 43.7, 108.5, 113.6, 120.9, 124.8, 126.1, 127.5, 131.5, 137.3, 137.5, 142.5, 148.0, 148.9 ppm。

【０３７３】

（予備的な実施例１８Ｂ）

【０３７４】

【化１１８】



【０３７５】

予備的な実施例１８Ａに述べられている手順と実質的に同じ手順によって、予備的な実施例１７Ａから得られた化合物の代わりに、予備的な実施例１７Ｅから得られた化合物を用いて、化合物１８Ｂを調製した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 3.92 (s, 3H), 7.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.63 - 7.90 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 14.08 (s, 1H) ppm.

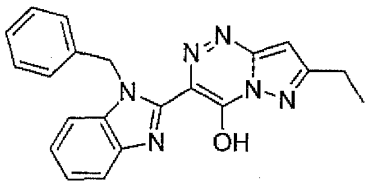
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 38.2, 112.7, 124.1, 127.2, 136.2, 140.8 ppm.
$C_{16}H_{13}N_8O$ $[M+H]^+$ 333.1207について算出されたHRMSは、333.1207であった。

【０３７６】

（予備的な実施例１９）

【０３７７】

【化１１９】



【０３７８】

予備的な実施例４Ｂから得られた化合物（２６０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）に溶解させ、混合物を－１０℃まで冷却した。３５％のＨＣｌ（０．８０ｍｇ、９．３６ｍｍｏｌ）を加え、それからＥｔＯＨ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）における$NaNO_2$（３６ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液を、滴下して加えた。生じた混合物を、３０分にわたって－１０℃において撹拌し、それから混合物を、ＫＯＡｃ（１．４０ｇ、１４．０４ｍｍｏｌ）とともに、予備的な実施例Ｆから得られた化合物（６５７ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）における溶液に加えた。生じた混合物を、１６時間にわたって－１０℃において、それから、さらなる２時間にわたって２５℃において撹拌した。溶媒を蒸発させ、ＤＭＦ（１０ｍＬ）を残余物に加えた。混合物を、３時間にわたって１５０℃において撹拌し、それから混合物を水（１００ｍＬ）に注いだ。沈殿物を、ろ過によって回収し、真空下において乾燥させた。黄色の固体として、生成物（０．７１ｇ、８２％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.74 (q, 6 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 7H), 7.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 11.96 (s, 1H) ppm.

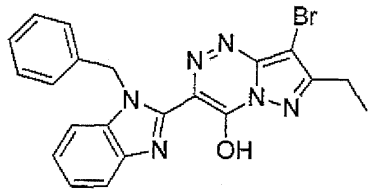
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.5, 21.7, 47.7, 90.6, 110.9, 118.3, 122.2, 122.6, 125.4, 126.9, 127.3, 128.4, 134.4, 137.0, 149.1, 150.6, 158.4, 171.9 ppm.
$C_{21}H_{17}N_6O$ $[M-H]^-$ 369.1555について算出されたHRMSは、369.1551であった。

【０３７９】

（予備的な実施例２０）

【０３８０】

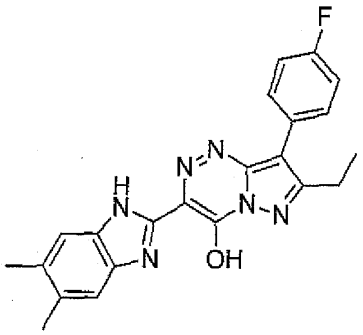
【化１２０】



【０３８１】

予備的な実施例１９から得られた化合物（３９２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）に懸濁させ、混合物を０℃まで冷却した。ＮＢＳ（２００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦにおける溶液を、滴下して加え、混合物を１８時間にわたって２５℃において撹拌した。生じた混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）を用いて抽出した。有機相を、ブライン（４０ｍＬ）を用いて洗浄し、溶媒を蒸発させた。残余物を、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）によって精製し

た。黄色の固体として、生成物（３１４ｍｇ、６６％）を分離した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.75 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.41 - 7.15 (m, 7H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 14.18 (s, 1H) ppm.
$C_{21}H_{18}BrN_6O$ $[M+H]^+$ 449.0846について算出されたHRMSは、449.0843であった。
【０３８２】
（予備的な実施例２１）
【０３８３】
【化１２１】



【０３８４】
予備的な実施例１９に述べられている手順と実質的に同じ手順によって、予備的な実施例４Ａから得られた化合物および予備的な実施例Ｊから得られた化合物を用いて、化合物２１を調製した。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 13.82 (s, 1H) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6): δ 13.1, 19.9, 20.8, 107.8, 113.3, 115.2 (d, J = 21.4 Hz), 119.7, 128.5 (d, J = 3.2 Hz), 129.8, 130.7 (d, J = 7.8 Hz), 133.5, 147.5, 148.8, 149.3, 155.5, 159.8, 161.7 ppm.
^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -116.08 (s) ppm.
$C_{22}H_{20}FN_6O$ $[M+H]^+$ 403.1677について算出されたHRMSは、403.1671であった。
【０３８５】
（アッセイ）
個々のヌクレアーゼ（すなわちＭＵＳ８１／ＥＭＥ１、ＦＥＮ１、ＥＸＯ１およびＭＲＥ１１）の阻害についての、化合物のＩＣ$_{50}$値の決定のために、インビトロアッセイを用いた。ＩＣ$_{50}$値を出すために、化合物の濃度を、相対的なヌクレアーゼ活性（単位％）に対してプロットした。用量応答曲線を、阻害化合物の５点の段階希釈（いずれも、３つ１組において、標準シグモイド曲線にフィットされた）に基づいて、阻害データから生成した。ＩＣ$_{50}$値を、標準非線形回帰分析によって導出した。
【０３８６】
試験されたすべての化合物を、１００％のＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）に希釈して、異なる濃度を有している作業ストックを調製した。すべての反応物におけるＤＭＳＯ濃度を一定に維持するために、０．５μｌの化合物ストックを常に、反応緩衝液に加えた。反応緩衝液は、試験される酵素に依存して異なる。また、化合物の阻害作用が複数の酵素間において異なるので、反応物における化合物の濃度は、特定の酵素に依存する。それでも、２００～０．８μＭの範囲における２倍化希釈を常に使用した。化合物を、反応緩衝液に最初の要素として加え、続いて酵素を添加した。引き続き、反応前に短い（１５分）プレインキュベーション段階を、ＤＮＡ基質（５ｎＭ）の添加によって開始した。
【０３８７】

ネガティブコントロールとして、酵素および化合物の添加なしの、それぞれの特定の酵素に特異的なＤＮＡ基質を使用した。ポジティブコントロールは、所望の化合物を除いて、反応物のすべての要素を含んでいた。しかし、溶媒の作用を補正するために、ＤＭＳＯ（２．５％の最終濃度において）を反応物に含めた。

【０３８８】

ヌクレアーゼ阻害アッセイ

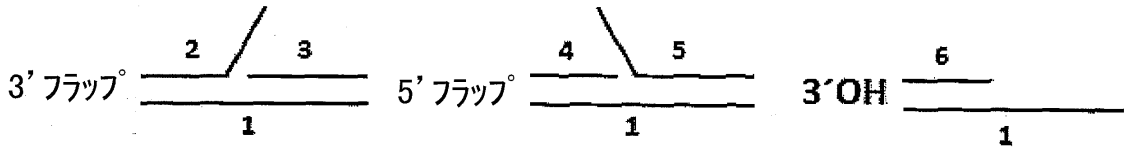
この実験のために、われわれは、試験される個々のヌクレアーゼの生化学的な活性を反映する特定の構造を有している、蛍光標識されている短いオリゴヌクレオチドに基づくＤＮＡを調製した（表１）。VBC Biotechから購入した合成オリゴヌクレオチドのアニーリングによって、これらの基質を調製した。それぞれの基質の組成は、以下の表に示されており；対応するオリゴヌクレオチドを等モル比において混合した。可視化のために、それぞれの基質を、特定の波長（励起：４８５ｎｍ、発光：５３５ｎｍ）を有しているフィルタを有している適切な画像化システム（FLA-9000 Fuji）を用いて検出され得る蛍光色素（フルオレセイン）によって標識した。

【０３８９】

【表１】

表1:

ｵﾘｺﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞ	配列
ｵﾘｺﾞ1	5′-AGCTACCATGCCTGCACGAATTAAGCAATTCGTAATCATGGTCATAGCT-3′
ｵﾘｺﾞ2	5′-AGCTATGACCATGATTACGAATTGCTTGGAATCCTGACGAACTGTAG-3′
ｵﾘｺﾞ3	5′-AATTCGTGCAGGCATGGTAGCT-3′
ｵﾘｺﾞ4	5′-AGCTATGACCATGATTACGAATTGCTT-3′
ｵﾘｺﾞ5	5′-GATGTCAAGCAGTCCTAAGGAATTCGTGCAGGCATGGTAGCT-3′
ｵﾘｺﾞ6	5′-AATTCGTGCAGGCATGGTAGCT-3′



【０３９０】

特定の酵素に特異的な反応緩衝液（ＭＵＳ８１／ＥＭＥ１：５０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ＝７．５、５ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ　１００ｍｇ／ｍｌのＢＳＡ、ＭＲＥ１１：３０ｍＭのＢｉｓ－Ｔｒｉｓ　ｐＨ＝７．０、５０μｇ／ｍｌのＢＳＡ、１ｍＭのＤＴＴ　１００μｇ／ｍｌのＢＳＡ、ＥＸＯ１およびＦＥＮ１：５０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ７．５、１ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ　１００μｇ／ｍｌのＢＳＡ）において、ヌクレアーゼアッセイを実施した。個々の反応物を、対応する反応緩衝液において、高度に精製された酵素（ＭＵＳ８１／ＥＭＥ１（５ｎＭ））、ＭＲＥ１１（５ｎＭ）、ＥＸＩ（５ｎＭ）またはＦＥＮ１（１０ｎＭ）；以下に説明されている精製プロトコル）および

種々の濃度の阻害剤（上述されている）と混合することによって、調製した。反応物の最終容積は２０μｌであった。短いプレインキュベーション（室温、１５分）の後に、反応物を、蛍光標識されている対応する５ｎＭのＤＮＡ基質（ＭＵＳ８１／ＥＭＥに対する３’フラップ、ＭＲＥ１１およびＦＥＮ１に対する３’フラップ、ＥＸＯ１に対する３’ＯＨ；図１を参照）の添加によって開始し、１５分にわたって３０℃においてインキュベートした。つぎに、０．１％のＳＤＳおよび５００μｇ／ｍｌのプロテイナーゼＫを含んでいる停止緩衝液の添加によって、反応物を、停止させ、タンパク質を除き、さらなる５分にわたって３０℃においてインキュベートした。それから、グリセロールを含んでいるローディング色素（６０％のグリセロール、１０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ＝７．４、６０ｍＭのＥＤＴＡ　０．１％のOrange G）（反応物容積の１／１０）を、それぞれの反応物に加え、全体の混合物を、１０％のポリアクリルアミドの未変性ゲルにおける電気泳動（１１０Ｖ、４０分、１ｘＴＢＥ）に供した。蛍光標識されたＤＮＡを、FLA-9000スキャナ（Fuji）によって検出し、結果を、Multi-Guage V3.2ソフトウェア（Fuji）を用いて評価した。

【０３９１】

Ｍｕｓ８１／Ｅｍｅ１の発現および精製

Ｍｕｓ８１／Ｅｍｅ１発現コンストラクトは、Steve West博士（Cancer Research UK）からの親切な贈り物であった。簡単に説明すると、ヌクレアーゼ複合体を以下のように精製した。溶解物を、１５０ｎＭのＫＣｌを含んでいる５０ｍｌの溶解緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．５、１０％のスクロース、１０ｍＭのＥＤＴＡ、１ｍＭのβ－メルカプトエタノール、０．０１％のNonidet P-40、複数のプロテアーゼ阻害剤）におけるソニケーションを用いて、４０ｇのE. coli細胞ペーストから調製した。続いて、透明化された溶解物を、20-ml Q-Sepjaroseおよび20-ml SP-Sepharoseカラム（GE Gealthcare）の上に注いだ。タンパク質を、緩衝液Ｋ（２０ｍＭのK_2HPO_4、ｐＨ７．５、１０％のスクロース、１０ｍＭのＥＤＴＡ、１ｍＭのβ－メルカプトエタノール、０．０１％のNonidet P-40）における、１５０～１０００ｍｌのＫＣｌの200-ml勾配を用いて、SP-Sepharoseカラムから溶出させた。複数のピーク画分を、プールし、１ｍｌのHis-Selectニッケルアフィニティゲルと、１時間にわたって４℃において混合した。結合されているタンパク質を、１５０ｍＭのＫＣｌを含んでいる緩衝液Ｋにおける５０、１５０、３００または５００ｍＭのイミダゾールを用いて溶出した。１５０、３００および５００ｍＭのイミダゾール画分を、1-ml Heparinカラム（GE Healthcare）の上に注ぎ、タンパク質を、緩衝液Ｋにおける１５０～１０００ｍＭのＫＣｌの10-ml勾配を用いて溶出させた。ピーク画分を、プールし、1-ml Mono Sカラム（GE Healthcare）の上に注ぎ、緩衝液Ｋにおける１５０～１０００ｍＭのＫＣｌの10-ml勾配を用いて溶出した。プールした画分を、濃縮し、５μｌの分取物において凍結乾燥させ、－８０℃において保存した。

【０３９２】

Ｆｅｎ１の発現および精製

Ｆｅｎ１発現プラスミドは、Binghui Shen（City of Hope National Medical Center）からの親切な贈り物であった。Ｆｅｎ１を、発現させ、他の文献（J. Biol. Chem. 2009, 284, 7733）に説明されているた方法にしたがって精製した。

【０３９３】

簡単に説明すると、６ｇのE. coli細胞ペーストを、１５０ｍＭのＫＣｌを含んでいる３０ｍｌの緩衝液Ｃ（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．５、１０％のスクロース、１０ｍＭのＥＤＴＡ、１ｍＭのジチオスレイトール、０．０１％のNonidet P-40、複数のプロテアーゼ阻害剤）におけるソニケーションを用いて粉砕した。粗製の溶解物を、遠心分離（１００００×ｇ、９０分）によって透明化した。続いて、透明化された溶解物を、7-ml Q-Sepharoseカラムおよび7-ml SP-Sepharoseカラムの上に注いだ。SP-Sepharoseカラムを、緩衝液Ｋ（２０ｍＭのＫ２ＨＰＯ４、ｐＨ７．５、１０％のスクロース、１０ｍＭのＥＤＴＡ、１ｍＭのβ－メルカプトエタノール、０．０１％のNonidet P-40）における１００～８００ｍＭのＫＣｌの70-ml勾配を用いて展開した。複数のピーク画分を、

プールし、０．５ｍｌのHis-Selectニッケルアフィニティゲルと混合した。ビーズを、１５０ｍＭのＫＣｌおよび５ｍＭのイミダゾールを含んでいる、カラムの１０倍体積の緩衝液Ｋのを用いて洗浄した。結合されているタンパク質を、１５０ｍＭのＫＣｌを含んでいる緩衝液Ｋにおける５０、１５０、３００および５００ｍＭのイミダゾールを用いてアフィニティビーズから溶出させた。１５０、３００および３００ｍＭのイミダゾール画分を、プールし、緩衝液Ｋにおける２２０～７００ｍｌのＫＣｌの5-ml勾配を用いて0.5-ml MonoSカラムにおいてさらに分画した。精製されたＦｅｎ１を有している複数の画分を、プールし、Vivaspin濃縮器において濃縮し、それから5-μｌ分取物において－８０℃に保存した。

【０３９４】

Ｍｒｅ１１の発現および精製

ＭＲＥ１１遺伝子っを、ガラクトース誘導可能なハイブリッドGAL-PGKプロモータを含んでいるベクターpPM271に導入した。生じたプラスミドを、プロテアーゼ欠損株（ＭＡＴα　ｕｒａ３－５２　ｔｒｐ１　ｌｅｕ２Δ２００　ｐｅｐ：：ＨＩＳ　ｐｒｂΔ１．６Ｒ　ｃａｎ１）に導入した。培養物を、ロイシンを欠いている合成培地において定常期まで一晩にわたって培養し、３％のグリセロール、３％の乳酸、および２％のガラクトースを有している、ロイシン脱落合成培地に８倍において希釈した。３０℃における培養の２４時間後に、細胞を遠心分離によって回収した。

【０３９５】

酵母Ｍｒｅ１１を以下の通りに精製した。約３０ｇの細胞ペレットを、低温ミルを用いて溶解させ、それから粉末を１００ｍＭのＫＣｌを含んでいる１２０ｍｌの溶解緩衝液Ｃに差異懸濁させ、ソニケーションした。溶解物を、遠心分離によって透明化し、０．２８ｇ／ｍｌにおいて硫酸アンモニウム沈降に供した。生じた沈降物を、０．０１％のＮＰ４０、１ｍＭのＤＴＴおよび複数のプロテアーゼ阻害剤を含んでいる５０ｍｌのＫ緩衝液（２０ｍＭのK_2HPO_4、ｐＨ７．５、１０％のスクロース、１０ｍＭのＥＤＴＡ）に溶解させ、２０ｍｌのQ-Sepharoseカラムに加えた。タンパク質を、１００～１０００ｍＭのＫＣｌの200-ml勾配に溶出させた。Ｍｒｅ１１を含んでいる複数の画分を、プールし、1-mlマクロヒドロキシアパタイトカラムの上に注ぎ、Ｋ緩衝液＋１００ｍＭのＫＣｌにおける０～４００ｍＭのK_2HPO_4の勾配を用いて溶出した。複数のピーク画分を、プールし、1-ml MonoSカラムの上に加え、当該カラムを、１００～１０００ｍＭのＫＣｌの10-mlＫＣｌ勾配を用いて展開した。Ｍｒｅ１１を有している複数の画分を、プールし、１０μｇ／μｌの最終濃度までVivaspinミクロ濃縮器において濃縮した。少量（５μｌ）の分取物を－８０℃において保存した。

【０３９６】

Ｅｘｏ１の発現および精製

ヒトＥｘｏ１の発現用のプラスミドは、Parvel Janscak（Institute of Molecular cancer Research、University of Zurich）からの親切な贈り物であった。

【０３９７】

Mxe-CBD自己切断アフィニティタグとのＥＸＯ１融合物を含んでいるプラスミドを用いて形質転換されているEscherichia coli株ＢＬ２１（ＲＩＰＬ）を、０．２ｍＭのＩＰＴＧを用いて１６時間にわたって１６℃において誘導した。細胞を、ペレット化し、－８０℃において保存した。精製のすべての段階を０～４℃において実施した。細胞ペレット（４０ｇ）を、１５０ｍｌの緩衝液ＣＨ（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ８．０、５００ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＥＤＴＡ、１０％のグリセロール、０．１５のＴｒｉｔｏｎＸ－１００および複数のプロテアーゼ阻害剤）に再懸濁させ、ソニケートし、遠心分離（１００００ｇ、６０分）した。透明化された上澄を、ＣＨ緩衝液を用いてあらかじめ平衡化されている10-mlキチンカラム（Chitin-agaroseビーズ、New England Biolabs）の上に注いだ。続いて、カラムに、５０ｍＭのＤＴＴを補った３０ｍｌのＣＨ緩衝液を素早く通し、一晩にわたってタンパク質切断を誘導させた。切断されたｈＥｘｏ１を、５ｍｌの画分における５０ｍｌの緩衝液ＣＨを用いて溶出させた。プールされているｈＥｘｏ１画

分を、緩衝液Ｋ（２０ｍＭのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$、ｐＨ７．５、１０％のスクロース、１０ｍＭのＥＤＴＡ、１ｍＭのβ－メルカプトエタノール、０．０１％のNonidet P-40）を用いて平衡化されている1.0-ml MonoSカラムの上に注いだ。ピーク画分を、プールし、１μｇ／μｌの最終濃度までVivaspin濃縮器において濃縮した。ｈＥｘｏ１タンパク質の少量の分取物を、－８０℃において保存した。

【０３９８】

表２は、われわれのアッセイにおいて試験されたヌクレアーゼについての異なる化合物のＩＣ$_{50}$値（単位μＭ）を示す。

結果

Ａ：ＩＣ$_{50}$＜１０μＭ

Ｂ：ＩＣ$_{50}$＜５０μＭ

Ｃ：ＩＣ$_{50}$＞５０μＭ。

【０３９９】

【表２】

表2:

予備実施例からの化合物	MUS81/EME1	MRE11	FEN1	EXO1
5A	A	C	C	C
5B	B			
5C	B	C	C	C
5D	B			
5F	B			
5G	B			
5K	A	B	C	C
5M	B			
5N	B			
5O	C			
5P	C			
5Y	A			
5Z	A			
5Zb	A			
6	C			
8A	A			
11	C			
12	C			
17A	A			
17B	A			
17C	B			
17D	A			
17E	B			
18A	A			
18B	B			
21	A			

【配列表】

0006313906000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61P	***9/00***	***(2006.01)***	A61P	35/02	
A61P	***7/06***	***(2006.01)***	A61P	9/00	
A61P	***9/14***	***(2006.01)***	A61P	7/06	
C12N	*9/99*	*(2006.01)*	A61P	9/14	
			C12N	9/99	ZNA

(72)発明者 シーシャコヴァ，アレキサンドラ
スロバキア，０４４１７ スラネク，ノヴィ サラス ８６
(72)発明者 ハヴェル，ステファン
チェコ共和国，５０３０４ チェルノジツェ オクルジュニ ２２９
(72)発明者 クレイチー，ルミール
チェコ共和国，６０２００ ブルノ，ハヴリーチコヴァ ４９
(72)発明者 カーバイン，ブノワ
フランス，エフ－７８１８０ モンティニー‐ル‐ブルトンヌー リュ ジャック カルティエ １７
(72)発明者 ベレゾフスキー，ヤン
チェコ共和国，６２３００ ブルノ，ボロディノヴァ ２４
(72)発明者 ダニエル，ルーカス
チェコ共和国 ７６００５ ズリーン ドルジュステヴニー ４５０７
(72)発明者 パルーチ，カミール
チェコ共和国，６６６０１ ティシュノフ ヒンカ ビーマ ７０４

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 国際公開第２０１４／０８１８２０（WO，Ａ１）
JAN SLOUKA, REACTIONS OF 2-(BENZIMIDAZOL-2-YL)ACETONITRILE AND ITS N-ETHOXYCARBONYL DERIVATIVE 以下備考1, COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, CZECHOSLOVAK CHEMICAL SOCIETY / 以下備考2, １９８４年, VOL:49, NR:1,, PAGE(S):275 - 279, 備考1：WITH SOME AZOL-3-DIAZONIUM SALTS / 備考2：CZECHOSLOVAK ACADEMY OF SCIENCE, ＵＲＬ, http://dx.doi.org/10.1135/cccc19840275
Ledenyova, I. V. et al., Tetrahedron Letters, ２０１４年 1月 8日, vol.55, p.1239-1242
Elmoghayar, M. R. H. et al., Liebigs Ann. Chem., １９８５年, p.1962-1968
Ulomskii, E. N. et al., RUSSIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, １９９９年, vol.35, no.9, p.1355-1362

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）