

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-538602

(P2024-538602A)

(43)公表日 令和6年10月23日(2024.10.23)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 A	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/437(2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/437		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全177頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-519269(P2024-519269)		(71)出願人	523408307	
(86)(22)出願日	令和4年9月27日(2022.9.27)			ビバ スター バイオサイエンス (ス	
(85)翻訳文提出日	令和6年5月21日(2024.5.21)			ージョウ) カンパニー リミテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/077120			中華人民共和国 ジャンスー スージョウ	
(87)国際公開番号	WO2023/056264			サンティアン ストリート 2 1 8 スー	
(87)国際公開日	令和5年4月6日(2023.4.6)			ジョウ インダストリアル パーク オレ	
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/121548			ンジ スクエア フィフス フロア スイ	
(32)優先日	令和3年9月29日(2021.9.29)			ト イー 4 6 8	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		(74)代理人	100102978	
				弁理士 清水 初志	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100205707	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			弁理士 小寺 秀紀	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		(74)代理人	100160923	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			弁理士 山口 裕孝	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		(74)代理人	100119507	
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 インターロイキン- 1 活性の阻害剤としての新規の置換スルホニル尿素化合物

(57)【要約】

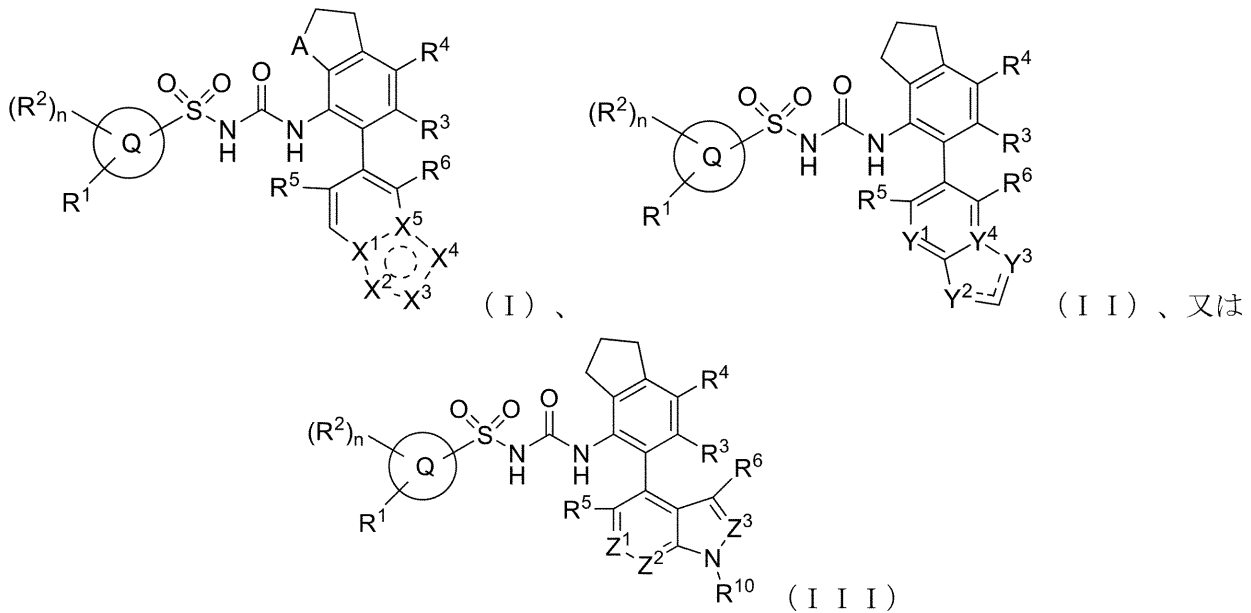
本出願は、新規の置換スルホニル尿素化合物及び類似体、それらの製造、それらを含む薬学的組成物、並びにIL-1 β 及びIL-18などのサイトカインの調節、NLRP3の調節、又はNLRP3若しくは炎症プロセスの関連構成成分の活性化の阻害に関連する疾患を治療するための医薬としてのそれらの使用に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) ~ (III) の化合物：



10

20

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、及び／若しくは立体異性体であって、式中：

A は、 CH_2 又は O であり、

Q 環の各出現が、独立して、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、又は 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、

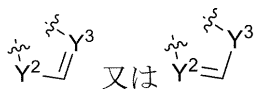
X^1 及び X^5 が、各々独立して、N 又は C であり、 X^2 、 X^3 、及び X^4 が、各々独立して、N 又は CR^7 であり、破線円が、5 員芳香族環を形成する結合を示し、ただし、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のうちの少なくとも 2 つであるが 3 つ以下が、N であることを条件とし、

Y^1 が、N 又は CH であり、 Y^2 が、N、 NR^8 又は CH であり、 Y^3 が、N、 NR^8 又は CH であり、 Y^4 が、C 又は N であり、式 (II) 中の

30



が、



を示し、

40

Z^1 が、N 又は CH であり、 Z^2 が、N 又は CR^9 であり、 Z^3 が、N 又は CH であり、

R^1 の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 $\text{NR}^a \text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^b$ 、 $\text{NR}^b \text{C}(=\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{NHC}(=\text{O}) \text{R}^a$ 、又は 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1 ~ 3 個の R^{11} で置換されていてもよく、

R^2 の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{NR}^a \text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^b$ 、又は 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1 ~ 2 個の R^{11} で

50

置換されていてもよく、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、各々独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、又はハロ C_{1-4} アルキルであり、

R^7 の各出現が、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^8 の各出現が、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^9 の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシであり、

R^{10} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^{11} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 CN 、 OH 、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 $NR^a R^b$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^a R^b$ 、 NR^b 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)NHC(=O)R^a$ 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、

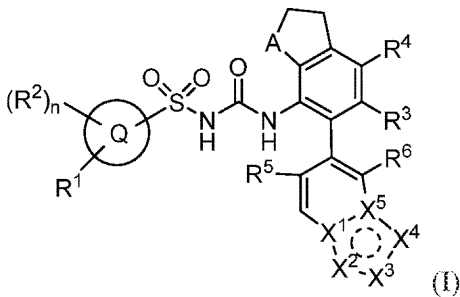
R^a 及び R^b の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、若しくは C_{3-5} シクロアルキルから選択されるか、又は R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と一緒に、3～7 個の環原子を含む飽和若しくは不飽和のヘテロ環式環を形成し、前記環が、任意選択的に、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、任意選択的に、 C_{1-4} アルキル、フェニル、及びベンジルからなる群から選択される同一であるか又は異なってもよい 1～3 個の基によって置換されていてもよく、

n の各出現が、独立して、0、1、又は 2 である、

化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、及び／若しくは立体異性体。

【請求項 2】

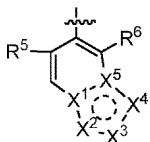
式 (I) の構造：



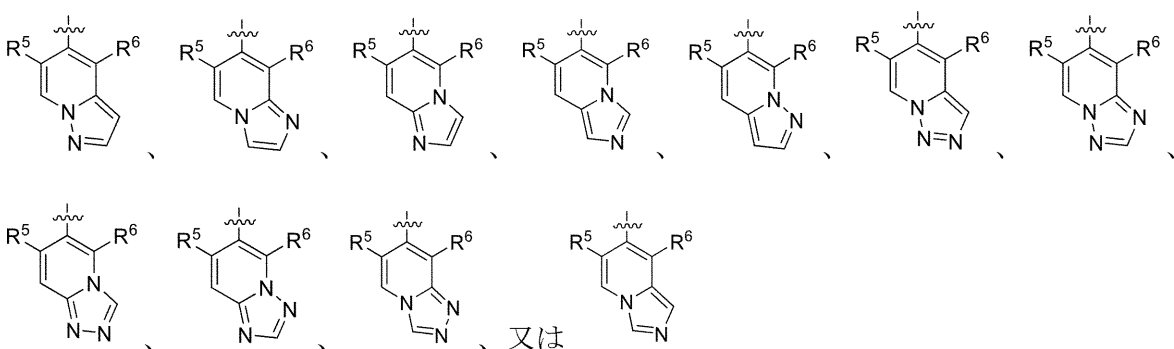
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

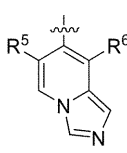
式 (I) 中の



が、



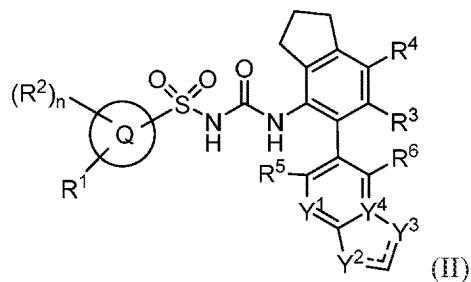
又は



である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I I) の構造：

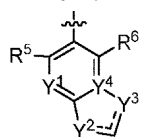


10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

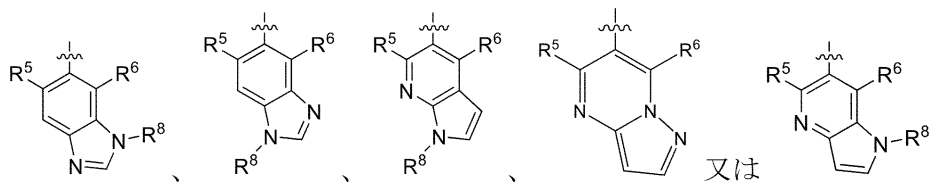
【請求項 5】

式 (I I) 中の



20

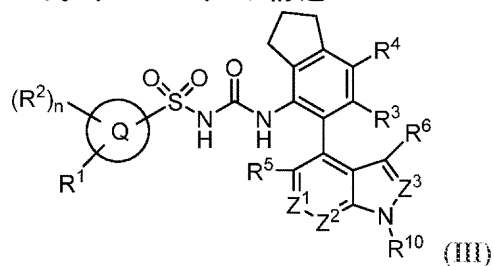
が、



である、請求項 1 又は 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (I I I) の構造：

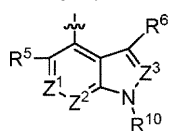


30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

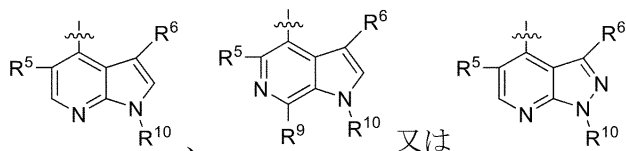
式 (I I I) 中の



40

が、

50



である、請求項 1 又は 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

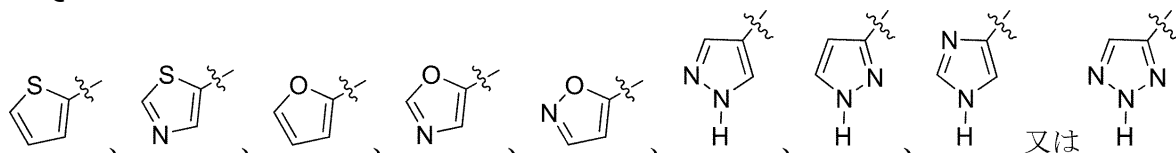
Q 環の各出現が、独立して、5 員ヘテロアリアルである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

Q 環の各出現が、独立して、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、又はトリアゾールである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Q 環の各出現が、独立して、



である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

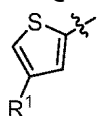
Q 環の各出現が、独立して、



である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

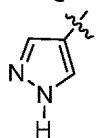
Q 環の各出現が、独立して、 R^1 と一緒に、



である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

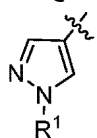
Q 環の各出現が、独立して、



である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

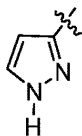
Q 環の各出現が、独立して、 R^1 と一緒に、



である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

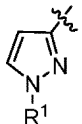
Q 環の各出現が、独立して、



である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Q 環の各出現が、独立して、 R^1 と一緒に、



10

である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

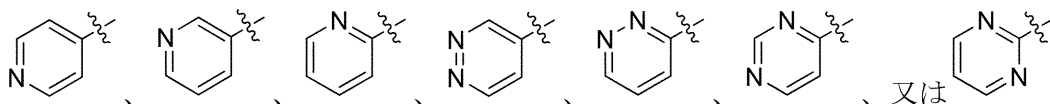
Q 環の各出現が、独立して、6 員ヘテロアリールである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Q 環の各出現が、独立して、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、又はピラジンである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

Q 環の各出現が、独立して、

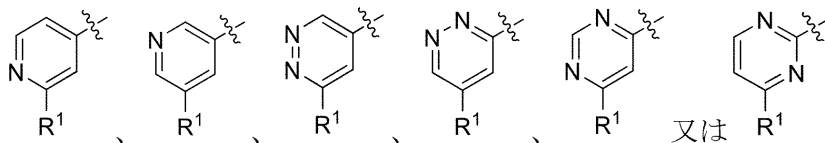


20

である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

Q 環の各出現が、独立して、 R^1 と一緒に、



30

である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

Q 環の各出現が、独立して、 C_{3-7} シクロアルキルである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

Q 環の各出現が、独立して、シクロブチルである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

Q 環の各出現が、独立して、5～6 員ヘテロシクリルである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

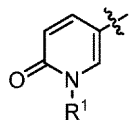
前記 5～6 員ヘテロシクリルが、N、O、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

40

50

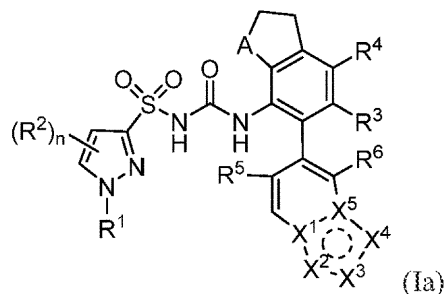
Q 環の各出現が、独立して、 R^1 と一緒に、



である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式 (I a) の構造：

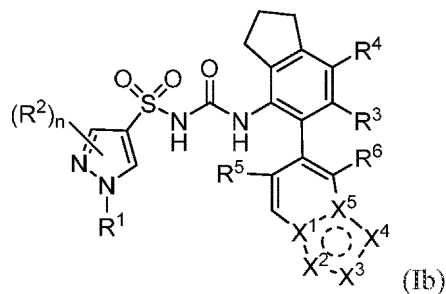


10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

式 (I b) の構造：

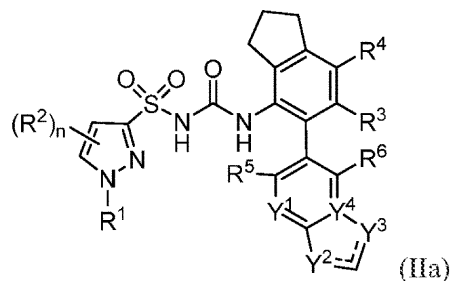


20

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

式 (II a) の構造：



30

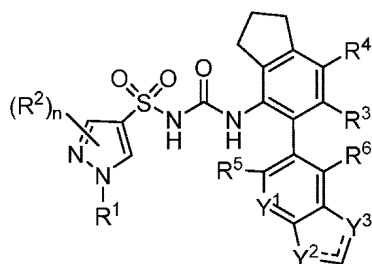
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

式 (II b) の構造：

40

50

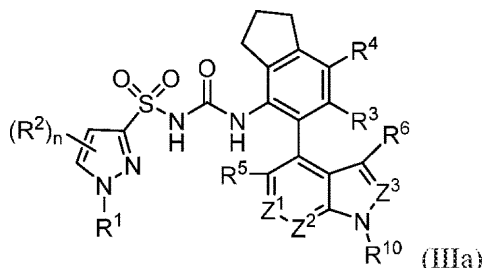


を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

10

式 (IIIa) の構造：

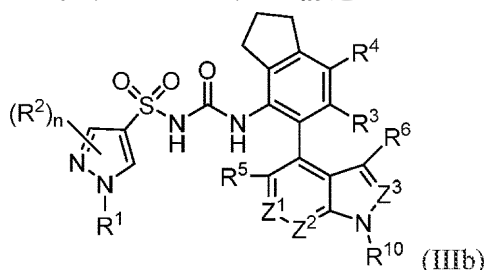


を有する、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 31】

式 (IIIb) の構造：



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 32】

R¹ の各出現が、独立して、C₁ - 4 アルキル、ハロ C₁ - 4 アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、C₁ - 4 アルコキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、NR^aR^b、又は 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々が、1 ~ 3 個の R¹¹ で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R¹ の各出現が、独立して、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 5 シクロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₃ - 5 シクロアルコキシ、NR^aR^b、又は 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々が、1 ~ 3 個の R¹¹ で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 34】

前記 C₃ - 5 シクロアルキルが、シクロプロピル又はシクロブチルであり、前記 C₃ - 5 シクロアルコキシが、シクロプロピルオキシ又はシクロブチルオキシである、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R¹ の各出現が、独立して、メチルであり、これが、1 個の R¹¹ で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R¹ の各出現が、独立して、シクロプロピルであり、これが、1 個の R¹¹ で置換され

50

ていてもよい、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R^{11} の各出現が、独立して、シクロブチルであり、これが、1 個の R^{11} で置換されていてもよい、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{12} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 NR^aR^b 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～2 個の R^{11} で置換されていてもよい、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

R^{13} の各出現が、水素、メチル、F、又は Cl である、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R^{14} の各出現が、水素、メチル、又はハロゲンである、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

R^{15} の各出現が、水素又はメチルである、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^{16} の各出現が、水素又はメチルである、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

R^{17} の各出現が、水素又はメチルである、請求項 1～42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

R^{18} の各出現が、水素又はメチルである、請求項 1～43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R^{19} の各出現が、水素、メチル、又はメトキシである、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

R^{20} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクリルであり、前記 4～6 員ヘテロシクリルが、N、O 及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む、請求項 1～45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

R^{21} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 NR^aR^b 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、前記 4～6 員ヘテロシクリルが、N、O 及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む、請求項 1～46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

R^{22} の各出現が、独立して、シクロプロピルである、請求項 1～47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

R^{23} の各出現が、独立して、シクロブチルである、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

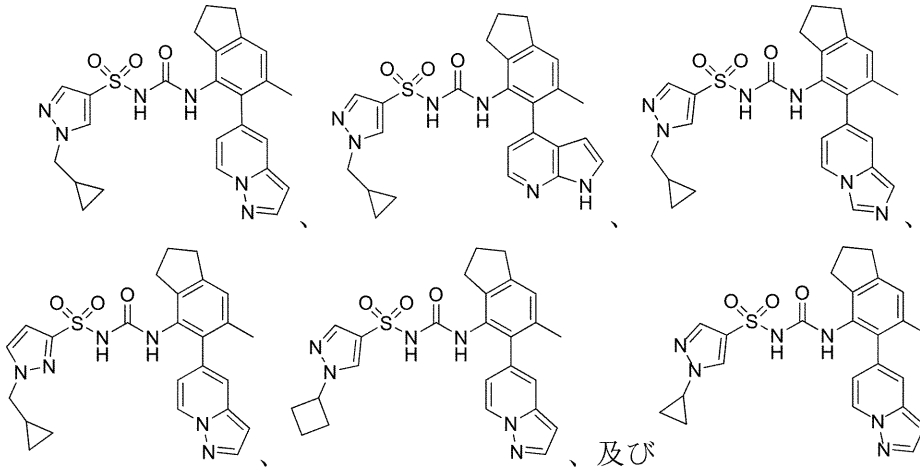
R^{24} の各出現が、独立して、オキセタンである、請求項 1～49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

n の各出現が、独立して、0 である、請求項 1 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

以下：

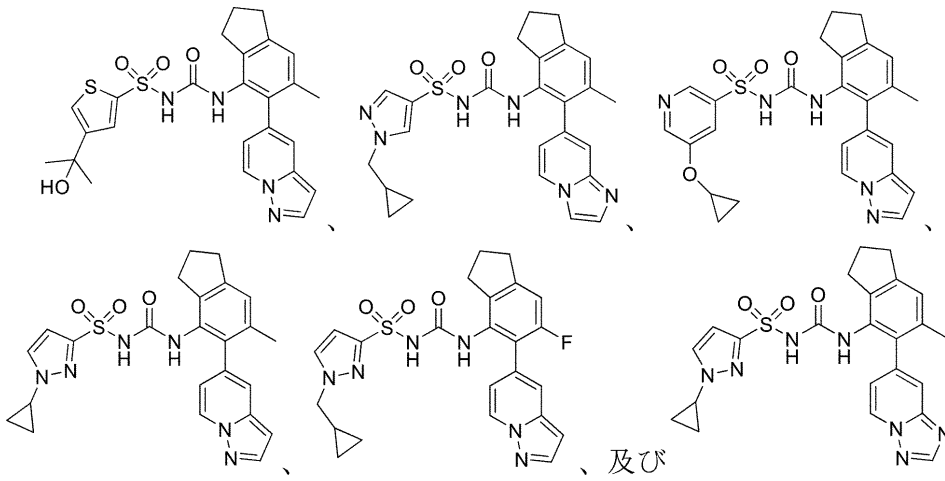


10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

以下：



20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

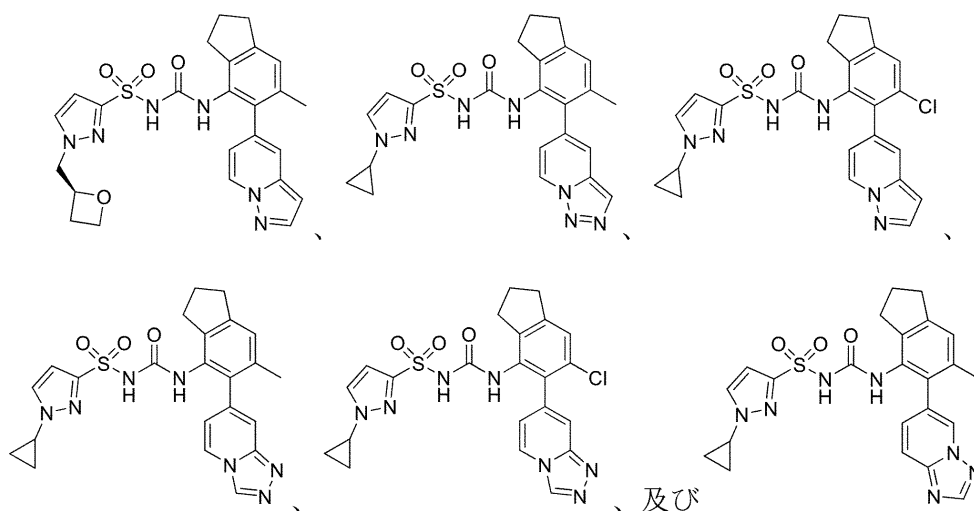
【請求項 5 4】

以下：



40

50



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 6】

その必要のある対象において、NLRP3 の阻害に応答する疾患又は状態を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、有効量の、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 5 5 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

20

【請求項 5 7】

その必要のある対象において、疾患又は状態を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、有効量の、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 5 5 に記載の薬学的組成物を投与することを含み、前記疾患又は状態が、遺伝性疾患、神経変性障害、代謝不調、炎症性症候群、又はがんである、方法。

【請求項 5 8】

前記遺伝性疾患が、クリオピリン関連周期性症候群であり、前記神経変性障害が、多発性硬化症、アルツハイマー病又はパーキンソン病であり、前記代謝不調が、アテローム性動脈硬化症又は 2 型糖尿病であり、前記炎症性症候群が、痛風フレア又は変形性関節症である、請求項 5 7 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本出願は、新規の置換スルホニル尿素化合物及び類似体、それらの製造、それらを含む薬学的組成物、並びに IL-1 β 及び IL-18 などのサイトカインの調節、NLRP3 の調節、又は NLRP3 若しくは炎症プロセスの関連構成成分の活性化の阻害に関連する疾患を治療するための医薬としてのそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

背景

ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン様受容体（又は NOD 様受容体、NLR）は、病原体関連分子パターン（PAMP）及び損傷関連分子パターン（DAMP）の細胞内センサーとして機能する、パターン認識受容体のファミリーに属する。証拠の蓄積は、NLR が、感染及び細胞損傷に対する先天性免疫応答において重要な役割を果たすことを示す。多数の NOD 様受容体の中で、NLR ピリンドメイン含有 3（NLRP3）は、インフラマソーム形成において十分に特徴付けられている。

50

【0003】

NLRP3は、主にマクロファージ及びある程度の組織特異性を有するいくつかの他の細胞型で発現する。NLRP3インフラマソームの形成は、カスパーゼ-1を活性化し、カスパーゼ-1は、タンパク質分解反応を触媒し、インターロイキン-1 β (IL-1 β) 及びIL-18 [Nat Rev Immunol. 2013 Jun; 13 (6) (非特許文献1)] などの炎症誘発性サイトカインを分離する。インフラマソーム活性化はまた、膜細孔形成ガスダーミンD断片を介した急速かつ炎症促進型の細胞死であるピロトーシスと関連している。

【0004】

調節不全のインフラマソーム活性化が、いくつかのヒト疾患の病因に関与することが示されている。最も顕著なのは、NLRP3における機能獲得変異が、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) などのIL-1 β 媒介性全身炎症を特徴とする遺伝性疾患を引き起こすことである。加えて、NLRP3インフラマソームの異常な活性化は、神経変性障害 (多発性硬化症、AD、及びPD)、代謝不調 (アテローム性動脈硬化症及び2型糖尿病)、並びに炎症性症候群 (痛風フレア及び変形性関節症) などの慢性ヒト疾患を悪化させる。最近、がんの開始及び進行におけるNLRP3の役割が文書化されている [Nat Immunol. 2021 Mar 11. doi: 10.1038/s41590-021-00886-5 (非特許文献2)]。

【0005】

NLRP3 / IL-1 β 先天性免疫経路を治療的に標的とすることは、カナキヌマブ (IL-1 β に対するモノクローナル抗体) の治療が再発性心血管イベントの有意に低い割合をもたらし、心血管疾患を有するハイリスク患者における炎症を標的とすることの明らかな利益を実証したCANTOS研究からの知見に基づいて成功することが証明されている。低分子によるNLRP3活性化を標的とすることもまた、NLRP3 NACHTドメイン内のウォーカーBモチーフと直接相互作用し、ATP加水分解をブロックし、NLRP3活性化及びインフラマソーム形成を阻害するMCC950によって例示されるように実行可能である [Nat Chem Biol. 2019 Jun; 15 (6): 556-559 (非特許文献3)]。

【0006】

したがって、小分子モジュレーターを介したNLRP3 / IL-1 β 先天性免疫経路の阻害は、他の関連するヒト疾患の中でも、遺伝性疾患 (クリオピリン関連周期性症候群、CAPS)、神経変性障害 (多発性硬化症、AD、及びPD)、代謝不調 (アテローム性動脈硬化症及び2型糖尿病)、炎症性症候群 (痛風性フレア及び変形性関節症)、がんを治療及び予防するための有用かつ実用的なアプローチであり得る。

【0007】

改善された薬学的特性を有する化合物及び／又は既知の化合物の有用な代替物を提供する化合物を提供するための必要性があり、これは、望ましくない副作用を低減しながら治療効果を達成するのを助けることができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】 Nat Rev Immunol. 2013 Jun; 13 (6)

【非特許文献2】 Nat Immunol. 2021 Mar 11. doi: 10.1038/s41590-021-00886-5

【非特許文献3】 Nat Chem Biol. 2019 Jun; 15 (6): 556-559

【発明の概要】

【0009】

概要

本技術は、NLRP3インフラマソームなどのインフラマソームの阻害、及びインター

10

20

30

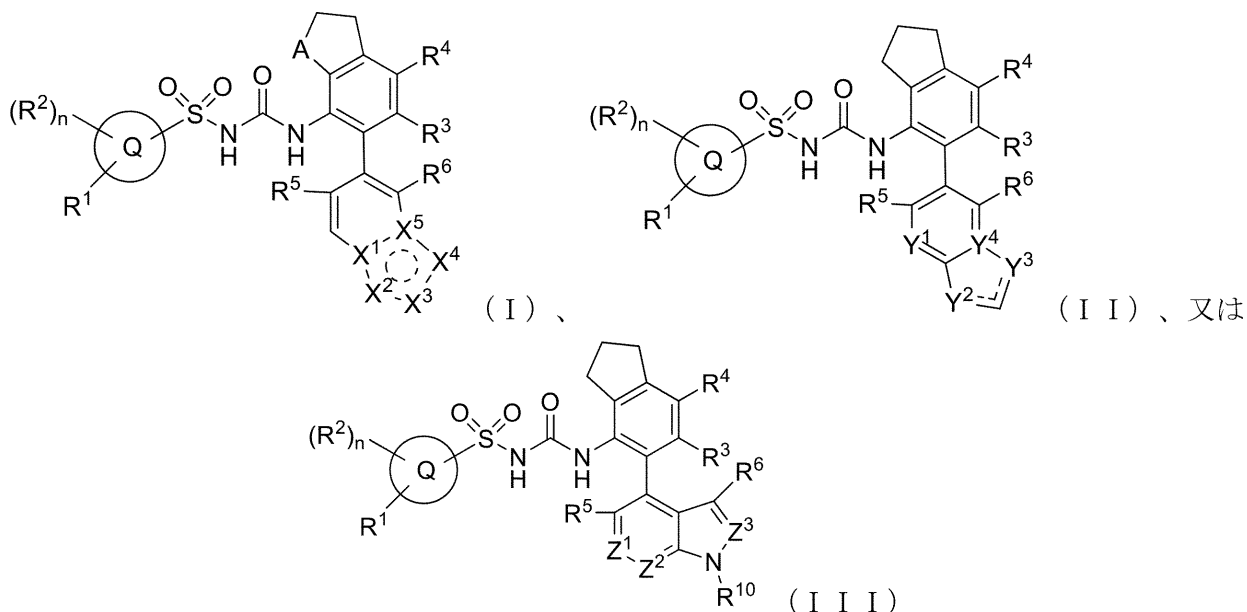
40

50

ロイキンの調節に有効な新規化合物を提供する。加えて、本明細書に開示される低分子化合物は、溶解性、ADME（吸収、分布、代謝、及び排泄）、薬物動態、CYP阻害、及び他の安全性プロファイルを含む良好な薬学的特性を示し、これらは、望ましくない特性を最小限に抑えながら、治療の有効性を得るのに有用である。

【0010】

一態様では、本技術は、式（I）～（III）の化合物：



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体を含み、式中：

A が、CH₂ 又は O であり、

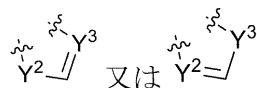
Q 環の各出現が、独立して、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、C₃ - 7 シクロアルキル、又は 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、

X¹ 及び X⁵ が、各々独立して、N 又は C であり、X²、X³、及び X⁴ が、各々独立して、N 又は CR⁷ であり、破線円が、5 員芳香族環を形成する結合を示し、ただし、X¹、X²、X³、X⁴、及び X⁵ のうちの少なくとも 2 つであるが 3 つ以下が、N であることを条件とし、

Y¹ が、N 又は CH であり、Y² が、N、NR⁸ 又は CH であり、Y³ が、N、NR⁸ 又は CH であり、Y⁴ が、C 又は N であり、式（II）中の



が、



を示し、

Z¹ が、N 又は CH であり、Z² が、N 又は CR⁹ であり、Z³ が、N 又は CH であり、

R¹ の各出現が、独立して、水素、C₁ - 4 アルキル、ハロC₁ - 4 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₃ - 7 シクロアルコキシ、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a、又は 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1 ~ 3 個の R¹¹ で置換されていてもよく、

R^2 の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^a R^b$ 、 $C(=O)NR^a R^b$ 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～2 個の R^{11} で置換されていてもよく、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、各々独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、又はハロ C_{1-4} アルキルであり、

R^7 の各出現が、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^8 の各出現が、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^9 の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシであり、

R^{10} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクリルであり、

10

R^{11} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 CN 、 OH 、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 $NR^a R^b$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^a R^b$ 、 NR^b 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)NHC(=O)R^a$ 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^a 及び R^b の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキルであるか、又は R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と一緒に、3～7 個の環原子を含む飽和若しくは不飽和のヘテロ環式環を形成し、環が、任意選択的に、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される追加の 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、任意選択的に、 C_{1-4} アルキル、フェニル、及びベンジルからなる群から選択される同一であるか又は異なってもよい 1～3 個の基によって置換されていてもよく、

20

n の各出現が、独立して、0、1、又は 2 である。

【0011】

本技術はまた、式 (I) ～ (III) の化合物を含む薬学的組成物、その製造、及び IL-1 β 及び IL-18 などのサイトカインの調節、NLRP3 の調節、又は NLRP3 若しくは炎症プロセスの関連構成成分の活性化の阻害に関連する疾患を治療又は予防するための医薬としての使用に関する。したがって、式 (I) ～ (III) の化合物は、他の関連するヒト疾患の中でも、遺伝性疾患（クリオピリン関連周期性症候群、CAPS）、神経変性障害（多発性硬化症、AD、及び PD）、代謝不調（アテローム性動脈硬化症及び 2 型糖尿病）、炎症性症候群（痛風性フレア及び変形性関節症）、がんの治療又は予防に有用である。

30

【発明を実施するための形態】

【0012】

詳細な説明

一態様では、本技術は、塩、水和物、溶媒和物、異性体、ステリオ異性体、鏡像異性体、プロドラッグ、及びそれらの同位体標識誘導体を含むが、これらに限定されない、化合物及びそれらの薬学的に許容される形態を提供する。

【0013】

別の態様では、本技術は、様々な疾患及び障害を治療及び／又は管理する方法を提供し、これは、患者に、治療有効量の、本明細書に提供される化合物、又はその薬学的に許容される形態（例えば、塩、水和物、溶媒和物、異性体、ステリオ異性体、鏡像異性体、プロドラッグ、及び同位体標識誘導体）を投与することを含む。疾患及び障害の非限定的な例は、本明細書に記載されている。

40

【0014】

本明細書には、本明細書に提供される方法で使用され得る薬学的組成物（例えば、単一単位剤形）も提供される。一実施形態では、薬学的組成物は、本明細書に提供される化合物、又はその薬学的に許容される形態（例えば、塩、水和物、溶媒和物、異性体、ステリオ異性体、プロドラッグ、及び同位体標識誘導体）を含む。

【0015】

特定の実施形態が論じられているが、本明細書は例示に過ぎず、制限的ではない。本開

50

示の多くの変形形態は、本明細書をレビューすると、当業者に明らかになるであろう。

【0016】

別段定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本明細書が属する技術分野の当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。

【0017】

定義

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」という単数形は、文脈上明らかに別段に指示されない限り、複数の指示対象を含む。

【0018】

本明細書で使用される場合、「薬剤」又は「生物学的活性剤」は、生物学的、薬学的、又は化学的な化合物、又は別の部分を指す。非限定的な例としては、単純若しくは複雑な有機若しくは無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体断片、ビタミン、ビタミン誘導体、炭水化物、毒素、又は化学療法的化合物、及びそれらの代謝物が挙げられる。様々な化合物、例えば、小分子及びオリゴマー（例えば、オリゴペプチド及びオリゴヌクレオチド）、並びに様々なコア構造に基づく合成有機化合物を合成することができる。加えて、様々な天然供給源は、例えば、植物又は動物抽出物などの活性化合物を提供することができる。当業者は、本開示の薬剤の構造的性質に関して限定がないことを容易に認識することができる。

【0019】

開示される化合物の「投与」は、本明細書で論じられるように、任意の好適な製剤又は投与経路を使用して、本明細書に記載されるような化合物、又はそのプロドラッグ若しくは他の薬学的に許容される誘導体の対象への送達を包含する。

【0020】

本明細書で使用される場合、「共投与」、「と組み合わせて投与される」という用語、及びそれらの文法的等価物は、両方の薬剤及び／又はそれらの代謝物が同時に対象中に存在するように、対象に対する2つ以上の薬剤の投与を包含する。共投与としては、別々の組成物における同時投与、別々の組成物における別々の時間での投与、又は両方の薬剤が存在する組成物における投与が挙げられる。

【0021】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、以下に示されるように、疾患治療を含むが、これらに限定されない、意図される用途に影響を及ぼすのに十分な、本明細書に記載の化合物又は薬学的組成物の量を指す。いくつかの実施形態では、この量は、例えば、本明細書に記載される生物学的アッセイで決定することができる、NLRP3の検出可能な阻害に対して有効である。治療有効量は、意図される用途（インビトロ又はインビボ）、又は治療される対象及び疾患状態、例えば、対象の体重及び年齢、疾患状態の重症度、投与の様式などに応じて変化し得、これらは、当業者によって容易に決定され得る。この用語はまた、標的細胞における応答、例えば、細胞移動の低減を誘導するであろう投与量にも適用される。特定の投与量は、例えば、選択された化合物、対象の種、及びそれらの年齢／既存の健康状態又は健康状態に対するリスク、従うべき投薬レジメン、疾患の重症度、それが他の薬剤と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、並びにそれが運ばれる物理的送達システムに応じて変化するのである。

【0022】

本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に別段の指示がない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行することができる。

【0023】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」、「緩和すること」、「管理すること」、及び「寛解すること」という用語は、本明細書で互換的に使用される。これらの用語は、治療的利益及び／又は予防的利益を含むが、これらに限定されない、有益な又は所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的利益とは、治療される基礎疾患の

10

20

30

40

50

根絶又は寛解を意味する。また、治療的利益は、患者に改善が観察されるように、患者が依然として基礎疾患に苦しみ得るにもかかわらず、基礎疾患に関連付けられた生理学的症状のうちの1つ以上の根絶又は寛解によって達成される。予防的利益のために、薬学的化合物及び／又は組成物は、疾患を発症するリスクにおける患者に、又はこの疾患の診断が行われていない場合であっても、疾患の生理学的症状のうちの1つ以上を報告する患者に、投与され得る。

【0024】

本明細書で使用される場合、「予防すること」及び「予防法」という用語は、疾患、障害、又は状態が、それ自体が完全に現れる前に、薬学的化合物若しくは医薬、又は薬学的化合物若しくは医薬を含む組成物を対象に投与して、疾患、障害、又は状態のうちの1つ以上の症状の出現を防ぎ、及び／又は重症度を低減させることを指す。当業者は、「予防する」という用語が絶対的な用語ではないことを認識する。医療分野では、疾患、障害若しくは状態、又はその症状の可能性又は重篤度を減らすための薬物の予防的投与を指すことが理解され、これは、かかる用語が本開示で使用される意味である。

10

【0025】

「治療効果」は、その用語が本明細書で使用される場合、上記のような治療的利益及び／又は予防的利益を包含する。予防効果としては、疾患若しくは状態の出現を遅延させるか若しくは排除すること、疾患若しくは状態の症状の発症を遅延させるか若しくは排除すること、疾患若しくは状態の進行を遅らせるか、停止させるか、若しくは逆転させること、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

20

【0026】

投与が企図される「対象」としては、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性若しくは女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、小児、青年）若しくは成人対象（例えば、若年成人、中年成人若しくは高齢成人））、及び／若しくは他の霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、及び／若しくはイヌなどの商業的に関連する哺乳動物を含む、哺乳動物；並びに／又はニワトリ、アヒル、ガチョウ、ウズラ、及び／若しくはシチメンチョウなどの商業的に関連する鳥類を含む、鳥類が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「インビボ」という用語は、対象の体内で起こる事象を指す。インビボはまた、例えば、ラット、マウス、モルモットなどのげっ歯類で発生する事象も含む。

30

【0028】

「インビトロ」という用語は、対象の体の外側で起こる事象を指す。例えば、インビトロアッセイは、対象の外側で実施される任意のアッセイを包含する。インビトロアッセイは、生きている又は死んでいる、細胞が用いられる細胞ベースのアッセイを包含する。インビトロアッセイはまた、インタクト細胞が用いられていない無細胞アッセイも包含する。

【0029】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずに対象の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合っているそれらの塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Berge et al. は、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66 : 1-19において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本明細書に提供される化合物の薬学的に許容される塩としては、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸を用いて、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸を用いて、あるいはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用して形成されるアミノ基の塩である。例えば、薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩

40

50

、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスフェート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。いくつかの実施形態では、塩が由来し得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。

10

【0030】

塩は、開示される化合物の単離及び精製の間にその場で、又は親化合物の遊離塩基若しくは遊離酸を好適な塩基又は酸とそれぞれ反応させることにより別々に調製することができる。適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})^4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられる。更に、薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、ホスフェート、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。塩が由来し得る有機塩基としては、例えば、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩から選択され得る。

20

30

【0031】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、非共有結合性の分子間力によって結合された溶媒の化学量論的又は非化学量論的量を更に含む、化合物を指す。溶媒和物は、開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩からなり得る。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」である。薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は、例えば、1～約100個、又は1～約10個、又は1～約2個、約3個、若しくは約4個の溶媒又は水分子を含み得る、複合体である。本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、化合物及び化合物の溶媒和物、並びにそれらの混合物を包含することが理解されるであろう。

40

【0032】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される形態は、プロドラッグである。本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、インビボで形質転換されて、開示される化合物又は化合物の薬学的に許容される形態を得る、化合物を指す。プロドラッグは、対象に投与されたときに不活性であり得るが、例えば、加水分解（例えば、血液中での加水分解）によって、インビボで活性化合物に変換される。特定の場合において、プロドラッグは、親化合物に対して改善された物理的及び／又は送達特性を有する。プロドラッグは、対象に投与されたとき（例えば、経口投与後の血液中への吸収の増強を可能にすることによって）、又は親化合物と比較して目的の生物学的区画（例えば、脳又はリンパ系）への送達を増強する、化合物の生物学的利用能を高めることができる。例示的なプロド

50

ラッグとしては、親化合物と比較して、増強された水溶解性、又は腸管膜を通る能動輸送を有する開示される化合物の誘導体が挙げられる。

【0033】

プロドラッグ化合物は、しばしば、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、又は遅延放出の利点を提供する（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdamを参照されたい)。プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供されており、これらの両方が、参照により完全に本明細書に組み込まれる。プロドラッグの例示的な利点としては、親化合物と比較した生理学的 pH での非経口投与のための増強された水溶解性などの、その物理的特性を挙げることができるが、これらに限定されず、あるいはそれは、消化管からの吸収を増強させることができるか、あるいはそれは、長期保存のための薬物安定性を増強させることができる。

10

【0034】

「プロドラッグ」という用語はまた、かかるプロドラッグが対象に投与されるときに、インビボで活性化合物を放出する、任意の共有結合された担体を含むことを意味する。本明細書に記載されるような活性化合物のプロドラッグは、修飾が日常的な操作又はインビボのいずれかで、親活性化合物に対して開裂されるような方法で、活性化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが対象に投与されるとき、それぞれ、遊離ヒドロキシ、遊離アミノ又は遊離メルカプト基を形成するように開裂する、任意の基に結合される化合物を含む。プロドラッグの例としては、活性化合物などにおけるアルコールの酢酸塩、ギ酸塩、及び安息香酸塩誘導体、又はアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミド、及びベンズアミドの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、又は $-ONO_2$ 部分を含む化合物が挙げられる。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えば、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995)、及びDesign of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985)に記載されるものを使用して調製することができる。

20

30

【0035】

プロドラッグはまた、カルボン酸が、活性化合物のプロドラッグが対象に投与されるとき、遊離カルボン酸を形成するように開裂する、任意の基に結合される化合物を含む。例えば、開示される化合物又は化合物の薬学的に許容される形態がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、酸基の水素原子と、 (C_{1-8}) アルキル、 (C_{1-12}) アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマ-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N, N-(C_{1-2}) アルキルアミノ(C_{2-3}) アルキル（例えば、[3-ジメチルアミノエチル]、カルバモイル-(C_{1-2}) アルキル、N, N-ジ(C_{1-2}) アルキルカルバモイル-(C_{1-2}) アルキル、及びピペ

40

50

リジノー、ピロリジノー、又はモルホリノ (C_{2-3}) アルキルなどの基との置き換えによって形成される薬学的に許容されるエステルを含むことができる。

【0036】

同様に、開示される化合物がアルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子と、(C_{1-6}) アルカノイルオキシメチル、1-(C_{1-6}) アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1-(C_{1-6}) アルカノイルオキシ) エチル、(C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C_{1-6}) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C_{1-6}) アルカノイル、 α -アミノ(C_{1-4}) アルカノイル、アリールアシル、及び各 α -アミノアシル基が、独立して、天然に存在する L-アミノ酸から選択される、 α -アミノアシル、若しくは α -アミノアシル- α -アミノアシル、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C_{1-6}) アルキル)₂、又はグリコシル(ヘミアセタール形態の炭水化物のヒドロキシル基の除去から得られるラジカル)などの基との置き換えによって形成され得る。

10

【0037】

開示される化合物がアミン官能基を組み込む場合、プロドラッグは、アミン基中の水素原子と、R 及び R' が、各々独立して、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、ベンジル、天然 α -アミノアシル、又は天然 α -アミノアシル-天然 α -アミノアシル、-C(OH)C(O)OW¹ から選択される、R-カルボニル、RO-カルボニル、NRR'-カルボニルなどの基との置き換えによって形成され得、W¹ が、H、(C_{1-6}) アルキル、又はベンジル、-C(OW²)W³ であり、W² が、(C_{1-4}) アルキルであり、W³ が、(C_{1-6}) アルキル、カルボキシ(C_{1-6}) アルキル、アミノ(C_{1-4}) アルキル、又はモノ-N-若しくはジ-N、N-(C_{1-6}) アルキルアミノアルキル、及び-C(W⁴)W⁵ であり、W⁴ が、H 又はメチルであり、W⁵ が、モノ-N-又はジ-N-(C_{1-6}) アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イル、又はピロリジン-1-イルである。

20

【0038】

いくつかの実施形態では、開示される化合物は、異性体を包含し得る。「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間内で配置される方法においてのみ異なる異性体である。本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、任意の及び全ての幾何異性体及び立体異性体を含む。例えば、「異性体」は、E 及び Z 異性体とも称される、幾何学的二重結合シス及びトランス異性体、R 及び S 鏡像異性体、ジアステレオマー、(d) 異性体及び(l) 異性体、それらのラセミ混合物、並びに本開示の範囲内に当てはまるような、それらの他の混合物を含む。

30

【0039】

幾何異性体は、本明細書に記載されるような単結合、二重結合又は三重結合であり得る結合を示す記号：

によって表され得る。本明細書には、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置又は炭素環の周りの置換基の配置に起因する、様々な幾何異性体及びそれらの混合物が提供される。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」又は「E」配置であると指定され、「Z」及び「E」という用語は、IUPAC 規格に従って使用される。別段指定されない限り、二重結合を示す構造は、「E」異性体と「Z」の異性体との両方を包含する。

40

【0040】

代替的に、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」又は「トランス」と称され得、「シス」は、二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は、二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環の周りの置換基の配置は、「シス」又は「トランス」としても指定され得る。「シス」という用語は、環の平面の同じ側にある置換基を表し、「トランス」という用語は、環の平面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の平面の同じ側と反対側との両方に配置されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と指定さ

50

れる。

【0041】

「鏡像異性体」は、互いに重なり合うことができない鏡像である、一对の立体異性体である。任意の割合における一对の鏡像異性体の混合物は、「ラセミ」混合物として既知であり得る。「(±)」という用語は、必要に応じてラセミ混合物を指定するために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S系に従って特定される。化合物が鏡像異性体である場合、各キラル炭素における立体化学は、R又はSのいずれかによって特定され得る。絶対配置が不明な分割された化合物は、この化合物が、ナトリウムD線の波長において平面偏光を回転させる方向（右旋性又は左旋性）に応じて、(+)又は(-)と指定され得る。本明細書に記載の特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含有し、したがって、各不斉原子における絶対立体化学の観点から、(R)-又は(S)-として定義され得る鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせ得る。本化学的実体、薬学的組成物及び方法は、ラセミ混合物、光学的に実質的に純粋な形態、及び中間体混合物を含む、全てのかかる可能な異性体を含むことを意味する。光学的に活性な(R)-及び(S)-異性体は、例えば、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製され得るか、又は従来技術を使用して分割され得る。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、鏡像異性体は、対応する鏡像異性体を部分的に又は実質的に含まずに提供され、本明細書で互換的に使用される場合、「光学的に濃縮された」、「鏡像異性的に濃縮された」、「鏡像異性的に純粋な」、及び「非ラセミ」と称され得る。組成物の「鏡像異性過剰」又は「鏡像異性過剰%」は、以下に示す等式を使用して計算され得る。以下に示す例では、組成物は、90%の1つの鏡像異性体、例えば、S鏡像異性体、及び10%の他の鏡像異性体、例えば、R鏡像異性体を含有する。

20

$$ee = (90 - 10) / 100 = 80\%.$$

したがって、90%の1つの鏡像異性体、及び10%の他の鏡像異性体を含有する組成物は、80%の鏡像異性過剰を有すると言われる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、若しくは少なくとも約99.5%のS鏡像異性体、又は前述の値のうちの任意の2つの間、及びそれらを含む範囲（例えば、50~99.5% ee）の鏡像異性過剰を含有する。言い換えると、組成物は、R鏡像異性体を超えるS鏡像異性体の鏡像異性過剰を含有する。他の実施形態では、本明細書に記載のいくつかの組成物は、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、若しくは少なくとも約99.5%のR鏡像異性体、又は前述の値のうちの任意の2つの間の範囲（例えば、50~99.5% ee）の鏡像異性過剰を含有する。言い換えると、組成物は、S鏡像異性体を超えるR鏡像異性体の鏡像異性過剰を含有する。1つの鏡像異性体の濃縮が約80重量%をはるかに超える場合、組成物は、「実質的に鏡像異性的に濃縮された」、「実質的に鏡像異性的に純粋な」又は「実質的に非ラセミ」調製物と称される。

30

40

【0043】

したがって、90%の1つの鏡像異性体、及び10%の他の鏡像異性体を含有する組成物は、80%の鏡像異性過剰を有すると言われる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、若しくは少なくとも約99.5%のS鏡像異性体、又は前述の値のうちの任意の2つの間、及びそれらを含む範囲（例えば、50~99.5% ee）の鏡像異性過剰を含有する。言い換えると、組成物は、R鏡像異性体を超えるS鏡像異性体の鏡像異性過剰を含有する。他の実施形態では、本明細書に記載のいくつかの組成物は、少なくと

50

も約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、若しくは少なくとも約 99.5 % の R 鏡像異性体、又は前述の値のうちの任意の 2 つの間の範囲（例えば、50 ~ 99.5 % ee）の鏡像異性過剰を含有する。言い換えると、組成物は、S 鏡像異性体を超える R 鏡像異性体の鏡像異性過剰を含有する。1 つの鏡像異性体の濃縮が約 80 重量 % をはるかに超える場合、組成物は、「実質的に鏡像異性的に濃縮された」、「実質的に鏡像異性的に純粋な」又は「実質的に非ラセミ」調製物と称される。

【0044】

光学異性体は、従来のプロセスに従って、例えば、ジアステレオ異性体塩の形成により、光学的に活性な酸又は塩基による処理により、ラセミ混合物の分割によって、得ることができる。適切な酸の例としては、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、及びカンファースルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。結晶化によるジアステレオ異性体の混合物の分離、それに続く、これらの塩からの光学的に活性な塩基の遊離は、異性体の分離をもたらす。別の方法は、活性化形態又は光学的に純粋なイソシアネートにおける光学的に純粋な酸と、開示される化合物を反応させることによる、共有結合性ジアステレオ異性体分子の合成を伴う。合成されたジアステレオ異性体を、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化又は昇華などの従来の手段によって分離し、次いで加水分解して、鏡像異性的に濃縮された化合物を送達することができる。光学的に活性な化合物は、活性な出発材料を使用することによって得ることもできる。いくつかの実施形態では、これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル、又は塩の形態であり得る。

10

20

【0045】

任意の実施形態では、薬学的に許容される形態は、互変異性体である。本明細書で 사용되는場合、「互変異性体」という用語は、水素原子のうちの少なくとも 1 つの形式的な移動及び原子価の少なくとも 1 つの変化（例えば、二重結合への単結合、単結合への三重結合、又はその逆）から生じる、2 つ以上の相互変換可能な化合物を含む異性体のタイプである。「互変異性」は、酸-塩基化学のサブセットとみなされる、プロトトロピー互変異性又はプロトン移動互変異性を含む。「プロトトロピー互変異性」又は「プロトン移動互変異性」は、結合順序の変化を伴うプロトンの移動を伴う。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及び pH を含むいくつかの因子に依存する。互変異性が可能な場合（例えば、溶液中）、互変異性体の化学平衡に達し得る。互変異性（すなわち、互変異性の対を提供する反応）は、酸若しくは塩基によって触媒され得るか、又は外部の薬剤の作用若しくは存在なしで生じ得る。例示的な互変異性としては、ケトからエノールへの、アミドからイミドへの、ラクタムからラクチムへの、エナミンからイミンへの、及びエナミンから（異なる）エナミンへの互変異性が挙げられるが、これらに限定されない。ケト-エノール互変異性の特定例は、ペンタン-2, 4-ジオン及び 4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オンの互変異性体の相互変換である。互変異性の別の例は、フェノール-ケト互変異性である。フェノール-ケト互変異性の特定例は、ピリジン-4-オール及びピリジン-4 (1H)-オンの互変異性体の相互変換である。

30

【0046】

別段記載がない限り、本明細書に示される構造はまた、1 つ以上の同位体富化原子が存在するという点のみが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素若しくは三重水素による水素の代置、又は ^{13}C - 若しくは ^{14}C - 濃縮炭素による炭素の代置を除く、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

40

【0047】

本開示はまた、1 個以上の原子が、通常自然界において見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書に列挙されるものと同一な化合物である「同位体標識誘導体」である、薬学的に許容される形態も包含する。開示される化合物に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 3

50

^5S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、及び塩素の同位体が挙げられる。ある特定の同位体標識された開示される化合物（例えば、 ^3H 及び ^{14}C により標識されたもの）は、化合物及び／又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）及び炭素 14 （すなわち、 ^{14}C ）同位体は、調製の容易さ及び検出可能性を可能にすることができる。更に、重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療的利益（例えば、増加したインビボ半減期又は低減した必要用量）を与えることができる。同位体標識された開示される化合物は、一般に、同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬に置換することによって調製することができる。いくつかの実施形態では、かかる化合物を構成する原子のうちの1個以上に、非天然の割合の原子同位体を含有することもできる化合物が本明細書で提供される。放射性であるか否かにかかわらず、本明細書で開示されるような化合物のうちの全ての同位体変形形態が、本開示の範囲内に包含される。いくつかの実施形態では、放射標識された化合物は、化合物の代謝及び／若しくは組織分布を研究するのに、又は代謝の速度若しくは経路若しくは生物学的機能の他の態様を変化させるのに有用である。

10

【0048】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」としては、任意の及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤並びに吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に許容される担体又は賦形剤は、開示される化合物の薬理学的活性を破壊せず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与される場合に非毒性である。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が活性成分と不適合である場合を除いて、本明細書で開示されるような治療用組成物におけるその使用が企図される。薬学的に許容される担体及び賦形剤の非限定的な例としては、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；グリコール、例えば、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；ホスフェート緩衝溶液；非毒性の相溶性滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム；着色剤；放出剤；コーティング剤；甘味剤、香味剤及び芳香剤；防腐剤；抗酸化剤；イオン交換体；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；自己乳化薬物送達システム（SEDDS）、例えば、 d - α -トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸塩；薬学的剤形で使用される界面活性剤、例えば、Tween又は他の類似のポリマー送達マトリックス；血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物；水、塩又は電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩；コロイド状シリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；セルロースベースの物質；ポリアクリレート、ワックス、並びにポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマーが挙げられる。シクロデキストリン、例えば、 α -、 β -、及び γ -シクロデキストリン、若しくは化学的に修飾された誘導体、例えば、2-及び3-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンを含む、ヒドロキシアシルシクロデキストリン、又は他の可溶化された誘導体を、本明細書に記載の化合物の送達を増強するのに使用することもできる。

20

30

40

【0049】

特定の官能基及び化学用語の定義を、以下により詳細に記載する。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th e

50

d.、内表紙に従って特定され、特定の官能基は、一般に、その中で記載されているとおりに定義される。加えて、有機化学の一般原理、並びに特定の官能基部分及び反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sansalito, 1999、Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、及びCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

10

【0050】

本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書において別段示されない限り、範囲内に当てはまる各別々の値及びサブ範囲を個別に参照する簡略方法としての役割を果たすに過ぎず、各別々の値及びサブ範囲は、本明細書に個別に列挙されているかのように、本明細書に組み込まれる。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、及びC₅₋₆アルキルを包含することが理解されよう。同様に、1～4個の置換基は、1、2、3、4、1～2、1～3、1～4、2～3、2～4、又は3～4個の置換基を包含することが理解されよう。

20

【0051】

「アルキル」は、単に炭素及び水素原子からのみからなり、不飽和を含有せず、1～10個の炭素原子を有する、直鎖状又は分岐状の炭化水素鎖ラジカル（例えば、C₁₋₁₀アルキル）を指す。それが本明細書に現れるときはいつでも、「1～10」などの数値範囲は所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「1～10個の炭素原子」は、アルキル基が1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されない「アルキル」という用語の存在もカバーする。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～10個、1～8個、1～6個、又は1～3個の炭素原子を有する。代表的な飽和直鎖アルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、及びn-ヘキシル基が挙げられるが、これらに限定されず、一方、飽和分岐アルキルとしては、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルは、単結合によって親分子に結合している。本明細書に別段記載されない限り、アルキル基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの1つ以上によって置換されていてもよい。非限定的な実施形態では、置換アルキルは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、ベンジル、及びフェネチルから選択され得る。

30

40

【0052】

「アルケニル」は、単に炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、2～10個の炭素原子を有する、直鎖状又は分岐状の炭化水素鎖ラジカル基（すなわち、C₂₋₁₀アルケニル）を指す。それが本明細書に現れるときはいつでも、「2～10」などの数値範囲は所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「2～10個の炭素原子」は、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、10個以下の炭素原子からなり得ることを意味する。任意の実施形態では、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、2～6個の炭素原子（例えば、C₂₋₆アルケニル）を含む。アルケニルは、単結合によって親分子構造に結合しており、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパー-1-エニル（すなわち、アリル）、ブター-1-エ

50

ニル、ペンター１－エニル、ペンター１，４－ジエニルなどである。１つ以上の炭素－炭素二重結合は、内部（例えば、２－ブテニル中）又は末端（例えば、１－ブテニル中）であり得る。C₂－₄アルケニル基の例としては、エテニル（C₂）、１－プロペニル（C₃）、２－プロペニル（C₃）、１－ブテニル（C₄）、２－ブテニル（C₄）、２－メチルプロブ－２－エニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが挙げられる。C₂－₆アルケニル基の例としては、前述のC₂－₄アルケニル基、並びにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）、２，３－ジメチル－２－ブテニル（C₆）などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが挙げられる。本明細書に別段記載されない限り、アルケニル基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの１つ以上によって置換されていてもよく。

10

【００５３】

「アルキニル」は、単に炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも１つの三重結合を含有し、２～１０個の炭素原子を有する、直鎖状又は分岐状の炭化水素鎖ラジカル基（すなわち、C₂－₁₀アルキニル）を指す。それが本明細書に現れるときはいつでも、「２～１０」などの数値範囲は所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「２～１０個の炭素原子」は、アルキニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、１０個以下の炭素原子からなり得ることを意味する。任意の実施形態では、アルキニルは、２～８個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、２～６個の炭素原子（例えば、C₂－₆アルキニル）を有する。アルキニルは、単結合によって親分子構造に結合しており、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、３－メチル－４－ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書に別段記載されない限り、アルキニル基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの１つ以上によって置換されていてもよい。

20

【００５４】

「アルコキシ」は、酸素を介して親分子構造に結合した、直鎖状、分岐状の飽和環状構成、及びそれらの組み合わせの１～１０個の炭素原子を含む、基－Ｏ－アルキルを指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｔブトキシ、ペントキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。「低級アルコキシ」は、１～６個の炭素を含むアルコキシ基を指す。いくつかの実施形態では、C₁－₄アルコキシは、１～４個の炭素原子の直鎖アルキルと分岐鎖アルキルとの両方を包含するアルコキシ基である。本明細書に別段記載されない限り、アルコキシ基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの１つ以上によって置換されていてもよい。「アルケノキシ」及び「アルキノキシ」という用語は、「アルコキシ」の上記の説明を反映し、接頭辞「アルク」は、それぞれ「アルケン」又は「アルキン」と置き換えられ、親「アルケニル」又は「アルキニル」という用語は、本明細書に記載されるとおりである。

30

【００５５】

「芳香族」又は「アリール」は、炭素環式である共役パイ電子系を有する少なくとも１つの環（例えば、フェニル、フルオレニル及びナフチル）を有する、６～１４個の環原子を有するラジカル（例えば、C₆－₁₄芳香族又はC₆－₁₄アリール）を指す。いくつかの実施形態では、アリールは、C₆－₁₀アリール基である。例えば、置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価のラジカルは、置換フェニレンラジカルと命名される。他の実施形態では、自由原子価を有する炭素原子から１つの水素原子を除去することにより、名称が「－イル」で終わる一価の多環式炭化水素ラジカルに由来する二価のラジカルは、対応する一価のラジカルに「イデン」を加えることによって命名され、例えば、２つの結合点を有するナフチル基は、ナフチルイデンと称される。それが本明細書に現れるときはいつでも、「６～１４個のアリール」などの数値範囲は、所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「６～１４個の環原子」は、アリール基が、６個の環原子、７個の環原子など、１４個以下の環原子からなり得ることを意味する。この用語は、単環式又は縮合環多環式（すなわち、隣接する環原子の対を共有する環）基を含む。

40

50

多環式アリール基としては、二環式、三環式、四環式などが挙げられる。多環基では、芳香族であるために1つの環のみが必要とされ、そのため、インダニルなどの基はアリールの定義によって包含される。アリール基の非限定な例としては、フェニル、フェナレニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、フェナントレニル、アントラセニル、フルオレニル、インドリル、インダニルなどが挙げられる。本明細書に別段記載されない限り、アリール基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの1つ以上によって置換されていてもよい。

【0056】

「シクロアルキル」及び「カルボシクリル」は各々、炭素及び水素のみを含み、飽和又は部分的に不飽和であり得る、単環式又は多環式ラジカルを指す。部分的に不飽和のシクロアルキル基は、炭素環が少なくとも1つの二重結合を含有する場合は「シクロアルケニル」と称することができ、又は炭素環が少なくとも1つの三重結合を含有する場合は、「シクロアルキニル」と称することができる。シクロアルキル基は、3～13個の環原子を有する基（すなわち、 C_{3-13} シクロアルキル）を含む。それが本明細書に現れるときはいつでも、「3～10」などの数値範囲は所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「3～13個の炭素原子」は、シクロアルキル基が、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子など、13個以下の炭素原子からなり得ることを意味する。「シクロアルキル」という用語は、ヘテロ原子を含まない、架橋及びスピロ縮合環状構造も含む。この用語はまた、単環式又は縮合環多環式（すなわち、隣接する環原子の対を共有する環）基を含む。多環式アリール基としては、二環式、三環式、四環式などが挙げられる。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、 C_{3-8} シクロアルキルラジカルであり得る。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、 C_{3-5} シクロアルキルラジカルであり得る。シクロアルキル基の例示的な例としては、以下の部分が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な C_{3-6} カルボシクリル基としては、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）などが挙げられるが、これらに限定されない。 C_{3-7} カルボシクリル基の例としては、ノルボルニル（ C_7 ）が挙げられる。 C_{3-8} カルボシクリル基の例としては、前述の C_{3-7} カルボシクリル基、並びにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルなどが挙げられる。 C_{3-13} カルボシクリル基の例としては、前述の C_{3-8} カルボシクリル基、及びオクタヒドロ-1Hインデニル、デカヒドロナフタレニル、スピロ[4.5]デカニルなどが挙げられる。本明細書に別段記載されない限り、シクロアルキル基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの1つ以上によって置換されていてもよい。「シクロアルケニル」及び「シクロアルキニル」という用語は、「シクロアルキル」の上記の説明を反映し、接頭辞「アルク」は、それぞれ「アルケン」又は「アルキン」と置き換えられ、親「アルケニル」又は「アルキニル」という用語は、本明細書に記載されるとおりである。例えば、シクロアルケニル基は、3～13個の環原子、例えば、5～8個の環原子を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキニル基は、5～13個の環原子を有し得る。

【0057】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、又は代替的に、「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」、及び「ハロアルコキシ」という用語は、1つ以上のハロ基又はそれらの組み合わせにより置換され、好ましくは1つ、2つ、又は3つのハロ基により置換されるアルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシ構造を含む。例えば、「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」という用語は、それぞれ、ハロがフッ素であるハロアルキル及びハロアルコキシ基、例えば、限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、 $-O-CH_2F_2$ などを含む。アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシ基の各々は、本

明細書で定義されるとおりであり、本明細書で定義されるように任意選択的に更に置換されていてもよい。

【0058】

「ヘテロアリール」、又は代替的に「ヘテロ芳香族」は、（例えば、環状配列において共有される6、10又は14個の π 電子を有する）5～18員の単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式、四環式など）芳香族環系中に提供される1個以上の環炭素原子及び1～6個の環ヘテロ原子を有する芳香族環系のラジカルを指し指し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン及び硫黄から選択される（「5～18員ヘテロアリール」）。ヘテロアリール多環式環系は、一方又は両方の環に1個以上のヘテロ原子を含み得る。それが本明細書に現れるときはいつでも、「5～18個」などの数値範囲は所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「5～18個の環原子」は、ヘテロアリール基が、5個の環原子、6個の環原子など、18個以下の環原子からなり得ることを意味する。場合によっては、ヘテロアリールは、5～14個の環原子を有し得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、例えば、自由原子価を有する原子から1つの水素原子を除去することにより、名称が「-イル」で終わる一価のヘテロアリールラジカルに由来する二価のラジカルを有し、対応する一価のラジカルに「-エン」を加えることによって命名され、例えば、2つの結合点を有するピリジル基はピリジレンである。

10

【0059】

例えば、N含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子のうちの少なくとも1個が窒素原子である芳香族基を指す。ヘテロアリールラジカル中の1個以上のヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよい。1個以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化されていてもよい。ヘテロアリールはまた、ピリジニルN-酸化物などの1つ以上の窒素酸化物（-O-）置換基により置換された環系を含む。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して親分子構造に結合している。

20

【0060】

「ヘテロアリール」は、上記で定義されたようなヘテロアリール環が1つ以上のアリール基と縮合しており、親分子構造への結合点のアリール若しくはヘテロアリール環のいずれかにある環系、又は上記で定義されたようなヘテロアリール環が1つ以上のシクロアルキル又はヘテロシクリル基と縮合しており、親分子構造への結合点ヘテロアリール環にある環系も含む。1つの環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）については、親分子構造への結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）又はヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）のいずれかにあり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される1個以上の環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される1個以上の環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される1個以上の環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から独立して選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

30

40

【0061】

ヘテロアリールの例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベ

50

ンゾ [d] チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾチエノ [3, 2-d] ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ [d] ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] プリジニル、及びチオフエニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に別段記載されない限り、ヘテロアリアル基は、任意選択的に、本明細書に開示される置換基のうちの1つ以上によって置換されていてもよい。

【0062】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「ヘテロカルボシクリル」は各々、少なくとも1つの炭素原子、並びに窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、任意の3～18員非芳香族ラジカル単環式又は多環式部分を指す。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系あり得、多環式環系は、縮合、架橋、又はスピロ環系であり得る。ヘテロシクリル多環式環系は、一方又は両方の環に1個以上のヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクリル基は、飽和又は部分的に不飽和であり得る。部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクリルが少なくとも1つの二重結合を含有する場合は「ヘテロシクロアルケニル」と称することができる、又はヘテロシクリルが少なくとも1つの三重結合を含有する場合は「ヘテロシクロアルキニル」と称することができる。それが本明細書に現れるときはいつでも、「5～18個」などの数値範囲は所与の範囲中の各整数を指し、例えば、「5～18個の環原子」は、ヘテロシクリル基が、5個の環原子、6個の環原子など、18個以下の環原子からなり得ることを意味する。例えば、自由原子価を有する原子から1つの水素原子を除去することにより、名称が「-イル」で終わる一価のヘテロシクリルラジカルに由来する二価のラジカルは、対応する一価のラジカルの名称に「-エン」を加えることによって命名され、例えば、2つの結合点を有するピペリジン基はピペリジレンである。

【0063】

N含有ヘテロシクリル部分は、環原子のうちの少なくとも1個が窒素原子である非芳香族基を指す。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよい。1個以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化されていてもよい。ヘテロシクリルはまた、ピペリジニルN-酸化物などの1つ以上の窒素酸化物(−O−)置換基により置換された環系を含む。ヘテロシクリルは、環のいずれかの任意の原子を介して親分子構造に結合している。

【0064】

「ヘテロシクリル」は、上記で定義されたようなヘテロシクリル環が1つ以上のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリル若しくはヘテロシクリル環のいずれかにある環系、又は上記で定義されたようなヘテロシクリル環が1つ以上のアリール若しくはヘテロアリール基と縮合しており、親分子構造への結合点がヘテロシクリル環にある環系も含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、1個以上の環炭素原子及び1〜4個の環ヘテロ原子を有する5〜14員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される(「5〜14員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、1個以上の環炭素原子及び1〜4個の環ヘテロ原子を有する3〜10員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される(「3〜10員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、1個以上の環炭素原子及び1〜4個の環ヘテロ原子を有する5〜8員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される(「5〜8員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、1個以上の環炭素原子及び1〜4個の環ヘテロ原子を有する5〜6員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される(「5〜6員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、5〜6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から独立して選択される1〜3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5〜6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から独立して選択される1〜2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5〜6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0065】

「ヘテロシクリル」は、環の一部としての1つ以上のケトン基(−C(=O)−)を含み得る。ケトン含有(containing)複素環の例としては、ピリジン-2(1H)-オン、ピラジン-2(1H)-オン、ピリミジン-2(1H)-オン、ピリミジン-4(3H)-オン、ピリダジン-3(2H)-オン、ピリジン-4(1H)-オン、イミダゾリジン-2-オン、1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン、2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、オキサゾール-2(3H)-オン、及びオキサゾリジン-2-オンが挙げられるが、これらに限定されない。ケトン含有ヘテロシクリルは、任意の利用可能なN-H又はC-H位置において、その対応する(coreponding)ケトン含有複素環から水素原子を除去することによって入手可能である。

【0066】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリルとしては、アジリジニル、オキシラニル、及びチオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリルとしては、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリルとしては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル-2,5-ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリルとしては、ジオキサラニル、オキサチオラニル、チアゾリジニル、及びジチオラニルが挙げられるが、これらに限定されない。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘ

テロシクリルとしては、トリアゾリニル、ジアゾロニル、オキサジアゾリニル、及びチア
 ジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含む例示的な
 6員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジ
 ニル、及びチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含む例
 示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル
 、ジチアニル、ジオキサニル、及びトリアジナニルが挙げられるが、これらに限定されな
 い。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキ
 セパニル、及びチエパニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を
 含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニル、及びチオカニ
 ルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、
 インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、
 テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、ベンゾキサニル、ベンゾピ
 ロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニル、ベンゾチア
 ニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル
 、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、3-1H-ベンズイミダゾール-
 2-オン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、オクタヒドロク
 ロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1,
 8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、フェナントリジニル
 、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-
 ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]
 ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒド
 ロ-5H-フロ[3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]
]ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ヒドロフロ[
 2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピ
 リジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6,
 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1,
 6-ナフチリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0067】

本明細書に別段記載されない限り、ヘテロシクリル基は、任意選択的に、本明細書に開
 示される置換基のうちの1つ以上によって置換されていてもよい。

30

【0068】

置換基は、左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって特定される場合、右から
 左に構造を書くことから生じるであろう化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、
 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と等しい。

【0069】

「脱離基又は脱離原子」は、反応条件下で、出発材料から開裂され、それによって、特
 定の部位における反応を促進する、任意の基又は原子である。かかる基の好適な非限定な
 例としては、別段指定されない限り、ハロゲン原子、メシルオキシ、p-ニトロベンゼン
 スルホニルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、及びトシルオキシ基が挙げられる。

【0070】

「保護基」は、従来、有機合成においてそれに関連する意味、すなわち、別の未保護の
 反応部位において選択的に化学反応を行うことができるように、及び選択的反応が完了し
 た後に基を容易に除去することができるように、多官能性化合物中の1つ以上の反応部位
 を選択的にブロックする基という意味を有する。保護基によりマスクすることができる官
 能基の非限定的な実施形態としては、アミン、ヒドロキシ、チオール、カルボン酸、及び
 アルデヒドが挙げられる。例えば、ヒドロキシ保護形態は、化合物中に存在するヒドロキ
 シ基のうちの少なくとも1つが、ヒドロキシ保護基により保護されている場合である。種
 々の保護基が、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Greene's
 Protective Groups in Organic Synthesis, Fifth Edition, Wiley (2014)に、開示されている。保護基の

40

50

方法論（保護及び脱保護についての材料、方法及び戦略）並びに本明細書に記載の化合物を生成するのに有用な他の合成化学転換に関する追加の背景情報については、R. L. Larock, *Comprehensive organic Transformations*, VCH Publishers (1989)、Greene's *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition, Wiley (2014)、L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)、及び L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) を参照されたい。これらの参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0071】

「置換された」又は「置換」という用語は、基原子（例えば、炭素又は窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば、水素に対する置換の際に、安定な化合物、例えば、転位、環化、排除又は他の反応などによる転換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基により置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「置換」基は、基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が置換されている場合、置換基は、各位置で同一であるか、又は異なるかのいずれかである。置換基としては、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アリーロキシ、アミノ、アミド、アミジノ、イミノ、アジド、炭酸塩、カルバミン酸塩、カルボニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、エステル、エーテル、メルカプト、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボニル、ニトロ、オキソ、ホスフェート、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル、スルホキシル、スルホン酸塩、尿素、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1又は2である）、 $-P(=O)(R^a)(R^a)$ 、又は $-O-P(=O)(OR^a)_2$ から個別に及び独立して選択される、1つ以上の基が挙げられ、式中、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、これらの部分の各々（水素以外）は、OH、NH₂、オキソ、ハロ、ニトロ、COOH、C(O)NH₂、又はシアノから独立して選択される1つ以上の置換基（最大6個、原子価許容）により任意選択的に置換されていてもよい。例えば、シクロアルキル置換基は、1つ以上の環炭素などで置換されたハロゲン化物を有し得る。上記の置換基の保護誘導体を形成することができる保護基は、当業者に既知であり、上記の Greene and Wuts などの参考文献において見出すことができる。

20

30

40

【0072】

好適な置換基としては、ハロアルキル及びトリハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロフェニル、 $-M$ -ヘテロアリール、 $-M$ -ヘテロ環、 $-M$ -アリール、 $-M-OR^a$ 、 $-M-SR^a$ 、 $-M-N(R^a)_2$ 、 $-M-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-M-P(O)(R^a)_2$ 、 $Si(R^a)_3$ 、 $-M-NR^aC(O)R^a$ 、 $-M-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-M-C(O)R^a$ 、 $-M-C(=S)R^a$ 、 $-M-C(=S)NR^aR^a$ 、 $-M-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(O)NR^a$ 、 $-M-N(R^a)_2$ 、 $-M-NR^aC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-M-NR^aC(S)N(R^a)_2$ 、 $-M-S(O)_2R^a$ 、 $-M-C(O)R^a$ 、 $-M-O$

50

$C(O)R^a$ 、 $-MC(O)SR^a$ 、 $-M-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)-M-C(O)R^a$ 、 $-MCO_2R^a$ 、 $-MC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-M-C(=NH)N(R^a)_2$ 、及び $-M-OC(=NH)N(R^a)_2$ （式中、Mは、 C_{1-6} アルキル基である）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

環系（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール）が、明示的に定義された範囲内で変化するいくつかの置換基により置換される場合、置換基の総数が既存の状態の下で通常の利用可能な原子価を超えないことが理解される。したがって、例えば、「p」置換基（「p」は0～5の範囲）により置換されたフェニル環は、0～5個の置換基を有し得、一方、「p」置換基により置換されたピリジニル環は、0～4個の範囲のいくつかの置換基を有することが理解される。開示される化合物中の基が有し得る置換基の最大数は、容易に決定され得る。置換された基は、安定な又は化学的に実現可能な化合物をもたらす、置換基及び変数の組み合わせのみを包含する。安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物は、因子の中でも、その調製及び検出を可能にするのに十分な安定性を有するものである。いくつかの実施形態では、開示される化合物は、水分の不在下で（例えば約10%未満、約5%未満、約2%未満、約1%未満、又は約0.5%未満）、又は他の化学的反応条件の不在下で40℃以下の温度で維持した場合、例えば、少なくとも約3日間、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、又は少なくとも約6週間にわたってそれらが実質的に変化しないほど、十分に安定である。

10

20

【0074】

「組み合わせる、組み合わせること、組み合わせるために、組み合わせ」という用語は、少なくとも1つの化学物質を別の化学物質に、連続的に添加するか、又は同時に添加するかのいずれかの行為を指す。いくつかの実施形態では、これらの化学物質を一緒にすることは、最初の化学物質を1つ以上の異なる化学物質に転換することをもたらすことができる。この転換は、例えば、共有結合が形成される、破壊される、再構成されるなどの、1つ以上の化学反応を介して生じ得る。非限定的な例としては、エステルと好適な塩基との組み合わせから生じ得る、アルコール及びカルボン酸へのエステルの加水分解を挙げることができる。別の非限定的な例では、アリールフルオリドをアミンと組み合わせ、置換プロセスを介してアリールアミンを提供することができる。これらの用語はまた、荷電した化学物質及び荷電した化学物質の生成、例えば、限定されないが、N-酸化物形成、酸付加塩形成、塩基付加塩形成などに関連する変化も含む。これらの用語は、ラジカル化学物質及び同位体標識化学物質の生成及び／又は転換を含む。

30

【0075】

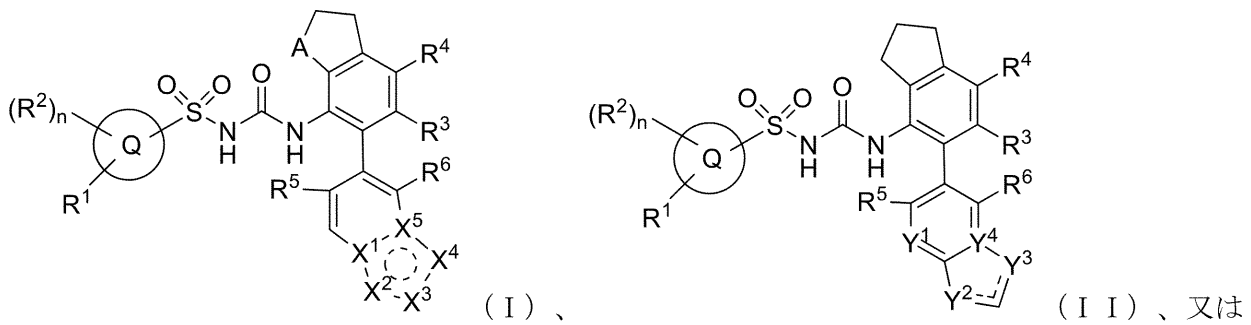
「変換する、変換すること、変換するために、変換」という用語は、「組み合わせ」のサブセット及びその文法的等価物を指し、1つ以上の試薬の作用は、化学物質上の1つ以上の官能基を別の官能基に転換する。例えば、変換としては、還元剤を用いて化学物質上のニトロ官能基をアミンに転換することが挙げられるが、これらに限定されない。変換は、荷電した化学物質、ラジカル化学物質、及び同位体標識化学物質の変化も含む。しかしながら、「変換する」という用語は、開示される属及び化合物における保存された結合の変化を含まない。

40

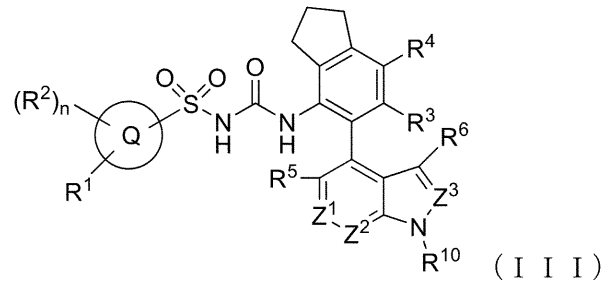
【0076】

化合物

一態様では、本技術は、式(I)～(III)の化合物：



10



又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体を含み、
式中：

20

A が、CH₂ 又は O であり、

Q 環の各出現が、独立して、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、C₃–7 シクロアルキル、又は 5～6 員ヘテロシクリルであり、

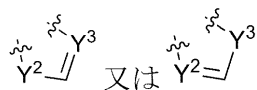
X¹ 及び X⁵ が、各々独立して、N 又は C であり、X²、X³、及び X⁴ が、各々独立して、N 又は CR⁷ であり、破線円が、5 員芳香族環を形成する結合を示し、ただし、X¹、X²、X³、X⁴、及び X⁵ のうちの少なくとも 2 つであるが 3 つ以下が、N であることを条件とし、

Y¹ が、N 又は CH であり、Y² が、N、NR⁸ 又は CH であり、Y³ が、N、NR⁸ 又は CH であり、Y⁴ が、C 又は N であり、式 (II) 中の



30

が、



を示し、

Z¹ が、N 又は CH であり、Z² が、N 又は CR⁹ であり、Z³ が、N 又は CH であり

、

R¹ の各出現が、独立して、水素、C₁–4 アルキル、ハロC₁–4 アルキル、C₃–7 シクロアルキル、C₁–4 アルコキシ、C₃–7 シクロアルコキシ、NR^aR^b、C(=O)OR^a、OC(=O)R^a、C(=O)NR^aR^b、NR^bC(=O)R^a、C(=O)NHC(=O)R^a、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～3 個の R¹¹ で置換されていてもよく、

40

R² の各出現が、独立して、水素、C₁–4 アルキル、ハロC₁–4 アルキル、C₃–7 シクロアルキル、ハロゲン、CN、OH、C₁–4 アルコキシ、NR^aR^b、C(=O)NR^aR^b、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～2 個の R¹¹ で置換されていてもよく、

R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ が、各々独立して、水素、ハロゲン、CN、C₁–4 アルキル、又はハロC₁–4 アルキルであり、

50

R^7 の各出現が、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^8 の各出現が、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^9 の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシであり、

R^{10} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクリルであり、

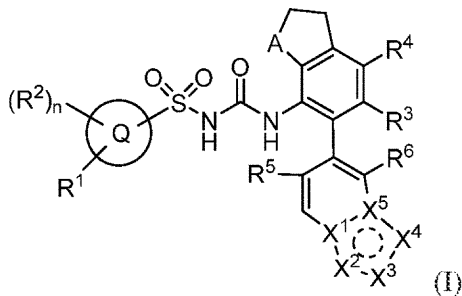
R^{11} の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 CN 、 OH 、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 NR^aR^b 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 NR^b 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)NHC(=O)R^a$ 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^a 及び R^b の各出現が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキルであるか、又は R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と一緒に、3～7 個の環原子を含む飽和若しくは不飽和のヘテロ環式環を形成し、環が、任意選択的に、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される追加の 1 又は 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、任意選択的に、 C_{1-4} アルキル、フェニル、及びベンジルからなる群から選択される同一であるか又は異なってもよい 1～3 個の基によって置換されていてもよく、

n の各出現が、独立して、0、1、又は 2 である。

【0077】

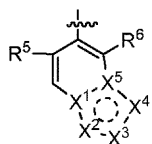
いくつかの実施形態では、本技術は、式 (I) の化合物：



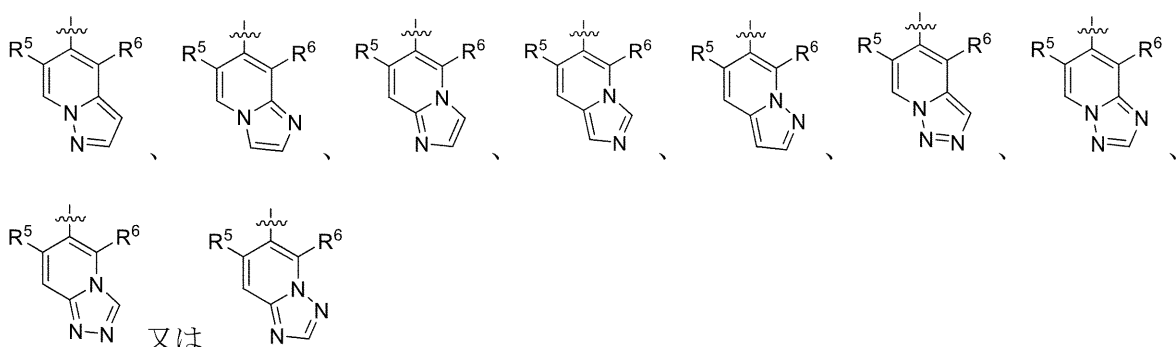
又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、 A 、 Q 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0078】

式 (I) の化合物の任意の実施形態では、



は、

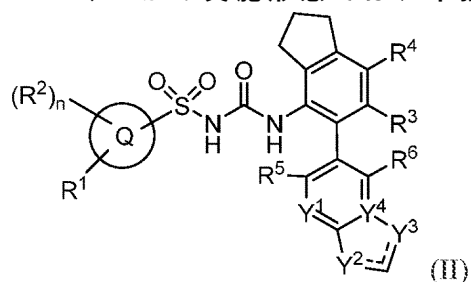


であり、式中、 R^5 及び R^6 が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明

細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0079】

いくつかの実施形態では、本技術は、式（ⅠⅠ）の化合物：



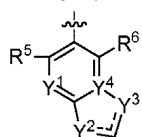
10

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体を含み、

式中、Q、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及びnが、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

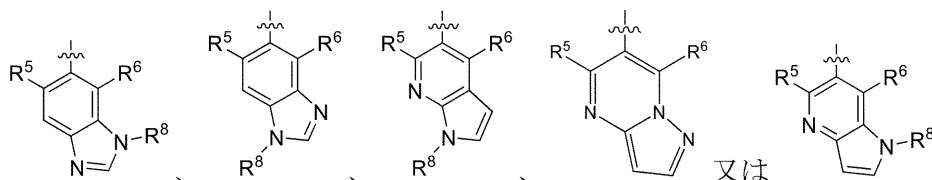
【0080】

式（ⅠⅠ）の化合物の任意の実施形態では、



20

は、

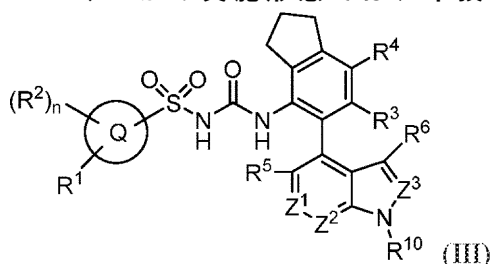


30

であり、式中、 R^5 、 R^6 及び R^8 が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0081】

いくつかの実施形態では、本技術は、式（ⅠⅠⅠ）の化合物：



40

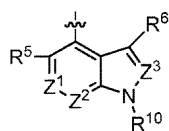
又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体を含み、

式中、Q、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及びnが、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

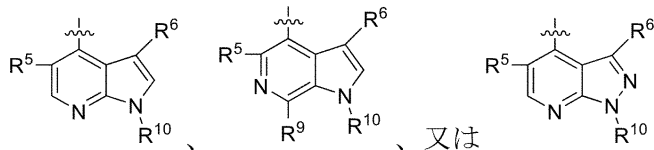
【0082】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物の任意の実施形態では、

50



は、



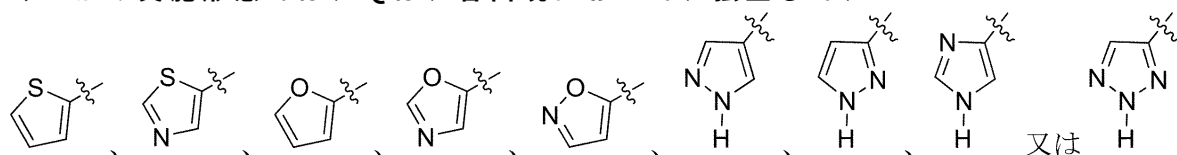
10

であり、式中、 R^5 、 R^6 、 R^9 及び R^8 が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0083】

本化合物（式Ⅰ、Ⅱ、及びⅢの化合物を含むが、これらに限定されない）の任意の実施形態では、Qは、各出現において、独立して、5員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、又はトリアゾールである。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、

20

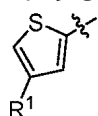


である。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して

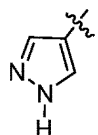


である。いくつかの実施形態では、Qは、 R^1 と一緒に、各出現において、独立して

30

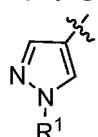


である。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して

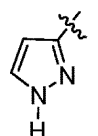


である。いくつかの実施形態では、Qは、 R^1 と一緒に、各出現において、独立して

40

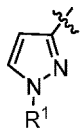


である。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して



50

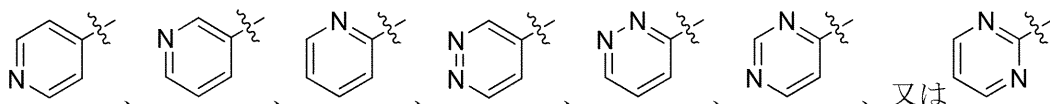
である。いくつかの実施形態では、Qは、 R^1 と一緒に、各出現において、独立して



である。

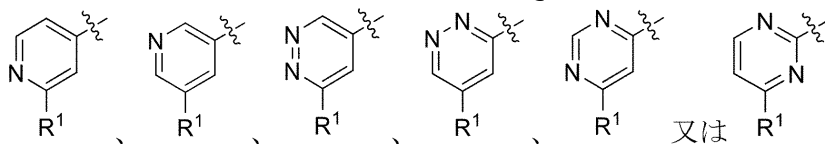
【0084】

いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン又はピラジンである。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、



10

である。いくつかの実施形態では、Qは、 R^1 と一緒に、各出現において、独立して、



20

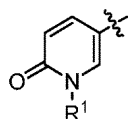
である。

【0085】

いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、 C_3-7 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、シクロブチルである。

【0086】

いくつかの実施形態では、Qは、各出現において、独立して、5～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、N、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、Qは、 R^1 と一緒に、各出現において、独立して、

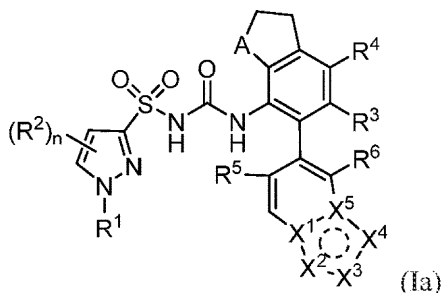


30

である。

【0087】

いくつかの実施形態では、本技術は、式(Ia)の化合物：



40

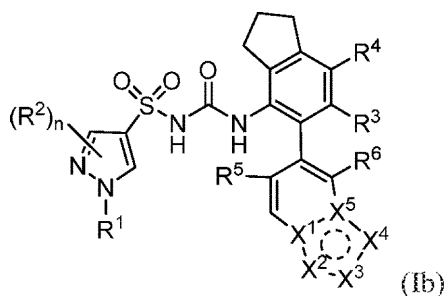
又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、A、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^a

50

、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0088】

いくつかの実施形態では、本技術は、式（I b）の化合物：

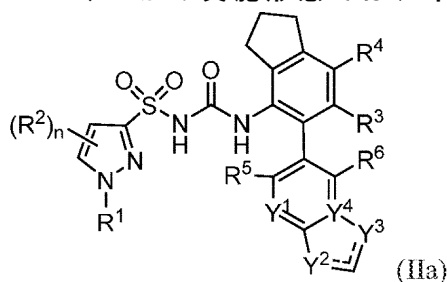


10

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0089】

いくつかの実施形態では、本技術は、式（II a）の化合物：



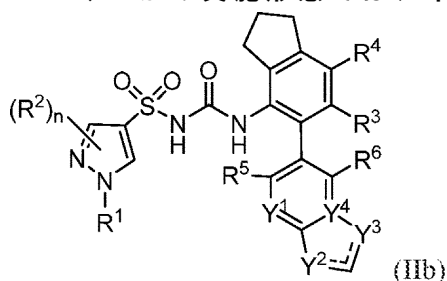
20

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、本技術は、式（II b）の化合物：



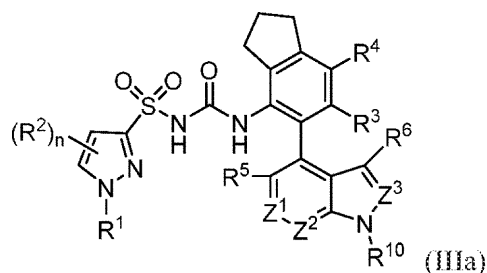
40

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0091】

いくつかの実施形態では、本技術は、式（III a）の化合物：

50

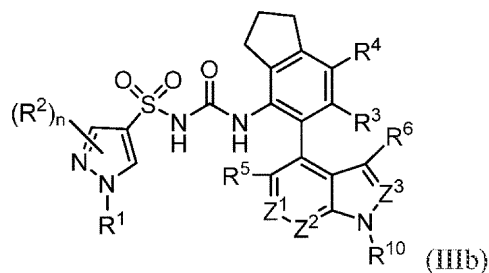


又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、本技術は、式 (IIIb) の化合物：



20

又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、若しくは立体異性体に関し、式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、及び n が、各々、上記で定義されるようなものであるか、又は本明細書に開示される値のうちのいずれかを有し得る。

【0093】

本化合物の任意の実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、 NR^aR^b 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～3 個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 NR^aR^b 、又は 4～6 員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～3 個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 C_{3-5} シクロアルキルは、シクロプロピル又はシクロブチルであり、 C_{3-5} シクロアルコキシは、シクロプロピルオキシ又はシクロブチルオキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、 C_{1-4} アルキルであり、これは、1～3 個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、メチルであり、これは、1 個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、シクロプロピルであり、これは、1 個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、シクロブチルであり、これは、1 個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、

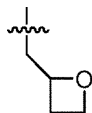
30

40

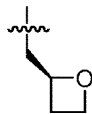


50

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各出現において、独立して、



である。

【0094】

本化合物の任意の実施形態では、 R^2 は、各出現において、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 NR^aR^b 、又は4～6員ヘテロシクリルであり、これらの各々は、1～2個の R^{11} で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、各出現において、独立して、水素、メチル、F、又はClである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、各出現において、独立して、水素、メチル、又はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、各出現において、独立して、水素又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、各出現において、独立して、水素又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、各出現において、独立して、水素又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 は、各出現において、独立して、水素又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、各出現において、独立して、水素、メチル、又はメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、各出現において、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルで置換されていてもよく4～6員ヘテロシクリルであり、4～6員ヘテロシクリルは、N、O及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、各出現において、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、ハロゲン、CN、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 NR^aR^b 、又は4～6員ヘテロシクリルであり、4～6員ヘテロシクリルは、N、O及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、各出現において、独立して、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、各出現において、独立して、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、各出現において、独立して、オキセタンである。

【0095】

本発明の化合物の任意の実施形態では、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 n は、2である。

【0096】

任意の実施形態では、化合物は、

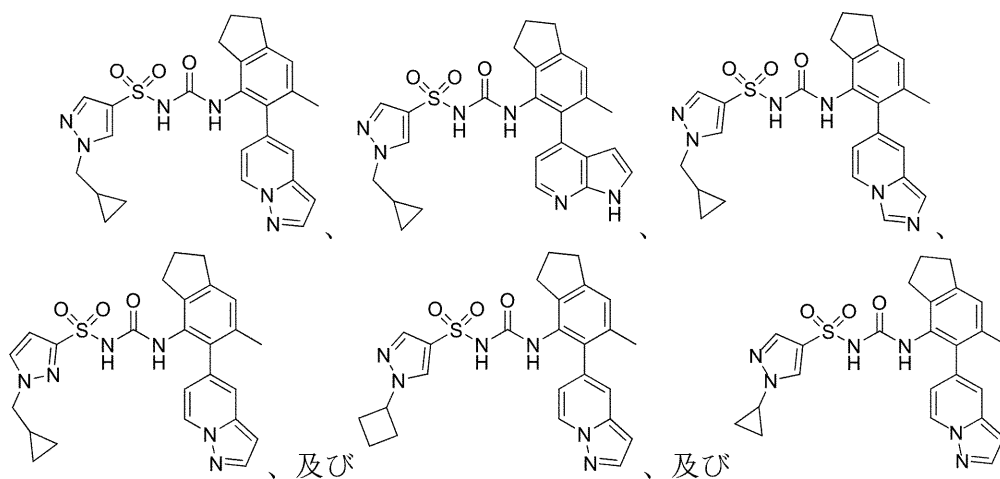
10

20

30

40

50

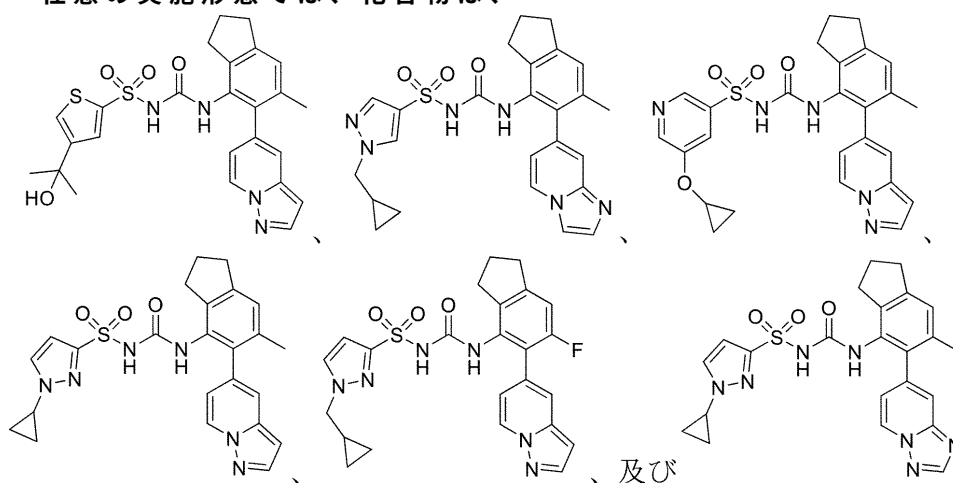


10

からなる群から選択される。

【0097】

任意の実施形態では、化合物は、



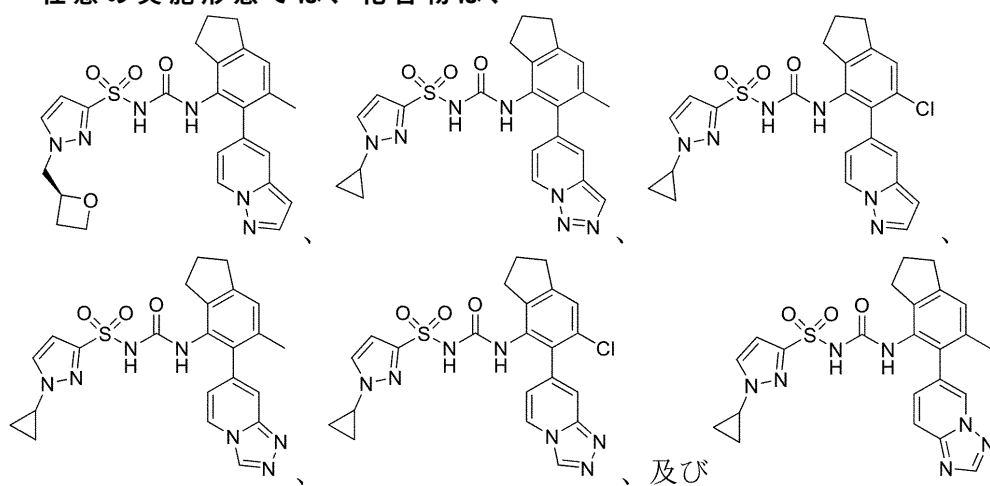
20

30

が挙げられる。

【0098】

任意の実施形態では、化合物は、



40

から選択される。

【0099】

50

いくつかの実施形態では、本技術は、少なくとも1つの水素（H）が重水素（D）で置き換えられる、各例示的な化合物を含む、式（I）、（II）、及び（III）の化合物に関する。重水素を濃縮することは、インビボ半減期の増加若しくは投与量要件の低減などの、ある特定の治療的利点をもたらし得るか、又は生体試料の特性評価のための標準として有用な化合物を提供し得る。いくつかの他の実施形態では、本明細書に提供される化合物は、少なくとも3500（52.5%重水素組み込み）、少なくとも4000（60%重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%重水素組み込み）、少なくとも5000（75%重水素）、少なくとも5500（82.5%重水素組み込み）、少なくとも6000（90%重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%重水素組み込み）、少なくとも6600（99%重水素組み込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%重水素組み込み）の化合物上の潜在的な重水素の部位として指定された部位に存在する各重水素の同位体濃縮係数を有し得る。

10

【0100】

別の態様では、本技術は、本明細書に開示される化合物（式（I）、（II）、及び（III）の化合物を含むが、これらに限定されない）及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物に関する。

【0101】

更に別の態様では、本技術は、その必要のある対象において、NLRP3の阻害に応答する疾患又は状態を治療又は予防するための方法であって、対象に、有効量の、本明細書に開示される化合物（式（I）、（II）、及び（III）の化合物を含むが、これらに限定されない）を投与することを含む、方法に関する。

20

【0102】

更に別の態様では、本技術は、その必要のある対象において、疾患又は状態を治療又は予防するための方法であって、対象に、有効量の、本明細書に開示される化合物（式（I）、（II）、及び（III）の化合物を含むがこれらに限定されない）を投与することを含み、その疾患又は状態が、遺伝性疾患、神経変性障害、代謝不調、炎症性症候群、又はがんである、方法に関する。いくつかの実施形態では、遺伝性疾患は、クリオピリン関連周期性症候群である。いくつかの実施形態では、神経変性障害は、多発性硬化症、アルツハイマー病、又はパーキンソン病である。いくつかの実施形態では、代謝不調は、アテローム性動脈硬化症又は2型糖尿病である。いくつかの実施形態では、炎症性症候群は、痛風フレア又は変形性関節症である。

30

【0103】

更に別の態様では、本技術は、本明細書に記載される各例示的な化合物及び中間体を含む、式（I）、（II）、及び（III）の化合物の作製プロセスに関する。

【実施例】

【0104】

一般的な合成方法

本技術の化合物は、本明細書に記載の方法を使用して、合成有機化学の分野において既知の合成方法と一緒に、又は当業者によって理解されるようなその変形形態によって合成され得る。好ましい方法としては、以下に記載のそれらの例示的なスキーム及び作業実施例が挙げられるが、これらに限定されない。全ての置換基は、別段示されない限り、本明細書で上記で定義されるとおりである。反応は、提案された転換のために用いられ、かつ好適な試薬及び材料に適切な溶媒又は溶媒混合物中で実施される。これは、しばしば、本技術の所望の化合物を得るために、合成ステップの順序を修正するか、又は特定のプロセススキームを別のものよりも選択するための判断を必要とするであろう。

40

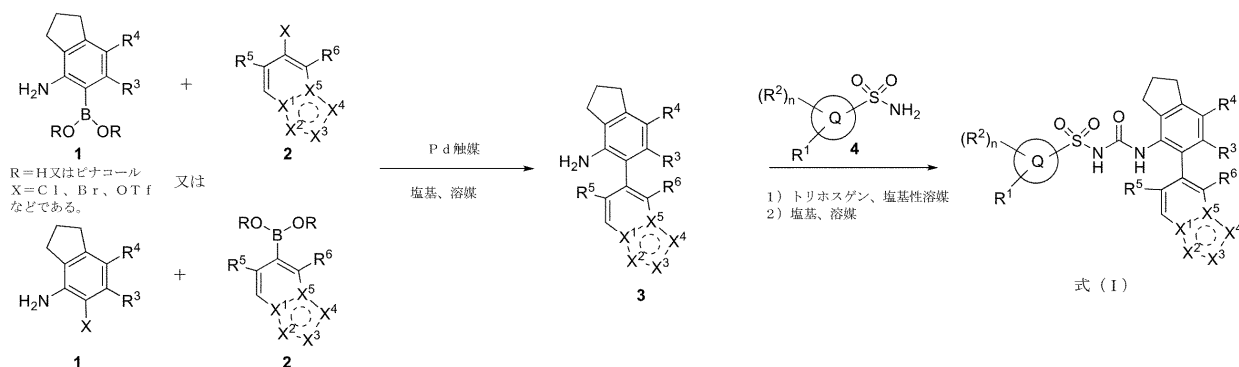
【0105】

この分野での任意の合成経路の計画における別の主要な考慮事項は、本技術に記載される化合物に存在する反応性官能基の保護に使用される保護基の賢明な選択であることが認識される（recognized）であろう。訓練された施術者に対する多くの代替案

50

を記載している権威のある説明は、Greene et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition, Wiley (2014) による。また、スキーム1～3の説明 (description) において言及されている化合物の名称は便宜上のためのみであり、それらの化合物の実際の化学名称を反映しているわけではないことも認識されるであろう。

スキーム1



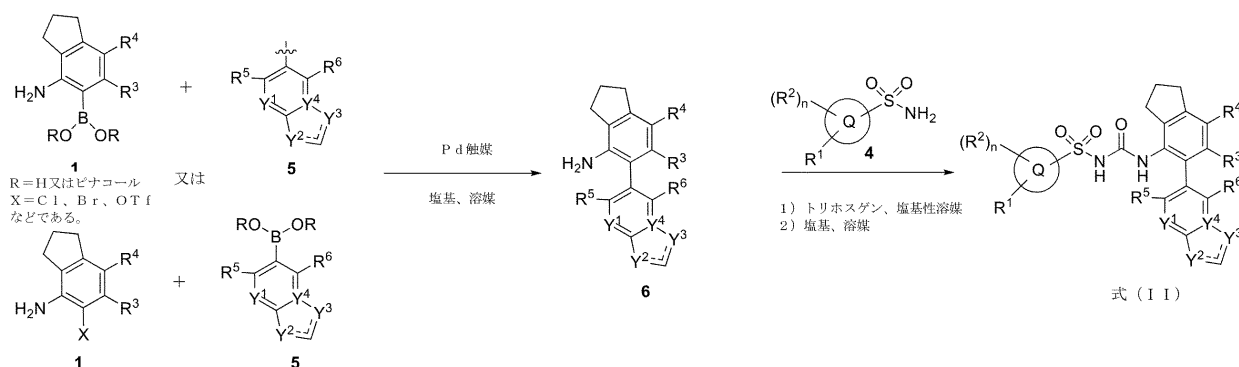
10

【0106】

スキーム1は、式(I)の化合物への一般的な合成経路を記載する。Pd触媒（例えば、Pd(dppf)Cl₂）及び塩基（例えば、K₂CO₃）の存在下で、適切な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン／水）中の化合物1及び化合物2をSuzukiカップリング条件下で処理すると、化合物3が得られる。適切な溶媒（例えば、DCM、THF）中の塩基（例えば、TEA、DIPEA）の存在下でトリホスゲンで化合物3を処理すると、イソシアネート中間体が得られ、次いで、適切な溶媒（例えば、THF、CH₃CN）中の塩基（例えば、NaH、t-BuONa）の存在下で化合物4と反応して、所望の式(I)の化合物が得られる。

20

スキーム2



30

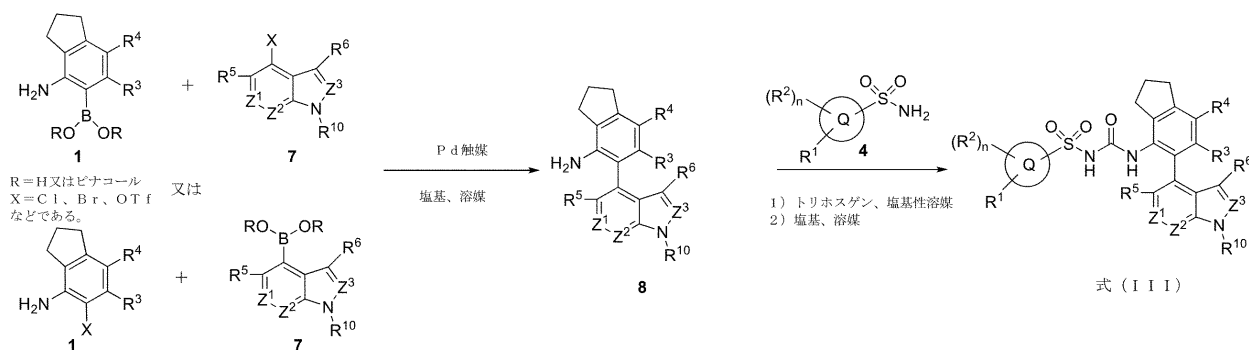
【0107】

スキーム2は、式(II)の化合物への一般的な合成経路を記載する。Pd触媒（例えば、Pd(dppf)Cl₂）及び塩基（例えば、K₂CO₃）の存在下で、適切な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン／水）中の化合物1及び化合物5をSuzukiカップリング条件下で処理すると、化合物6が得られる。適切な溶媒（例えば、DCM、THF）中の塩基（例えば、TEA、DIPEA）の存在下でトリホスゲンで化合物6を処理すると、イソシアネート中間体が得られ、次いで、適切な溶媒（例えば、THF、CH₃CN）中の塩基（例えば、NaH、t-BuONa）の存在下で化合物4と反応して、式(II)の化合物が得られる。

40

50

スキーム 3



10

20

30

40

50

【0108】

スキーム 3 は、式 (I I I) の化合物への一般的な合成経路を記載する。P d 触媒（例えば、P d (d p p f) C l₂）及び塩基（例えば、K₂ C O₃）の存在下で、適切な溶媒（例えば、1, 4-ジオキサン／水）中の化合物 1 及び化合物 7 を S u z u k i カップリング条件下で処理すると、化合物 8 が得られる。適切な溶媒（例えば、D C M、T H F）中の塩基（例えば、T E A、D I P E A）の存在下でトリホスゲンで化合物 8 を処理すると、イソシアネート中間体得られ、次いで、適切な溶媒（例えば、T H F、C H₃ C N）中の塩基（例えば、N a H、t - B u O N a）の存在下で化合物 4 と反応して、式 (I I I) の化合物が得られる。

【0109】

薬学的組成物及び方法

本明細書に記載される方法で利用される化合物は、対象に投与される前に、薬学的に許容される担体又はアジュバントと一緒に、薬学的に許容される組成物に製剤化され得る。別の実施形態では、かかる薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載されるものを含む、疾患又は疾患症状の調節を達成するのに有効な量の追加の治療薬を更に含む。

【0110】

「薬学的に許容される担体又はアジュバント」という用語は、本技術の化合物と一緒に対象に投与され得る担体又はアジュバントを指し、これは、その薬理学的活性を破壊せず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与された場合に非毒性である。

【0111】

本技術の薬学的組成物で使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント及びビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化薬物送達システム (S E D D S)、例えば、d - α - トコフェロールポリエチレングリコール 1 0 0 0 サクシネート、医薬剤形で使用される界面活性剤、例えば、T w e e n 又は他の類似のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。シクロデキストリン、例えば、α -、β -、及び γ - シクロデキストリン、若しくは化学的に修飾された誘導体、例えば、2 - 及び 3 - ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアシルシクロデキストリン、又は他の可溶化された誘導体はまた、本明細書に記載される式の化合物の送達を増強するのに有利に使用され得る。

【0112】

本技術の薬学的組成物は、経口、非経口、吸入スプレーにより、局所、直腸、経鼻、口

腔内頬側、腔内により、又は埋込式リザーバーを介して、好ましくは経口投与又は注射による投与によって投与され得る。本技術の薬学的組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含有し得る。場合によっては、製剤のpHは、製剤化された化合物又はその送達形態の安定性を増強するために、薬学的に許容される酸、塩基、又は緩衝液によって調整され得る。本明細書で使用される場合、非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内、及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。

【0113】

薬学的組成物は、例えば、滅菌注射可能な水性又は油性懸濁液として、滅菌注射可能な調製物の形態にあり得る。この懸濁液は、当該技術分野において既知の技術に従って、好適な分散又は湿潤剤（例えば、Tween 80など）及び懸濁化剤を使用して製剤化され得る。滅菌注射可能な調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオールにおける溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の、滅菌注射可能な溶液又は懸濁液であり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル溶液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来用いられている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の平滑固定油が、用いられ得る。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、特にそれらのポリオキシエチル化型において、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤若しくは分散剤（dispersant）、又はカルボキシメチルセルロース、又はエマルジョン及び若しくは懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤において一般に使用される類似の分散剤（dispersing agent）を含有し得る。他の一般に使用される界面活性剤、例えば、Tween若しくはSpan、及び／又は薬学的に許容される固形、液体、若しくは他の剤形の製造において一般に使用される他の類似の乳化剤若しくは生物学的利用能増強剤もまた、製剤化の目的で使用され得る。

【0114】

本技術の薬学的組成物は、カプセル、錠剤、エマルジョン及び水性懸濁液、分散液及び溶液を含むが、これらに限定されない、任意の経口に許容される剤形で経口投与され得る。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としては、乳糖及び乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液及び／又はエマルジョンが経口投与される場合、有効成分は、乳化及び／又は懸濁化剤と組み合わせられている油性相で懸濁されるか、又は溶解され得る。必要に応じて、特定の甘味剤及び／若しくは香味剤及び／若しくは着色剤を添加してもよい。

【0115】

本技術の薬学的組成物は、直腸投与のための坐剤の形態でも投与され得る。これらの組成物は、本技術の化合物を、室温では固体であるが直腸温度では液体である好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができ、したがって、活性構成成分を放出するために直腸内で融解する。かかる材料としては、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

本技術の薬学的組成物の局所投与は、所望の治療が、局所適用によって容易に到達可能な領域又は臓器を伴う場合に有用である。皮膚に局所的に適用するために、薬学的組成物は、担体に懸濁又は溶解された活性構成成分を含有する好適な軟膏を用いて製剤化されるべきである。本技術の化合物の局所投与用の担体としては、鉱油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。代替的に、薬学的組成物は、好適な乳化剤と共に担体に懸濁又は溶解された活性化合物を含有する好適なローション又はクリー

ムを用いて製剤化され得る。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。本技術の薬学的組成物はまた、直腸坐剤製剤によって、又は好適な浣腸製剤中で、下部腸管に局所的に適用され得る。局所経皮パッチもまた、本技術に含まれる。

【0117】

本技術の薬学的組成物は、鼻腔エアロゾル又は吸入によって投与され得る。そのような組成物は、薬学的製剤の分野において周知の技術に従い調製され、ベンジルアルコール若しくは他の好適な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は当該技術分野において既知の他の可溶化剤若しくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

10

【0118】

本技術の組成物が、本明細書に記載の式の化合物と、1つ以上の追加の治療剤又は予防剤との組み合わせを含む場合、化合物及び追加の薬剤の両方が、単剤療法レジメンで通常投与される投薬量の約1～100%、かつより好ましくは約5～95%の投薬量レベルで存在するべきである。追加の薬剤は、複数回用量レジメンの一部として、本技術の化合物とは別に投与され得る。代替的に、それらの薬剤は、単回剤形の一部であり、単一の組成物における本技術の化合物と一緒に混合され得る。

【0119】

本明細書に記載の化合物は、例えば、注射、静脈内、動脈内、真皮下、腹腔内、筋肉内、若しくは皮下により、又は経口、口腔内頬側、経鼻、経粘膜、局所、点眼用調製物において、又は吸入によって、4～120時間ごとに体重の約0.5～約100mg/kgの範囲の投薬量、代替的に1mg～1000mg/用量の投薬量により、又は薬物の要件に従って投与され得る。本明細書の方法は、所望の効果又は記載の効果を達成するために、有効量の、化合物又は化合物組成物を投与することを企図する。典型的には、本技術の薬学的組成物は、1日当たり約1～約6回、又は代替的に、持続注入として投与されるであろう。かかる投与は、慢性又は急性療法として使用され得る。単一の剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び投与様式に応じて変化するであろう。典型的な調製物は、約5%～約95%の活性化合物(w/w)を含有するであろう。代替的に、かかる調製物は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

20

30

【0120】

上で列挙される用量よりも少ない又は多い用量が必要となる場合がある。任意の対象のための特定の投薬量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、疾患、状態又は症状の重症度及び過程、疾患、状態又は症状に対する対象の気質、並びに治療する担当医の判断を含む種々の因子に依存するであろう。

【0121】

対象の状態を改善するには、必要に応じて、維持用量の本技術の化合物、組成物、又は組み合わせを投与することができる。その後、投薬量若しくは投与の頻度、又はその両方は、症状の関数として、症状が所望のレベルに緩和されているときに、改善された状態が保持されるレベルまで低減させることができる。しかしながら、対象は、疾患症状の任意の再発に基づいて、長期的に断続的な治療が必要となる場合がある。

40

【0122】

本明細書に言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個々の刊行物、特許、又は特許出願が、具体的かつ個別に、参照により援用されることが示されているかのように、参照により同じ程度まで本明細書に援用される。矛盾する場合、本明細書におけるあらゆる定義を含む本出願が優先する。

【0123】

本明細書の実施例は、本技術の利点を例解し、当業者が、本技術の化合物若しくはその

50

塩、薬学的組成物、誘導体、溶媒和物、代謝物、プロドラッグ、ラセミ混合物、又は互変異性形態を調製又は使用することを更に支援するために提供される。本明細書の実施例はまた、本技術の好ましい態様をより完全に例示するために提示される。実施例は、添付の特許請求の範囲によって定義されるように、本技術の範囲を限定するものと決して解釈されるべきではない。実施例は、上記の本技術の変形形態、態様、又は態様のいずれかを含むか、又は組み込むことができる。上記の変形形態、態様、又は態様はまた、各々、本技術の任意の又は全ての他の変形形態、態様、又は態様の変形形態を更に含むか、又は組み込んでもよい。

【 0 1 2 4 】

実施例

10

本明細書で使用される略語は以下のとおりである。

20

30

40

50

略語	完全名称	略語	完全名称
anhy.	無水	aq.	水溶液
min	分	satd.	飽和
mL	ミリリットル	hrs	時間
mmol	ミリモル	mol	モル
MS	質量分析	NMR	核磁気共鳴
TLC	薄層クロマトグラフィー	HPLC	高速液体クロマトグラフィー
r.t.	室温	SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルホネート
DCE	1,2-ジクロロエタン	CHCl ₃	クロロホルム
DCM	ジクロロメタン	DMF	ジメチルホルムアミド
Et ₂ O	ジエチルエーテル	EtOH	エチルアルコール
EtOAc	酢酸エチル	MeOH	メチルアルコール
MeCN	アセトニトリル	PE	石油エーテル
THF	テトラヒドロフラン	DMSO	ジメチルスルホキシド
AcOH	酢酸	HCl	塩酸
H ₂ SO ₄	硫酸	NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
KOH	水酸化カリウム	NaOH	水酸化ナトリウム
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
TFA	トリフルオロ酢酸	Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム	NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシリルアミド	NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム
NMP	N-メチルピロリドン	t-BuONO	tert-ブチル亜硝酸塩
Et ₃ N 又は TEA	トリエチルアミン	Py 又は Pyr	ピリジン
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	MsCl	塩化メタンスルホニル
BnBr	臭化ベンジル	DHP	3,4-ジヒドロ-2H-ピラン
Cbz	カルボベンジルオキシ	m-CPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸
Dess-Martin	1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン	DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
ClSO ₃ H	クロロスルホン酸	PCl ₅	五塩化リン
MeMgBr	臭化メチルマグネシウム	KSAc	チオ酢酸カリウム
NCS	N-クロロスクシンイミド	PTSA	p-トルエンスルホン酸

10

20

30

40

50

TosCl	p-トルエンスルホニルクロリド	MTBE	tert-ブチルメチルエーテル
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム		
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム		
Pd(OAc) ₂	パラジウムアセテート		
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)		
Xant-Phos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチル-キサテン		

10

【0125】

一般的な条件及び手順

以下の実施例において、化学試薬を市販の供給源（例えば、Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI、及びShanghai Chemical Reagent Company）から購入し、更なる精製なしで使用した。THFを連続的に還流し、窒素下でナトリウム及びベンゾフェノンから新たに蒸留し、ジクロロメタンを連続的に還流し、窒素下でCaH₂から新たに蒸留した。

【0126】

フラッシュクロマトグラフィーを、200～300メッシュのシリカゲル粒子を有するカラムを介してEz Purifier IIIにおいて実施した。分析及び分取薄層クロマトグラフィープレート（TLC）は、HSGF254（0.15～0.2mmの厚さ、Shanghai Anbang Company、China）であった。核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、別段指定がない限り、約20～30℃でBrucker AMX-300又はAMX-400 NMR（Brucker、Switzerland）を使用して記録した。次の略語を使用する：s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；dd、二重項の二重項；ddd、二重項の二重項の二重項；dt、三重項の二重項；bs；広域シグナル。化学シフトを、テトラメチルシランから低磁場に百万分率（ppm、δ）で報告した。質量スペクトルを、Waters LCT TOF質量分析計（Waters、USA）からのエレクトロスプレーイオン化（ESI）により実行した。化合物精製を、必要に応じて、酸性、中性、又は塩基性条件下での、順相若しくは逆相HPLC又はフラッシュカラム、又はPrep-TLCプレートのいずれかを使用する、分取クロマトグラフィーを含むが、これらに限定されない、種々の従来の方法を使用して実施した。

20

30

【0127】

分取HPLC：別段記載されない限り、YMC Pack Pro dgカラム（5μm、120Å、50×20mm）を備えたWATERS Fractionlynxシステム、及び次の溶媒系：H₂O、AcCN、及びH₂O中の2%のTFAを使用して、化合物を精製した。特定の溶出勾配は、分析LC-MSにより得られた保持時間に基づいていたが、一般に、H₂O及びMeCNのうちの全ての溶出勾配を、35mL／分の流速を用いて7分の実行時間にわたって実行した。オートブレンド方法を使用して、各実行を通して0.1%のTFAの濃度を確保した。特定の溶出勾配は、分析LC-MSにより得られた保持時間に基づいていたが、しかしながら、一般に、H₂O及びMeCNのうちの全ての溶出勾配を、50mL／分の流速を用いて8分間の実行時間にわたって実行した。

40

【0128】

分析LC-MS：ACQUITY UPLC BEH C18カラム（2.1×50mm、1.7μm）を備えた、45℃のカラム温度のWATERS Acquity UPLC-MS機器において、並びに次の溶媒系：溶媒A：H₂O中の0.1%のHCOOH、及び溶媒B：AcCN中の0.1%のHCOOHを使用して、分析LC-MSを実施した。全ての化合物を、同じ溶出勾配、すなわち、5%～95%の溶媒Bを、0.6mL

50

／分の流速を用いて、1．5分間の実行時間にわたって使用して実行した。

【0129】

分取キラルSFC分離：以下のカラムのうちの1つにおいてBerger Minig r a m SFC機器を使用して、立体異性体混合物を分離した：ChiralPak A S-H (10×250mm)、ChiralPak IA (10×250mm)、ChiralPak AD-H (21×250mm)、Phenomenex Lux-2 (21．2×250mm)、又はChiralPak IC (10×250mm)、2．5m L／分の流速、及び35℃のカラム温度を用いて、MeOH／CO₂中の0．1%のジエチルアミン、又はEtOH／CO₂中の0．1%のジエチルアミン、又はイソプロパノール／CO₂中の0．1%のジエチルアミンのいずれかにより溶出する。

10

【0130】

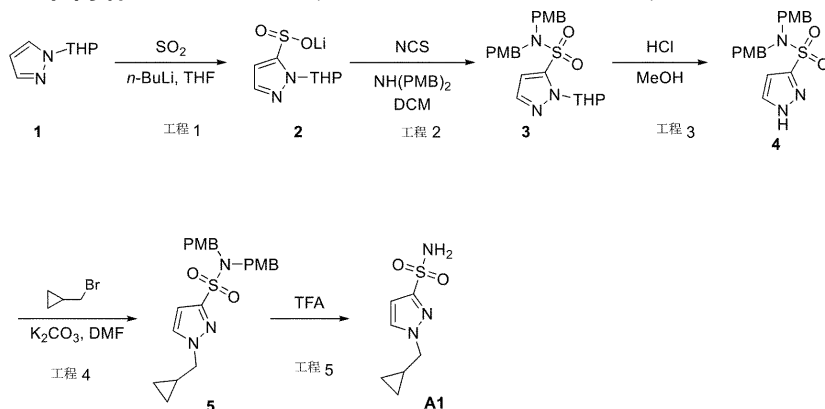
分析キラルSFC分離：以下のカラムのうちの1つにおいてJASCO分析SFC機器を使用して、立体異性体混合物又は単一の鏡像異性体を分析した：ChiralPak A S-H (4．6×250mm)、ChiralPak IA (4．6×250mm)、ChiralPak AD-H (4．6×250mm)、Phenomenex Lux-2 (4．6×250mm)、又はChiralPak IC (4．6×250mm)、6．0m L／分の流速、及び35℃のカラム温度を用いて、MeOH／CO₂中の0．1%のジエチルアミン、又はEtOH／CO₂中の0．1%のジエチルアミン、又はイソプロパノール／CO₂中の0．1%のジエチルアミンのいずれかにより溶出する。

20

【0131】

中間体の調製

中間体A1：1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30

ステップ1：リチオ1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-スルフィネート(2)

THF(80mL)中の1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾール(5g、32．8mmol)の溶液に、-70℃でn-BuLi(14．4mL、36．1mmol、THF中の2．5M)を滴下し、混合物を-70℃で1時間攪拌した。二酸化硫黄ガスを混合物を通して10分間バブリングし、得られた混合物を-70℃で室温まで1時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物をMTBE(40mL)で粉碎した。混合物を濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥させて、表題化合物(6．4g、収率87．6%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7．26(d, J=1．3 Hz, 1H), 6．12(d, J=1．5 Hz, 1H), 5．97(dd, J=10．0, 2．4 Hz, 1H), 3．93-3．88(m, 1H), 3．56-3．50(m, 1H), 2．25-2．16(m, 1H), 1．99-1．93(m, 1H), 1．75-1．70(m, 1H), 1．61-1．48(m, 3H). LC/MS(ESI)(m/z): 215(M-Li)⁻.

40

【0132】

ステップ2：N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-(オキサン-2

50

－イル)－1H－ピラゾール－5－スルホンアミド(3)

DCM(6mL)中の1－(オキサン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－スルフィン酸(200mg、0.92mmol)の溶液に、NCS(135mg、1.01mmol)を0℃で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水によりクエンチし、DCM(2×10mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、DCM(5mL)中に溶解させ、ビス[(4－メトキシフェニル)メチル]アミン(238mg、0.92mmol)及びTEA(0.4mL、2.77mmol)を0℃で添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物(0.4g、収率91.7%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:472(M+H)⁺.

10

【0133】

ステップ3:N,N－ビス(4－メトキシベンジル)－1H－ピラゾール－3－スルホンアミド

THF(10mL)中のN,N－ビス[(4－メトキシフェニル)メチル]－1－(オキサン－2－イル)－1H－ピラゾール－3－スルホンアミド(400mg、0.85mmol)の溶液に、1NのHCl水溶液(1.6mL、1.6mmol)を添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0～60%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(0.32g、収率97.4%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.88(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.01(t, J=5.7 Hz, 4H), 6.76–6.72(m, 4H), 6.61(d, J=2.4 Hz, 1H), 4.27(s, 4H), 3.75(s, 6H). LC/MS(ESI)(m/z):388(M+H)⁺.

20

【0134】

ステップ4:1－(シクロプロピルメチル)－N,N－ビス(4－メトキシベンジル)－1H－ピラゾール－3－スルホンアミド

DMF(5mL)中のN,N－ビス(4－メトキシベンジル)－1H－ピラゾール－3－スルホンアミド(480mg、1.23mmol)の溶液に、メチル(ブromoメチル)シクロプロパン(334mg、2.47mmol)及びK₂CO₃(513mg、3.71mmol)を添加し、混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0～50%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(480mg、収率87.4%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.54(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.05(d, J=8.6 Hz, 4H), 6.76(d, J=8.6 Hz, 4H), 6.66(d, J=2.3 Hz, 1H), 4.32(s, 4H), 4.04(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.78(s, 6H), 1.35–1.25(m, 1H), 0.69(q, J=5.8 Hz, 2H), 0.41(q, J=5.0 Hz, 2H). LC/MS(ESI)(m/z):442(M+H)⁺.

30

40

【0135】

ステップ5:1－(シクロプロピルメチル)－1H－ピラゾール－3－スルホンアミド

TFA(5mL)中の1－(シクロプロピルメチル)－N,N－ビス[(4－メトキシフェニル)メチル]－1H－ピラゾール－3－スルホンアミド(480mg、1.08mmol)の溶液を35℃で1時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液中で中和した。混合物を、DCM(2×10mL)を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0

50

【 0 1 3 6 】

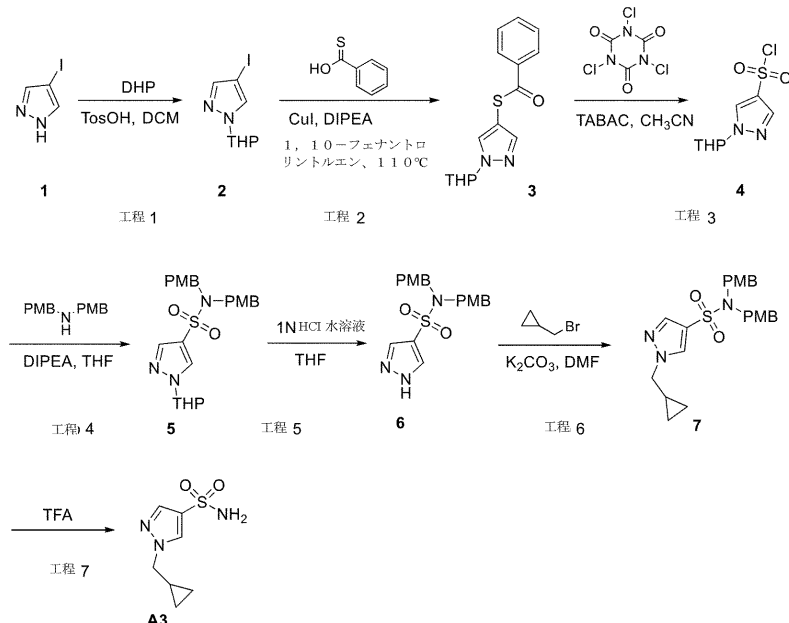
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド (200 mg、0.52 mmol) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (49 mg、0.57 mmol)、2, 2'-ビピリジン (80 mg、0.52 mmol)、及び炭酸ナトリウム (82 mg、0.77 mmol) を室温で添加し、混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。次いで、Cu (OAc)₂ (94 mg、0.52 mmol) を添加し、混合物を 70 °C で 16 時間空气中で攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (140 mg、収率 63.4%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 428 (M+H)⁺.

【 0 1 3 7 】

DCM (2 mL) 中の 1-シクロプロピル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (130 mg、0.30 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を 0℃ で添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を下で乾燥するまで濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、DCM (2×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~40% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (45 mg、収率 79.1%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 188 (M+H)⁺.

【 0 1 3 8 】

中間体 A 3 : 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド



10

ステップ 1：4-ヨード-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール

DCM（40 mL）中の4-ヨード-1H-ピラゾール（7 g、36 mmol）及び p-トルエンスルホン酸（620 mg、3.6 mmol）の混合物に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（4.6 g、54.1 mmol）を添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を、DCM（50 mL）により希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE 中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（6.5 g、収率64.8%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：279（M+H）⁺。

20

【0139】

ステップ 2：S-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾチオエート

トルエン（100 mL）中の4-ヨード-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール（6.5 g、23.4 mmol）の溶液に、ベンゼンカルボチオ酸（3.9 g、28.0 mmol）、1,10-フェナントロリン（840 mg、4.7 mmol）、DIPEA（6.0 g、46.7 mmol）及びCuI（450 mg、2.3 mmol）を、N₂ 雰囲気下で添加し、混合物をN₂ 雰囲気下で3回脱気し、110℃で16時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE 中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（5.1 g、収率75.7%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：289（M+H）⁺。

30

40

【0140】

ステップ 3：1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド

CH₃CN（30 mL）中の塩化ベンジルトリメチルアンモニウム（10.8 g、58.4 mmol）の溶液に、1,3,5-トリクロロ-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン（4.52 g、19.5 mmol）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を、CH₃CN（30 mL）中のS-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾチオエート（5.1 g、17.7 mmol）の溶液中に0℃で滴下した。1NのNa₂CO₃ 水溶液（5.2 mL）を上記混合物に添加し、得られた混合物を、室温で30分間攪拌した。混合物を

50

、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（4.3 g、収率96.9%）を無色の油として得た。

【0141】

ステップ4：N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

THF（80 mL）中の1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリド（4.3 g、17.1 mmol）の溶液に、bs（4-メトキシベンジル）アミン（6.8 g、26.5 mmol）、続いてTHF（80 mL）中のDIPEA（6.9 g、53.1 mmol）を0℃で添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を、EtOAc（50 mL）により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（5.6 g、収率69.4%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：472（M+H）⁺。

10

【0142】

ステップ5：N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

THF（40 mL）及びEtOH（40 mL）中のN，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（5.6 g、11.9 mmol）の溶液に、1NのHCl水溶液（23.7 mL、23.7 mmol）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をEtOAcにより希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（3.6 g、収率78.2%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：472（M+H）⁺。

20

【0143】

ステップ6：1-（シクロプロピルメチル）-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

DMF（10 mL）中のN，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（2 g、5.16 mmol）及び（プロモメチル）シクロプロパン（836 mg、6.19 mmol）の混合物に、K₂CO₃（2.14 g、15.5 mmol）を添加し、反応溶液を90℃で4時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～5%のMeOH）によって精製し、表題化合物（1.8 g、収率78.9%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：442（M+H）⁺。

30

【0144】

ステップ7：1-（シクロプロピルメチル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

TFA（10 mL）中の1-（シクロプロピルメチル）-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（1.8 g、4.08 mmol）の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液中で中和した。混合物をEtOAc（2×20 mL）を用いて抽出し、合わせた有機層を水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物（310 mg、収率94.5%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.20（s，1H），7.71（s，1H），7.23（s，2H），4.00（d，J=7.2 Hz，2H），1.27-1.21（m，1H），0.56-0.51（m，2H），0.41-0.33

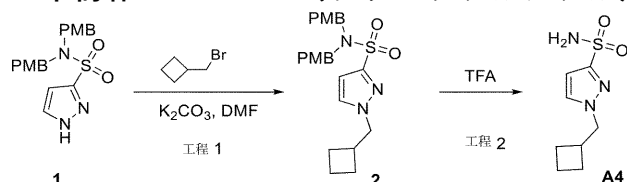
40

50

(m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 202 (M+H)⁺.

【0145】

中間体 A4: 1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



ステップ1: 1-(シクロブチルメチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DMF (5 mL) 中の N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (400 mg、1.03 mmol) の溶液に、(ブロモメチル)シクロブタン (0.17 mL、1.55 mmol) 及び K₂CO₃ (428 mg、3.1 mmol) を室温で添加し、混合物を 80℃ で 30 分間攪拌した。室温まで冷却し、混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (330 mg、収率 70.2%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 456 (M+H)⁺.

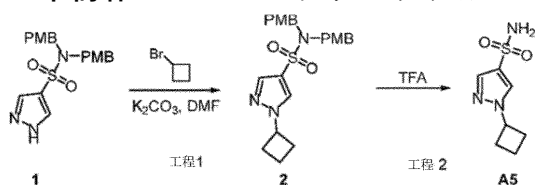
【0146】

ステップ2: 1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DCM (4 mL) 中の 1-(シクロブチルメチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (330 mg、0.72 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。混合物を、DCM (2×10 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~60% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (110 mg、収率 70.9%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 216 (M+H)⁺.

【0147】

中間体 A5: 1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



ステップ1: 1-シクロブチル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

DMF (3 mL) 中の N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (150 mg、0.38 mmol) 及びブロモシクロブタン (78 mg、0.58 mmol) の混合物に、K₂CO₃ (160 mg、1.16 mmol) を添加し、混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (150 mg、収率 93.2%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 442 (M+H)⁺.

【0148】

10

20

30

40

50

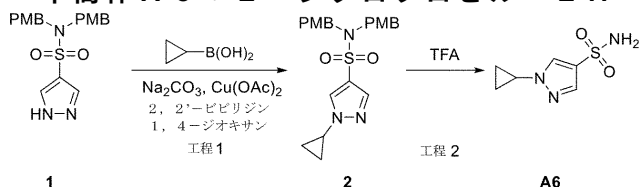
ステップ2：1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

TFA (2 mL) 中の1-シクロブチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (150 mg、0.34 mmol) の溶液を、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液で中和した。混合物を、DCM (2×10 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (60 mg、収率87.8%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.94-4.85 (m, 2H), 2.45 (d, J=9.7 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 202 (M+H)⁺.

10

【0149】

中間体A6：1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



1

2

A6

ステップ1：1-シクロプロピル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

20

1, 4-ジオキサン (5 mL) 中のN, N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (140 mg、0.36 mmol) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (34 mg、0.40 mmol)、2, 2'-ビピリジン (56 mg、0.36 mmol)、Na₂CO₃ (61 mg、0.58 mmol) 及びCu(OAc)₂ (65 mg、0.36 mmol) を添加し、混合物を70℃のO₂雰囲気下で16時間撹拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~30%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (130 mg、収率84.2%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 428 (M+H)⁺.

30

【0150】

ステップ2：1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

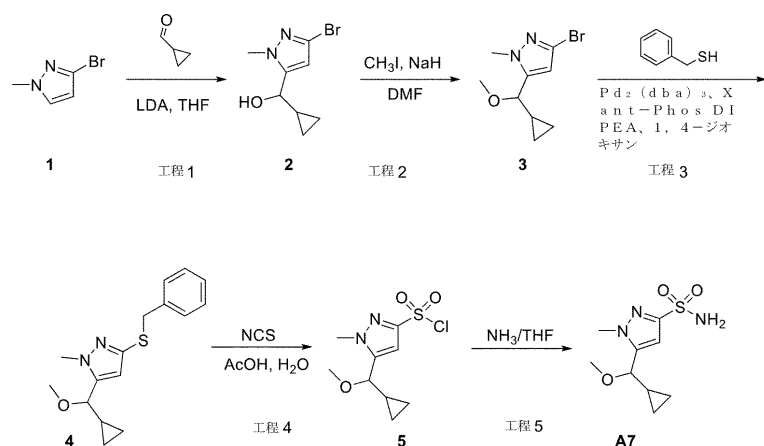
DCM (2 mL) 中の1-シクロプロピル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (130 mg、0.30 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を0℃で添加し、混合物を25℃で1時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、DCM (2×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (80 mg、収率45.5%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 188 (M+H)⁺.

40

【0151】

中間体A7：5-(シクロプロピル(メトキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

50



10

20

30

40

50

ステップ1：（3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）（シクロプロピル）メタノール

THF（10 mL）中の3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール（5 g、31.0 mmol）の溶液に、LDA（18.6 mL、37.2 mmol）を -70°C で滴下し、混合物を -70°C で0.5時間攪拌した。THF（10 mL）中のシクロプロパンカルバルデヒド（3.4 mL、46.5 mmol）の溶液を、 -70°C で混合物に滴下し、得られた混合物を -70°C で室温まで2時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、 EtOAc （ $2 \times 20\text{ mL}$ ）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～50%の EtOAc ）によって精製し、表題化合物（2.1 g、収率29.3%）を淡黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：231（ $M+H$ ） $^{+}$ 。

【0152】

ステップ2：3-ブロモ-5-（シクロプロピル（メトキシ）メチル）-1-メチル-1H-ピラゾール

DMF（5 mL）中の（3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）（シクロプロピル）メタノール（500 mg、2.1 mmol）の溶液に、 NaH （104 mg、4.3 mmol、鉱油中の60%の分散液）を 0°C で添加し、混合物をこの温度で30分間攪拌した。ヨードメタン（0.6 mL、10.8 mmol）を混合物に添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、 EtOAc （ $2 \times 10\text{ mL}$ ）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（PE中の0～20%の EtOAc ）によって精製し、表題化合物（500 mg、収率94.2%）を淡黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：245（ $M+H$ ） $^{+}$ 。

【0153】

ステップ3：3-（ベンジルチオ）-5-（シクロプロピル（メトキシ）メチル）-1-メチル-1H-ピラゾール

1,4-ジオキサン（10 mL）中の3-ブロモ-5-〔（R）-シクロプロピル（メトキシ）メチル〕-1-メチル-1H-ピラゾール（500 mg、2.1 mmol）の溶液に、フェニルメタンチオール（0.24 mL、2.0 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （187 mg、0.2 mmol）、 Xant-Phos （236 mg、0.4 mmol）及びDIPEA（1.0 mL、6.1 mmol）を添加し、混合物を 120°C で16時間攪拌した。混合物を、 EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%の EtOAc ）によって精製し、表題化合物（300 mg、収率50.9%）を淡黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（ m

／ z) : 289 (M+H)⁺.

【0154】

ステップ4：5-(シクロプロピル(メトキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリド

H₂O (1 mL) 及び AcOH (5 mL) 中の 3-(ベンジルスルファニル)-5-[シクロプロピル(メトキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール (150 mg、0.5 mmol) の溶液に、NCS (347 mg、2.6 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、DCM (2×5 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (100 mg、収率 72.6%) を淡黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 265 (M+H)⁺.

10

【0155】

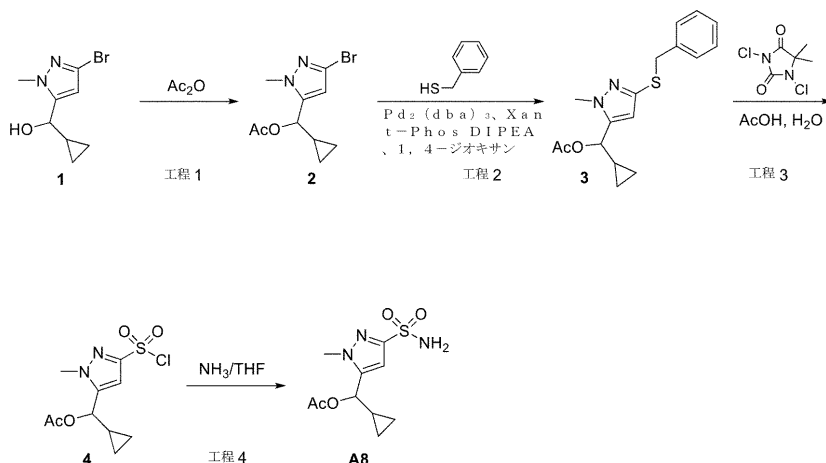
ステップ5：5-(シクロプロピル(メトキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

THF (2 mL) 中の 5-(シクロプロピル(メトキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロリド (100 mg、0.38 mmol) の溶液に、NH₃/THF (2 mL、1 M) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM 中の 10% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (80 mg、収率 86.3%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.58 (s, 1H), 4.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z) : 246 (M+H)⁺.

20

【0156】

中間体 A8：シクロプロピル(1-メチル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート



30

40

ステップ1：(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチルアセテート

Ac₂O (2.21 g、21.6 mmol) 中の (3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノール (1 g、4.33 mmol) の溶液を、90℃で16時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~5% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (610 mg、収率 51.6%) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 273 (M+H)⁺.

50

【0157】

ステップ2：[3-(ベンジルスルファニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル](シクロプロピル)メチルアセテート

1,4-ジオキサン(10 mL)中の(3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチルアセテート(600 mg、2.19 mmol)及びフェニルメタンチオール(545 mg、4.39 mmol)の混合物に、N₂雰囲気下で、Xant-Phos(254 mg、0.44 mmol)、Pd₂(dba)₃(201 mg、0.22 mmol)、及びDIPEA(1.09 mL、6.59 mmol)を添加した。混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気し、N₂雰囲気下で95℃で12時間撹拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0~50%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(420 mg、収率60.5%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 317 (M+H)⁺.

10

【0158】

ステップ3：[3-(クロロスルホニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル](シクロプロピル)メチルアセテート

AcOH(4 mL、69.8 mmol)中の[3-(ベンジルスルファニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル](シクロプロピル)メチルアセテート(400 mg、1.26 mmol)の溶液に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン(1.24 g、6.32 mmol)及びH₂O(1 mL)を0℃で添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0~30%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(80 mg、収率21.6%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)(m/z): 293 (M+H)⁺.

20

【0159】

ステップ4：シクロプロピル(1-メチル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート

DCM(5 mL)中の[3-(クロロスルホニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル](シクロプロピル)メチルアセテート(50 mg、0.17 mmol)溶液に、NH₃/THF(5 mL、1 M)を0℃で添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮し、(35 mg、収率75%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/z: 274 (M+H)⁺.

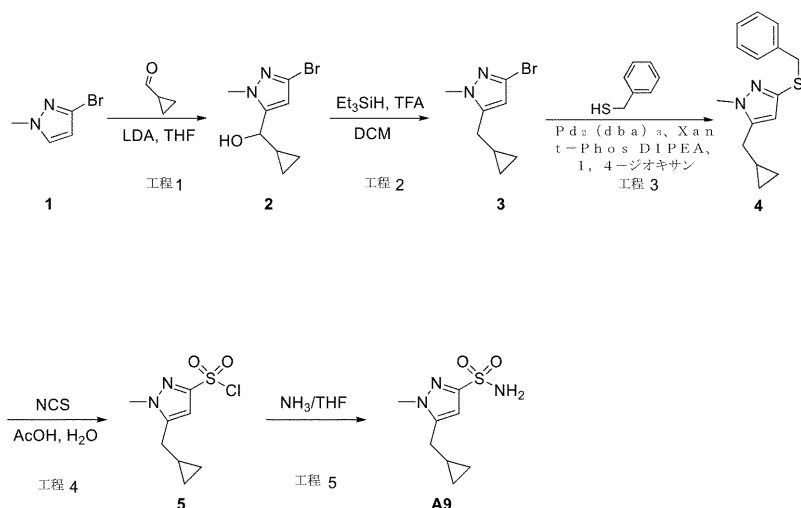
30

【0160】

中間体A9：5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

40

50



10

20

30

40

50

ステップ1：（3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）（シクロプロピル）メタノール

THF（15 mL）中の3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール（2 g、12.4 mmol）の溶液に、LDA（6.5 mL、13 mmol、THF中の2 M）を -70°C で滴下し、混合物を -70°C で1時間攪拌した。THF（5 mL）中のシクロプロパンカルバルデヒド（0.9 mL、12.4 mmol）の溶液を、 -70°C で混合物に添加し、得られた混合物を -70°C で室温まで1時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、 EtOAc （ $2 \times 10\text{ mL}$ ）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～10%の EtOAc ）によって精製し、表題化合物（700 mg、収率24.3%）を淡黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：231（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^{+}$ 。

【0161】

ステップ2：3-ブromo-5-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール

DCM（5 mL）中の（3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）（シクロプロピル）メタノール（700 mg、3.0 mmol）の溶液に、トリエチルシラン（2.9 mL、18.1 mmol）及びTFA（1.3 mL、18.1 mmol）を室温で添加し、混合物を 40°C で16時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、DCM（ $2 \times 10\text{ mL}$ ）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%の EtOAc ）によって精製し、表題化合物（330 mg、収率50.6%）を淡黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：215（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^{+}$ 。

【0162】

ステップ3：3-（ベンジルチオ）-5-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール

1,4-ジオキサン（5 mL）中の3-ブromo-5-（シクロプロピルメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール（150 mg、0.7 mmol）の溶液に、 N_2 雰囲気下、フェニルメタンチオール（0.1 mL、0.7 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （127.7 mg、0.1 mmol）、Xant-Phos（161.4 mg、0.2 mmol）、及びDIPEA（0.3 mL、2.0 mmol）を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で3回脱気し、 120°C で16時間攪拌した。混合物を、 EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%の EtO

A c) によって精製し、表題化合物 (70 mg、収率 38.8%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33–7.21 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.97–0.91 (m, 1H), 0.51–0.46 (m, 2H), 0.16–0.13 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 259 (M+H)⁺

【0163】

ステップ4: 5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンクロリド

AcOH (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 3-(ベンジルスルファニル)-5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール (70 mg、0.27 mmol) の溶液に、NCS (144 mg、1.1 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (60 mg、収率 94.4%) を淡黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 235 (M+H)⁺.

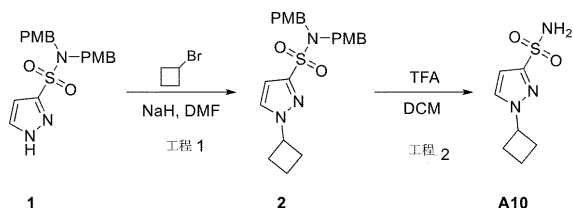
【0164】

ステップ5: 5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DCM (5 mL) 中の 5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンクロリド (60 mg、0.2 mmol) 溶液に、NH₃/THF (5 mL、1 M) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (50 mg、収率 90%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 216 (M+H)⁺

【0165】

中間体 A10: 1-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



ステップ1: 1-シクロブチル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DMF (5 mL) 中の N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (500 mg、1.29 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 0℃ で NaH (67 mg、1.68 mmol、鉱油中の 60% の分散液) を添加し、混合物を 25℃ で 0.5 時間攪拌した。プロモシクロブタン (0.13 mL、1.42 mmol) を混合物に添加し、混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (3×5 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (400 mg、収率 70.2%) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 442 (M+H)⁺.

【0166】

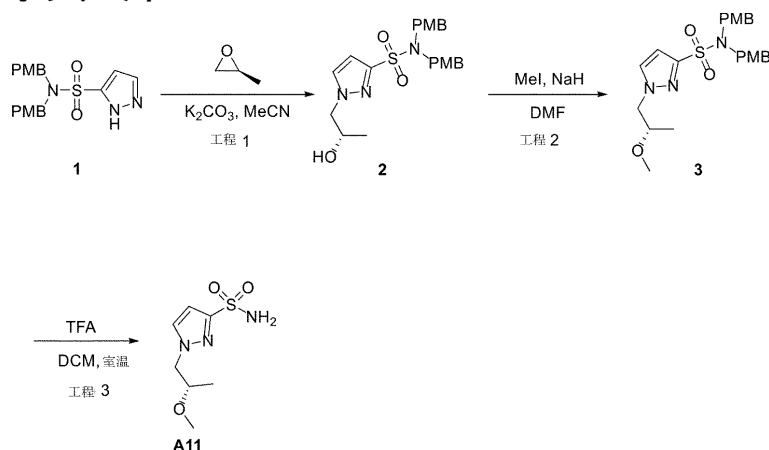
ステップ2: 1-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DCM (2 mL) 中の 1-シクロブチル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1

H-ピラゾール-3-スルホンアミド (300 mg、0.68 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を 0℃ で添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (100 mg、収率 73.5%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 202 (M+H)⁺。

【0167】

中間体 A11 : (S)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



10

20

ステップ 1 : (S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

MeCN (5 mL) 中の N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (300 mg、0.77 mmol) の攪拌溶液に、(S)-2-メチルオキシラン (0.11 mL、1.55 mmol) 及び K₂CO₃ (214.0 mg、1.55 mmol) を室温で添加した。次いで、混合物を、密封チューブ中、65℃ で 16 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~10% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (300 mg、収率 86.9%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 345 (M+H)⁺。

30

【0168】

ステップ 2 : (S)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DMF (3 mL) 中の (S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (300 mg、0.673 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 0℃ で NaH (19.4 mg、0.81 mmol、鉱油中の 60% の分散液) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。MeI (382 mg、2.69 mmol) を添加し、得られた混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (200 mg、収率 64.6%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z) : 460 (M+H)⁺。

40

50

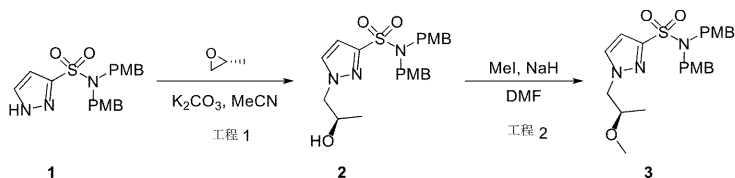
【0169】

ステップ3：(S)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

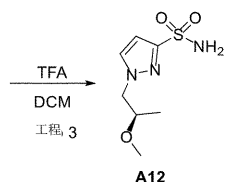
DCM (2 mL) 中の (S)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (130 mg、0.30 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を 0℃ で添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮し、乾燥させ、表題化合物 (60 mg、収率 62.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 220 (M+H)⁺.

【0170】

中間体 A12：(R)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



10



20

ステップ1：1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-N, N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

MeCN (5 mL) 中の N, N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (500 mg、1.29 mmol) 及び (2R)-2-メチルオキシラン (0.18 mL、2.58 mmol) の混合物に、K₂CO₃ (357 mg、2.58 mmol) を室温で添加し、混合物を、密封チューブ中の 65℃ で 16 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (440 mg、収率 76.5%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z) : 446 (M+H)⁺.

30

【0171】

ステップ2：N, N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-[(2R)-2-メトキシプロピル]-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DMF (3 mL) 中の 1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-N, N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (240 mg、0.54 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 0℃ で NaH (25.9 mg、0.65 mmol、鉱油中の 60% の分散液) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。MeI (0.13 mL、2.16 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。混合物を、氷水によりクエンチし、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (100 mg、収率 40%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z) : 446 (M+H)⁺.

40

50

によって精製し、表題化合物（210mg、収率84.8%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.52（d, J=1.8Hz, 1H）, 7.05（d, J=8.5Hz, 4H）, 6.76（d, J=8.5Hz, 4H）, 6.63（d, J=1.8Hz, 1H）, 4.30（s, 4H）, 4.26–4.20（m, 1H）, 4.14–4.08（m, 1H）, 3.78（s, 6H）, 3.74–3.69（m, 1H）, 3.26（s, 3H）, 1.15（d, J=6.2Hz, 3H）。LC/MS（ESI）（m/z）：460（M+H）⁺。

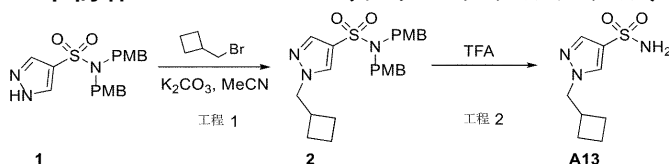
【0172】

ステップ3：（R）-1-（2-メトキシプロピル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DCM（2mL）中のN,N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1-〔（2R）-2-メトキシプロピル〕-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（210mg、0.46mmol）の溶液に、TFA（1mL）を0℃で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、DCMと共に2回共蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～10%のMeOH）によって精製し、表題化合物（93mg、収率92.8%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.53（d, J=2.1Hz, 1H）, 6.70（d, J=2.1Hz, 1H）, 5.21（s, 2H）, 4.23（dd, J=14.0, 3.3Hz, 1H）, 4.10（dd, J=14.0, 7.6Hz, 1H）, 3.75–3.68（m, 1H）, 3.26（s, 3H）, 1.16（d, J=6.2Hz, 3H）。LC/MS（ESI）（m/z）：220（M+H）⁺。

【0173】

中間体A13：1-（シクロブチルメチル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



ステップ1：1-（シクロブチルメチル）-N,N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

MeCN（3mL）中のN,N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（150mg、0.38mmol）の溶液に、（ブROMOMETHYL）シクロブテン（86.5mg、0.58mmol）及びK₂CO₃（161mg、1.16mmol）を室温で添加し、混合物を85℃で3時間攪拌した。混合物を水により希釈し、EtOAc（2×10mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～10%のMeOH）によって精製し、表題化合物（150mg、収率85%）を黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：321（M+H）⁺。

【0174】

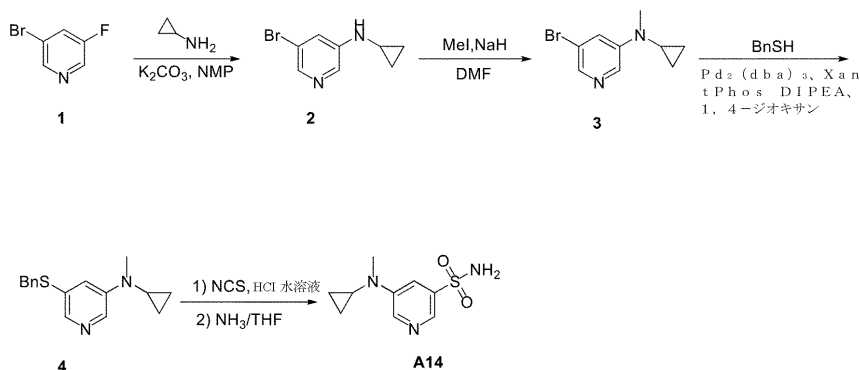
ステップ2：1-（シクロブチルメチル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

TFA（5mL）中の1-（シクロブチルメチル）-N,N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（150mg、0.33mmol）の溶液を、55℃で2時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液で中和した。混合物をEtOAc（3×10mL）を用いて抽出し、合わせた有機層をブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物（70.9mg、収率100%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.81（s, 2H）, 4.14（d, J=7.4Hz, 2H）, 2.87–2.79（m, 1H）, 2.14–2.07（m, 2H）, 1.97–1.88（m, 2H）, 1.83–1.76（m, 2H）。LC/MS（ESI）

) m/z : 216 ($M+H$)⁺.

【0175】

中間体 A14 : 5-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピリジン-3-スルホンアミド



10

20

30

40

50

ステップ1 : 5-ブロモ-N-シクロプロピルピリジン-3-アミン

NMP (50 mL) 中の 3-ブロモ-5-フルオロピリジン (5 g、0.028 mol) 及びシクロプロパンアミン (1.90 mL、0.056 mol) の混合物に、 K_2CO_3 (11.6 g、0.084 mol) を添加し、反応混合物を 180℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc (2×20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 45.3%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 214 ($M+H$)⁺.

【0176】

ステップ2 : 5-ブロモ-N-シクロプロピル-N-メチルピリジン-3-アミン

乾燥 DMF (10 mL) 中の 5-ブロモ-N-シクロプロピルピリジン-3-アミン (780 mg、3.66 mmol) の溶液に、NaH (176 mg、4.4 mmol、鉱油中の 60% の分散液) を 0℃ で添加し、混合物をこの温度で 20 分間攪拌した。ヨードメタン (0.27 mL、4.39 mmol) を混合物に滴下し、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (600 mg、収率 92.3%) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 228 ($M+H$)⁺.

【0177】

ステップ3 : 5-(ベンジルチオ)-N-シクロプロピル-N-メチルピリジン-3-アミン

無水 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の 5-ブロモ-N-シクロプロピル-N-メチルピリジン-3-アミン (200 mg、0.88 mmol) 及びフェニルメタンチオール (0.13 mL、1.14 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下、DIPEA (0.3 mL、1.76 mmol)、XantPhos (25 mg、0.044 mmol)、及び $Pd_2(dba)_3$ (16 mg、0.017 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 3 回脱気し、120℃ で一晩攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~17% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (220 mg、収率 93.2%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 272 ($M+H$)⁺.

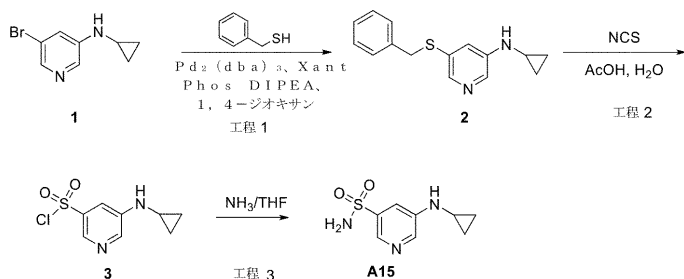
【0178】

ステップ4：5-（シクロプロピル（メチル）アミノ）ピリジン-3-スルホンアミド AcOH（4 mL）及び水（1 mL）中の5-（ベンジルチオ）-N-シクロプロピル-N-メチルピリジン-3-アミン（100 mg、0.37 mmol）の溶液に、NCS（197 mg、1.48 mmol）及び1 NのHCl水溶液（2 mL）をN₂雰囲気下で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc（2×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を、-50℃でNH₃/THF溶液（10 mL、1 M）に添加し、得られた混合物を、この温度で30分間攪拌した。混合物を、減圧下で乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～60%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（80 mg、収率50%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：228（M+H）⁺。

10

【0179】

中間体A15：5-（シクロプロピルアミノ）ピリジン-3-スルホンアミド



20

ステップ1：5-（ベンジルチオ）-N-シクロプロピルピリジン-3-アミン

1,4-ジオキサン（25 mL）中の5-ブロモ-N-シクロプロピルピリジン-3-アミン（2.0 g、8.81 mmol）の攪拌溶液に、N₂雰囲気下で、フェニルメタンチオール（1.3 mL、11.4 mmol）、Pd₂（dba）₃（0.14 g、0.18 mmol）、XantPhos（250 mg、0.44 mmol）、及びDIPEA（2.3 g、17.6 mmol）を添加した。混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気し、100℃で3時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（1.2 g、収率50.4%）を褐色の固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：257（M+H）⁺。

30

【0180】

ステップ2：5-（シクロプロピルアミノ）ピリジン-3-スルホンクロリド

AcOH（4 mL）/H₂O（1 mL）中の5-（ベンジルチオ）-N-シクロプロピルピリジン-3-アミン（200 mg、0.78 mmol）の攪拌溶液に、NCS（416 mg、3.12 mmol）を0℃で分割して添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物を水に注ぎ、DCM（3×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機相を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物（120 mg、収率66.0%）を黄色の固体として得、これを精製することなく次の反応で直接使用した。LC/MS（ESI）（m/z）：233（M+H）⁺。

40

【0181】

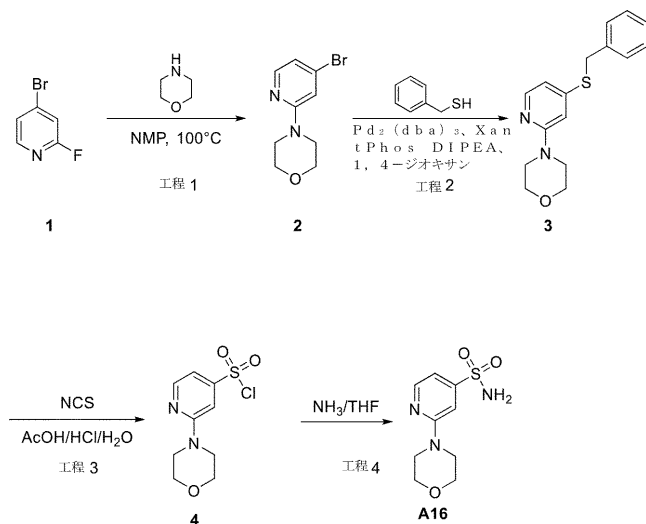
ステップ3：5-（シクロプロピルアミノ）ピリジン-3-スルホンアミド

NH₃/THF溶液（5 mL、1 M）中の5-（シクロプロピルアミノ）ピリジン-3-スルホンクロリド（120 mg、0.48 mmol）の混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、DCM（3×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機相を、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～50%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（40 mg、収率36.0%）を白色の固体

50

として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 214 (M+H)⁺.
【0182】

中間体 A16 : 2-モルホリノピリジン-4-スルホンアミド



10

ステップ1 : 4-(4-ブロモピリジン-2-イル)モルホリン

NMP (15 mL) 中の 4-ブromo-2-フルオロピリジン (0.6 mL、5.68 mmol) の攪拌溶液に、モルホリン (0.5 mL、5.68 mmol) を室温で添加し、混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。混合物を水により希釈し、EtOAc (2×15 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~40% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.2 g、収率 86.9%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 243 (M+H)⁺.
【0183】

20

ステップ2 : 4-(4-(ベンジルチオ)ピリジン-2-イル)モルホリン

1,4-ジオキサン (8 mL) 中の 4-(4-ブロモピリジン-2-イル)モルホリン (800 mg、3.29 mmol) の攪拌溶液に、フェニルメタンチオール (0.5 mL、4.28 mmol) 及び DIPEA (849 mg、6.58 mmol)、続いて N₂ 雰囲気下、室温で Pd₂(dba)₃ (53 mg、0.07 mmol) 及び XantPhos (95 mg、0.17 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、N₂ 雰囲気下で 100°C で 3 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (500 mg、収率 53.1%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 287 (M+H)⁺.
【0184】

30

ステップ3 : 2-モルホリノピリジン-4-スルホニルクロリド

AcOH (4 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 4-(4-(ベンジルチオ)ピリジン-2-イル)モルホリン (500 mg、1.75 mmol) の攪拌溶液に、NCS (932 mg、6.98 mmol) を分割して 0°C で添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物 (300 mg、収率 65.5%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 263 (M+H)⁺.
【0185】

40

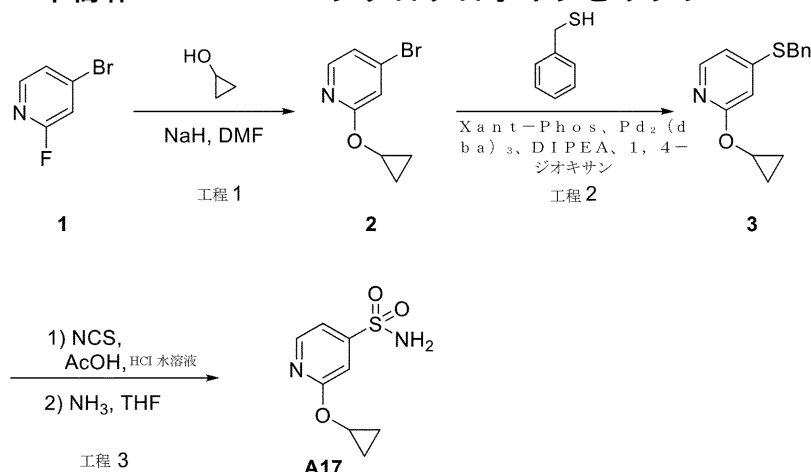
ステップ4 : 2-モルホリノピリジン-4-スルホンアミド

50

NH_3 / THF (10 mL、1 M) 中の 2-モルホリノピリジン-4-スルホニルクロリド (300 mg、1.14 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、DCM (3 × 10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (200 mg、収率 47.1 %) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 244 ($M+H$)⁺.

【0186】

中間体 A17: 2-シクロプロポキシピリジン-4-スルホンアミド



10

20

ステップ 1: 4-ブromo-2-シクロプロポキシピリジン

DMF (20 mL) 中のシクロプロパノール (0.73 g、12.5 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 0 °C で NaH (0.75 g、18.6 mmol、鉱油中の 60 % の分散液) を添加し、混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。4-ブromo-2-フルオロピリジン (1.17 mL、11.36 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 20 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.4 g、収率 57.6 %) を黄色の固体として得た。

30

【0187】

ステップ 2: 4-(ベンジルスルファニル)-2-シクロプロポキシピリジン

1,4-ジオキサン (15 mL) 中の 4-ブromo-2-シクロプロポキシピリジン (1 g、4.67 mmol)、フェニルメタンチオール (0.71 mL、6.07 mmol)、Xantphos (0.54 g、0.93 mmol)、及び DIPEA (1.54 mL、9.34 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下で $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.43 g、0.47 mmol) を添加し、混合物を、 N_2 雰囲気下で 3 回脱気し、120 °C で 3 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 20 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (850 mg、収率 70.7 %) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 258 ($M+H$)⁺.

40

【0188】

ステップ 3: 2-シクロプロポキシピリジン-4-スルホンアミド

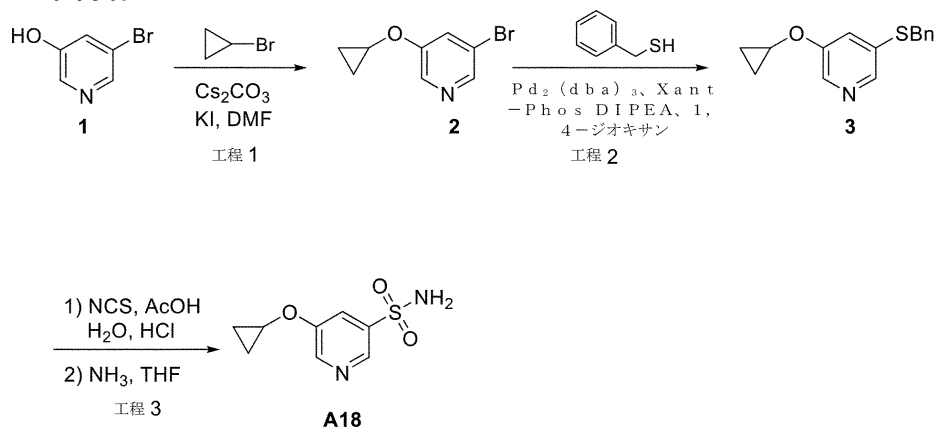
AcOH (4 mL)、 H_2O (1 mL) 及び 1 N の HCl 水溶液 (2 mL、2.00 mmol) 中の 4-(ベンジルスルファニル)-2-シクロプロポキシピリジン (800 mg、3.11 mmol) の溶液に、0 °C で NCS (2.15 g、16.2 mmol) を分

50

割して添加し、混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM (3 × 10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を、−50℃で NH₃/THF 溶液 (50 mL、1 M) に添加し、得られた混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。混合物を、乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~60% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (100 mg、収率 15.0%) を褐色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 215 (M+H)⁺。

【0189】

中間体 A18 : 5-シクロプロポキシピリジン-3-スルホンアミド



10

20

ステップ 1 : 3-ブromo-5-シクロプロポキシピリジン

DMF (30 mL) 中の 5-ブromopyridin-3-ol (3.0 g、17.2 mmol) 及びブromocyclopropane (4.17 mL、51.7 mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (16.9 g、51.7 mmol) 及び KI (2.86 g、17.2 mmol) を添加し、反応混合物を、オートクレーブ中 140℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (800 mg、収率 32.3%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 214/216 (M+H)⁺。

30

【0190】

ステップ 2 : 3-(ベンジルチオ)-5-シクロプロポキシピリジン

1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 3-ブromo-5-シクロプロポキシピリジン (800 mg、3.72 mmol) 及びフェニルメタンチオール (0.56 mL、4.83 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で DIPEA (1.30 mL、7.44 mmol)、Xantphos (108 mg、0.05 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (85 mg、0.02 mmol) を添加し、混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、120℃で 16 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~15% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (950 mg、収率 93.2%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 258 (M+H)⁺。

40

【0191】

ステップ 3 : 3-(ベンジルチオ)-5-シクロプロポキシピリジン

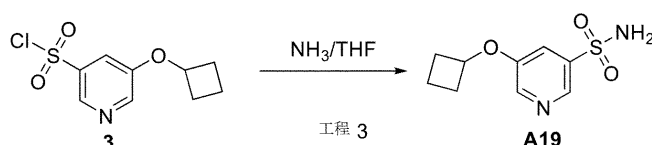
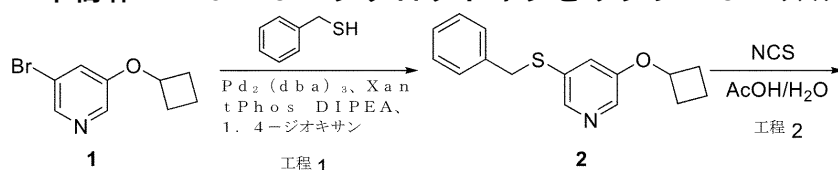
AcOH (4.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の 3-(ベンジルチオ)-5-シクロプロポキシピリジン (100 mg、0.37 mmol) の溶液に、NCS (197 mg、1.48 mmol) 及び 1 N の HCl 水溶液 (2.0 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM (3 × 5 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液

50

を、 -50°C で NH_3/THF (10 mL、1 N) に添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を、乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~60%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (45 mg、収率54%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 215 ($M+H$)⁺.

【0192】

中間体 A 19 : 5-シクロブトキシピリジン-3-スルホンアミド



ステップ 1 : 3-(ベンジルチオ)-5-シクロブトキシピリジン

1,4-ジオキサン (15 mL) 中の 3-ブロモ-5-シクロブトキシピリジン (1.0 g、4.38 mmol) の攪拌溶液に、フェニルメタンチオール (0.7 mL、5.69 mmol) 及び DIPEA (1.1 g、8.77 mmol) を添加し、続いて、 N_2 雰囲気下で室温で、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70 mg、0.09 mmol) 及び XantPhos (130 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で3回脱気し、 N_2 雰囲気下で 100°C で一晩攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~20%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.0 g、収率84.1%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 272 ($M+H$)⁺.

【0193】

ステップ 2 : 5-シクロブトキシピリジン-3-スルホンイルクロリド

AcOH (4 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の 3-(ベンジルチオ)-5-シクロブトキシピリジン (200 mg、0.74 mmol) の攪拌溶液に、NCS (394 mg、2.95 mmol) を 0°C で分割して添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (150 mg、収率82.4%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 248 ($M+H$)⁺.

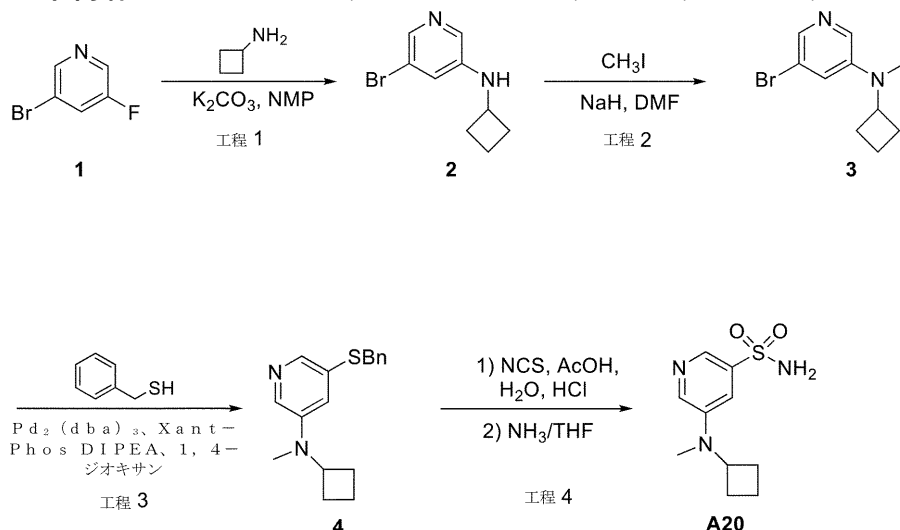
【0194】

ステップ 3 : 5-シクロブトキシピリジン-3-スルホンアミド

NH_3/THF (10 mL、1 M) 中の 5-シクロブトキシピリジン-3-スルホンイルクロリド (150 mg、0.61 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、DCM (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中の0~10%のMeOH) によって精製し、表題化合物 (120 mg、収率71.3%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 229 ($M+H$)⁺.

【0195】

中間体 A 20 : 5 - (シクロブチル (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - スルホンアミド



10

20

30

40

50

ステップ 1 : 5 - ブロモ - N - シクロブチルピリジン - 3 - アミン

NMP (35 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (3.5 g、19.9 mmol) 及びシクロブタンアミン (3.41 mL、39.8 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (8.25 g、59.7 mmol) を室温で添加し、混合物を、オートクレーブ中 200 °C で 3 時間撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (570 mg、収率 12.6 %) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 227 (M+H) ⁺.

【0196】

ステップ 2 : 5 - ブロモ - N - シクロブチル - N - メチルピリジン - 3 - アミン

DMF (3 mL) 中の 5 - ブロモ - N - シクロブチルピリジン - 3 - アミン (300 mg、1.32 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 0 °C で NaH (79 mg、1.98 mmol、鉱油中の 60 % の分散液) を添加し、混合物を室温で 0.5 時間撹拌した。 CH_3I (0.12 mL、1.98 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を N_2 雰囲気下、室温で 2 時間撹拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (3 × 5 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (210 mg、収率 65.9 %) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 241 (M+H) ⁺.

【0197】

ステップ 3 : 5 - (ベンジルスルファニル) - N - シクロブチル - N - メチルピリジン - 3 - アミン

1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の 5 - ブロモ - N - シクロブチル - N - メチルピリジン - 3 - アミン (200 mg、0.83 mmol) フェニルメタンチオール (0.13 mL、1.08 mmol) 及び DIPEA (214 mg、1.66 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下で XantPhos (48 mg、0.08 mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (38 mg、0.04 mmol) を添加し、混合物を、 N_2 雰囲気下で 3 回脱気し、120 °C で 3 時間撹拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (210 mg、収率 89.0 %) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 285 (M+H) ⁺.

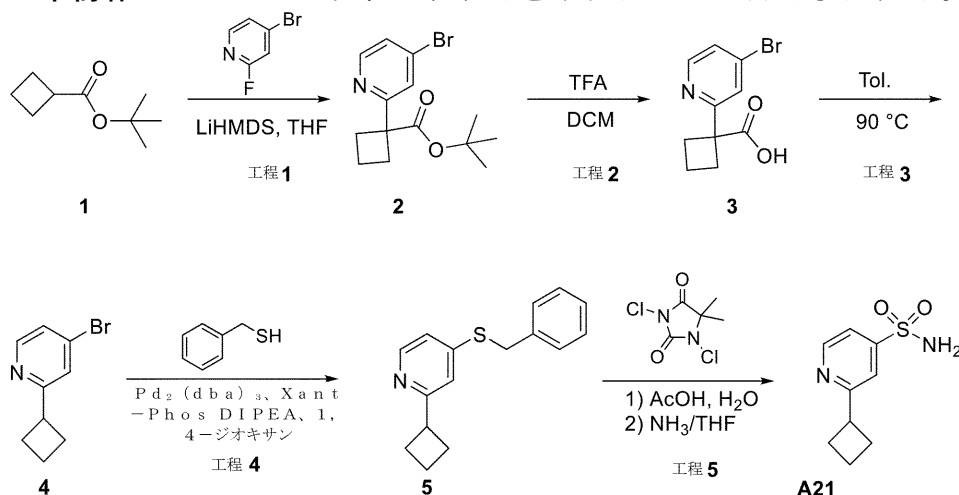
【0198】

ステップ4：5-〔シクロブチル（メチル）アミノ〕ピリジン-3-スルホンアミド
AcOH（4 mL）及びH₂O（1 mL）中の5-（ベンジルスルファニル）-N-シクロブチル-N-メチルピリジン-3-アミン（100 mg、0.35 mmol）の溶液に、NCS（141 mg、1.06 mmol）及び1 NのHCl水溶液（2 mL、2.00 mmol）を0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を、DCM（2×5 mL）を用いて抽出し、合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を、0℃でNH₃/THF（10 mL、1 M）に注ぎ、得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を、DCMにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～60%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（40 mg、収率47.1%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.42（s, 1H）, 8.27（s, 1H）, 7.41（s, 1H）, 4.94（s, 2H）, 4.13–4.05（m, 1H）, 2.94（s, 3H）, 2.35–2.29（m, 2H）, 2.18–2.10（m, 2H）, 1.79–1.70（m, 2H）。LC/MS（ESI）（m/z）：242（M+H）⁺。

10

【0199】

中間体A21：2-シクロブチルピリジン-4-スルホンアミド



20

30

ステップ1：tert-ブチル1-（4-ブロモピリジン-2-イル）シクロブタン-1-カルボキシレート

THF（20 mL）中のtert-ブチルシクロブタンカルボキシレート（1.4 g、8.96 mmol）の溶液に、N₂雰囲気下で-78℃でLiHMDS（13.44 mL、THF中の1 M）を添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、THF（5 mL）中の4-ブロモ-2-フルオロピリジン（1.58 g、8.96 mmol）の溶液を添加した。得られた混合物を-78℃で室温まで16時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチし、EtOAc（2×30 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～10%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（1.2 g、収率42.9%）を黄色の油として得た。LC/MS（ESI）m/z：312（M+H）⁺。

40

【0200】

ステップ2：1-（4-ブロモピリジン-2-イル）シクロブタン-1-カルボン酸

DCM（10 mL）中のtert-ブチル1-（4-ブロモピリジン-2-イル）シクロブタン-1-カルボキシレート（1.2 g、3.84 mmol）の溶液に、TFA（3 mL）を添加し、混合物を30℃で2時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、表題化合物（0.8 g、収率81.3%）を褐色の油として得、これを次のステップで直接使用

50

した。LC/MS (ESI) (m/z) : 256 (M+H)⁺.

【0201】

ステップ3: 4-ブromo-2-シクロブチルピリジン

トルエン (6 mL) 中の 1- (4-ブromopiridin-2-イル) シクロブタン-1-カルボン酸 (0.8 g、3.12 mmol) の溶液を、90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を、乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 20 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (620 mg、収率 93.6 %) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 212 (M+H)⁺.

【0202】

ステップ4: 4- (ベンジルチオ) -2-シクロブチルピリジン

1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の 4-ブromo-2-シクロブチルピリジン (620 mg、2.92 mmol) 及びフェニルメタンチオール (0.52 mL、4.39 mmol) の混合物に、Pd₂ (dba)₃ (268 mg、0.29 mmol)、続いて N₂ 雰囲気下で XantPhos (338 mg、0.59 mmol) 及び DIEA (1.45 mL、8.77 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、100 °C で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液を用いて洗浄し、EtOAc (2 × 20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 60 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (550 mg、収率 73.7 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.02-7.38 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 4H), 2.10-1.9 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 256 (M+H)⁺.

【0203】

ステップ5: 2-シクロブチルピリジン-4-スルホンアミド

AcOH (3 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 4- (ベンジルチオ) -2-シクロブチルピリジン (100 mg、0.39 mmol) の溶液に、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチルヒダントイン (154 mg、0.78 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌した。混合物を水により希釈し、DCM (3 × 10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を、0 °C で NH₃/THF 溶液 (10 mL、1 M) に添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 30 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (50 mg、収率 60.2 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z) : 213 (M+H)⁺.

【0204】

中間体 A22: 1- (シクロプロピルメチル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド

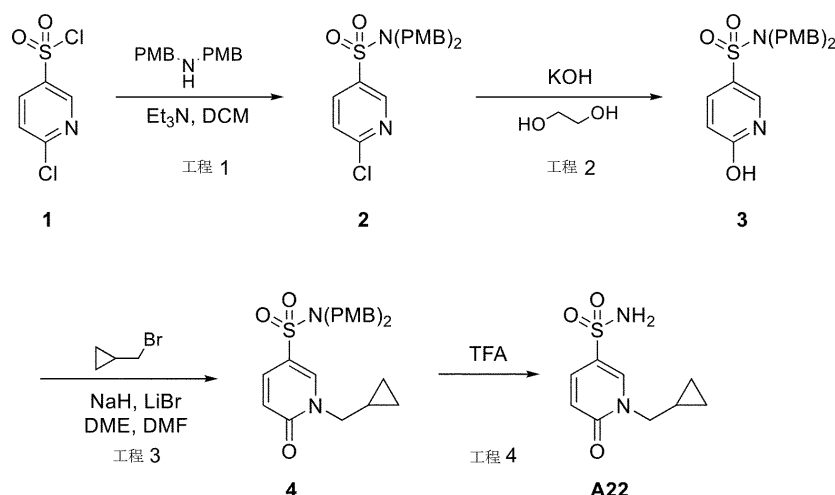
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

ステップ 1：6-クロロ-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕ピリジン-3-スルホンアミド

DCM（25 mL）中の6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド（2.3 g、10.9 mmol）の溶液に、ビス（4-メトキシベンジル）アミン（2.73 mL、11.4 mmol）及びTEA（1.96 mL、14.1 mmol）を0℃で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物をMTBEで粉砕し、濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥させて、表題化合物（4.4 g、収率93.7%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：433（M+H）⁺。

【0205】

ステップ 2：6-ヒドロキシ-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕ピリジン-3-スルホンアミド

エタン-1，2-ジオール（80 mL）中の6-クロロ-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕ピリジン-3-スルホンアミド（4.4 g、10.2 mmol）の溶液に、KOH（40 mL、80 mmol）を室温で添加し、混合物を150℃で2時間攪拌した。混合物を水により希釈し、CHCl₃/i-PrOH（3×40 mL、v/v = 3/1）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～20%のMeOH）によって精製し、表題化合物（4 g、収率94.9%）を白色の固体として得た。

【0206】

ステップ 3：1-（シクロプロピルメチル）-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド

DME（16 mL）及びDMF（4 mL）中の6-ヒドロキシ-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕ピリジン-3-スルホンアミド（1 g、2.41 mmol）及びLiBr（0.03 mL、0.48 mmol）の混合物に、NaH（0.09 g、3.62 mmol、鉱油中の60%の分散液）をN₂雰囲気下で0℃で添加し、混合物を25℃で10分間攪拌した。次いで、（ブロモメチル）シクロプロパン（0.25 mL、2.58 mmol）を混合物に添加し、得られた混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチし、EtOAc（2×30 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（490 mg、収率43.3%）を無色の油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：469（M+H）⁺。

【0207】

ステップ 4：1-（シクロプロピルメチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン

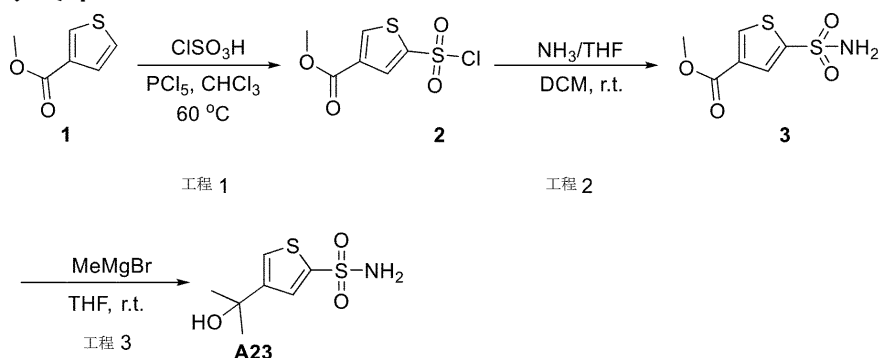
－ 3 － スルホンアミド

1－（シクロプロピルメチル）－N，N－ビス〔（4－メトキシフェニル）メチル〕－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－スルホンアミド（490 mg、1.05 mmol）及びTFA（10 mL）の混合物を、70℃で3時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、DCMと共に2回共蒸発させた。残留物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、DCM（3×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物（200 mg、収率83.7%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：229（M+H）⁺。

【0208】

10

中間体A23：4－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）チオフエン－2－スルホンアミド



20

ステップ1：メチル5－（クロロスルホニル）チオフエン－3－カルボキシレート

CHCl₃（70 mL）中のメチルチオフエン－3－カルボキシレート（5.0 g、35.17 mmol）の溶液に、ClSO₃H（6.15 g、52.75 mmol）、PCl₅（14.65 g、70.33 mmol）を0℃でN₂雰囲気下で添加し、添加後、混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM（2×50 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物（6.5 g、収率76.8%）を黄色の油として得、これを次の反応で直接使用した。

30

【0209】

ステップ2：メチル5－スルファモイルチオフエン－3－カルボキシレート

DCM（50 mL）中のメチル5－（クロロスルホニル）チオフエン－3－カルボキシレート（6.5 g、27 mmol）の溶液に、NH₃/THF溶液（150 mL、1 M）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水により希釈し、DCM（2×50 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～5%のMeOH）によって精製し、表題化合物（3.7 g、収率61.9%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：219（M-H）⁻。

40

【0210】

ステップ3：4－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）チオフエン－2－スルホンアミド

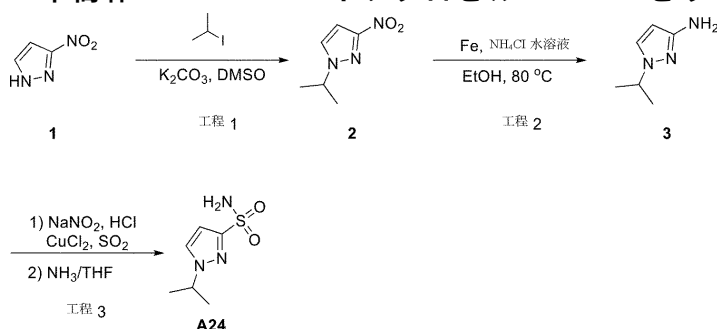
THF（100 mL）中のメチル5－スルファモイルチオフエン－3－カルボキシレート（3.7 g、16.7 mmol）の溶液に、MeMgBr溶液（25.0 mL、75 mmol、THF中の3 M）を0℃で滴下し、混合物をN₂雰囲気下で室温で2時間攪拌した。混合物をNH₄Cl水溶液によりクエンチし、EtOAc（2×30 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル

50

、DCM中の0～5%のMeOH)によって精製し、表題化合物(2.78g、収率75.1%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60(s, 2H), 7.56(d, J=1.7Hz, 1H), 7.53(d, J=1.7Hz, 1H), 5.22(s, 1H), 1.42(s, 6H). LC/MS(ESI) m/z: 222 (M+H)⁺.

【0211】

中間体A24: 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



10

ステップ1: 3-ニトロ-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール

DMF(50mL)中の3-ニトロ-1H-ピラゾール(5g、44.2mmol)の溶液に、NaH(1.95g、48.6mmol、鉱油中の60%の分散液)を0℃で少量添加し、混合物を室温で0.5時間攪拌した。上記混合物に、2-ブロモプロパン(5.0mL、53mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、MTBE(4×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0～35%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(3.75g、収率54.7%)を黄色の固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 156 (M+H)⁺.

20

【0212】

ステップ2: 1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン

EtOH(100mL)及び水(25mL)中の3-ニトロ-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール(7.7g、49.63mmol)の溶液に、NH₄Cl(7.97g、149mmol)及びFe(8.34g、149mmol)を添加し、混合物を80℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾過ケーキを、EtOH(2×20mL)を用いて洗浄した。濾液を、DCM(100mL)により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中の0～10%のMeOH)によって精製し、表題化合物(4.4g、収率70.8%)を淡黄色の固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 126 (M+H)⁺.

30

【0213】

ステップ3: 1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

6NのHCl水溶液(40mL)中の1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン(2g、16mmol)の溶液に、水(10mL)中のNaNO₂(1.66g、24mmol)の溶液を0℃で滴下し、混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物を、飽和SO₂/AcOH溶液(40mL)に0℃で、続いてCuCl₂(2.1g、16mmol)を滴下し、得られた混合物を0℃～室温で2時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM(3×20mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を、0℃でNH₃/THF溶液(60mL、1M)に滴下し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中の0～5%のMeOH)によって精製し、表題化合物(860mg、収率28.4%)を白色の固

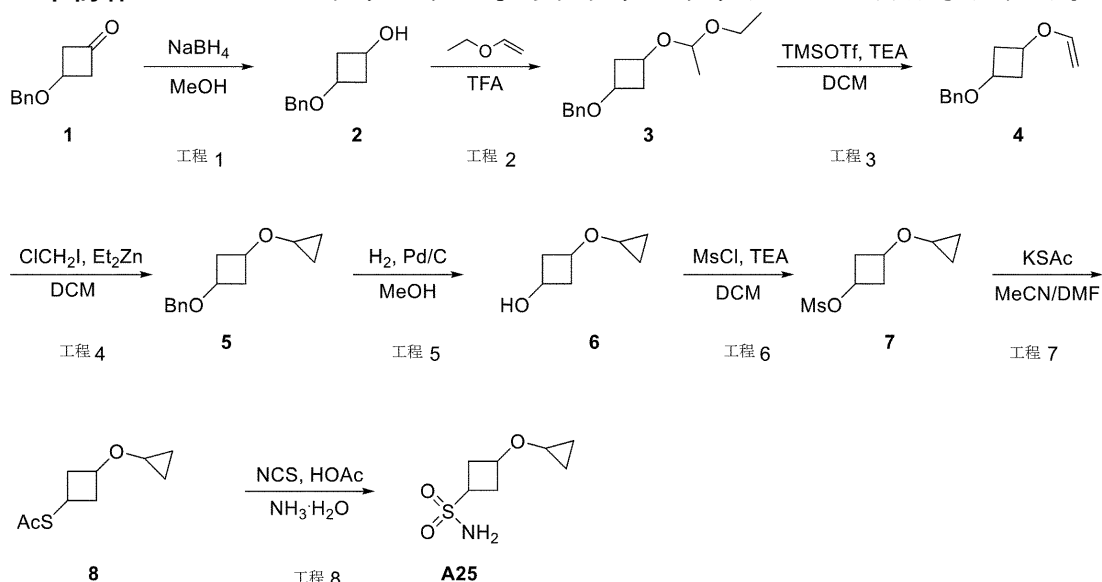
40

50

体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 190 ($M+H$)⁺.

【0214】

中間体 A25: 3-シクロプロポキシシクロブタン-1-スルホンアミド



10

20

ステップ1: 3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オール

MeOH (50 mL) 中の 3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オン (4.5 mL、28.4 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.44 g、42.5 mmol) を 0℃ で分割して添加し、混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (2×15 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (5 g、収率 98.9%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 179 ($M+H$)⁺.

【0215】

ステップ2: ((3-(1-エトキシエトキシ)シクロブトキシ)メチル)ベンゼン

エチルビニルエーテル (15 mL) 中の 3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オール (2.5 g、14.0 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 0℃ で TFA (0.02 mL、0.28 mmol) を添加し、混合物を 25℃ で一晩攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により希釈し、EtOAc (2×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (3.5 g、収率 99.7%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.26 (m, 5H), 4.66 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.70–3.57 (m, 2H), 3.49–3.42 (m, 1H), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.09–1.93 (m, 2H), 1.28 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.22–1.12 (m, 4H).

30

40

【0216】

ステップ3: ((3-(ビニロキシ)シクロブトキシ)メチル)ベンゼン

DCM (35 mL) 中の { [3-(1-エトキシエトキシ)シクロブトキシ]メチル } ベンゼン (3.5 g、14.0 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下 0℃ で TEA (5.9 mL、42.6 mmol) 及び TMSOTf (7.60 mL、41.9 mmol) を添加し、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。混合物を 1 N の NaOH 水溶液 (42 mL) によりクエンチし、DCM (2×20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~2% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1 g、収率 35.0%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

50

3) δ 7.38–7.28 (m, 5H), 6.34 (dd, $J=14.4$, 6.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14–4.06 (m, 1H), 4.04–3.95 (m, 2H), 3.79–3.71 (m, 1H), 2.80–2.69 (m, 2H), 2.13–2.02 (m, 2H)。

【0217】

ステップ4：((3-シクロプロポキシシクロブトキシ)メチル)ベンゼン

Et₂Zn (5.40 mL、トルエン中に1 M)を、N₂雰囲気下で0℃でDCM (5 mL)、続いてClCH₂I (0.90 mL、12.2 mmol)に0℃で添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、DCM (3.5 mL)中の{[3-(エテニルオキシ)シクロブトキシ]メチル}ベンゼン (500 mg、2.45 mmol)の溶液を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチした。混合物をDCM (2×10 mL)を用いて抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0～5%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(400 mg、収率74.9%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.73–3.65 (m, 2H), 3.24–3.19 (m, 1H), 2.62–2.62 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 2H), 0.58–0.54 (m, 2H), 0.45–0.41 (m, 2H)。

10

【0218】

ステップ5：3-シクロプロポキシシクロブタン-1-オール

MeOH (4 mL)中の[(3-シクロプロポキシシクロブトキシ)メチル]ベンゼン (400 mg、1.83 mmol)の溶液に、N₂雰囲気下で室温でPd/C (20 mg、10重量%)を添加し、混合物を、H₂バルーン下で40℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮し、表題化合物(230 mg、収率97.9%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95–3.86 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.23–3.18 (m, 1H), 2.76–2.70 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.93–1.87 (m, 2H), 0.55 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 0.45–0.42 (m, 2H)。

20

【0219】

ステップ6：3-シクロプロポキシシクロブチルメタンスルホネート

DCM (4 mL)中の3-シクロプロポキシシクロブタン-1-オール (150 mg、1.17 mmol)の溶液に、N₂雰囲気下0℃でTEA (0.32 mL、2.34 mmol)及びMsCl (0.10 mL、1.29 mmol)を添加し、混合物を30℃で2.5時間攪拌した。混合物を水によりクエンチし、DCM (3×10 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物(240 mg、収率99.9%)を褐色の油として得、これを、更に精製することなく次のステップに直接使用した。

30

【0220】

ステップ7：S-(3-シクロプロポキシシクロブチル)エタンチオエート

MeCN (1 mL)及びDMF (4 mL)中の[3-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]メタンスルホン酸 (240 mg、1.17 mmol)の溶液に、KSAc (534 mg、4.68 mmol)をN₂雰囲気下で室温で添加し、混合物を90℃で2時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0～5%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(217 mg、収率99.9%)を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.30–4.24 (m, 1H), 3.99–3.92 (m, 1H), 3.21–3.18 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 2H), 2.32–2.23 (m, 5H), 0.58–0.53 (m, 2H), 0.45–0.41 (m, 2H)。

40

50

【0221】

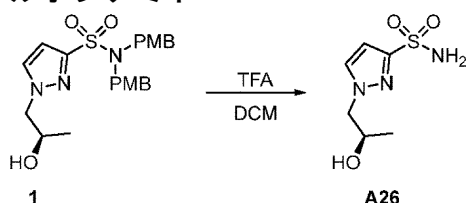
ステップ8：3-シクロプロポキシシクロブタン-1-スルホンアミド

AcOH (1 mL) 及び H₂O (0.2 mL) 中の 1-[(3-シクロプロポキシシクロブチル)スルファニル]エタン-1-オン (100 mg、0.537 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 0℃ で NCS (233 mg、1.75 mmol) を添加し、混合物を 30℃ で 2 時間攪拌した。混合物を NH₃・H₂O (10 mL、15 重量%) に 0℃ で注ぎ、混合物を 30℃ で一晩攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を THF で粉碎した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~5% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (70 mg、収率 68.2%) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.41–4.35 (m, 1H), 4.06–3.98 (m, 1H), 3.79–3.76 (m, 1H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.25–3.22 (m, 1H), 2.74–2.65 (m, 2H), 2.50–2.35 (m, 2H), 0.59–0.53 (m, 2H), 0.48–0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 192 (M+H)⁺.

10

【0222】

中間体 A26：(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



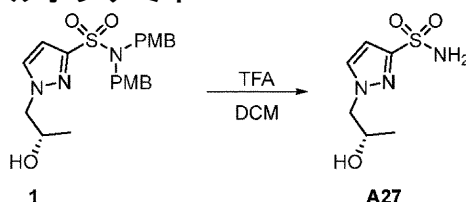
20

DCM (3 mL) 中の 1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (200 mg、0.45 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を 0℃ で添加し、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~20% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (38 mg、収率 41.3%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.29–4.15 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 14.4, 8.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 206 (M+H)⁺.

30

【0223】

中間体 A27：(S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



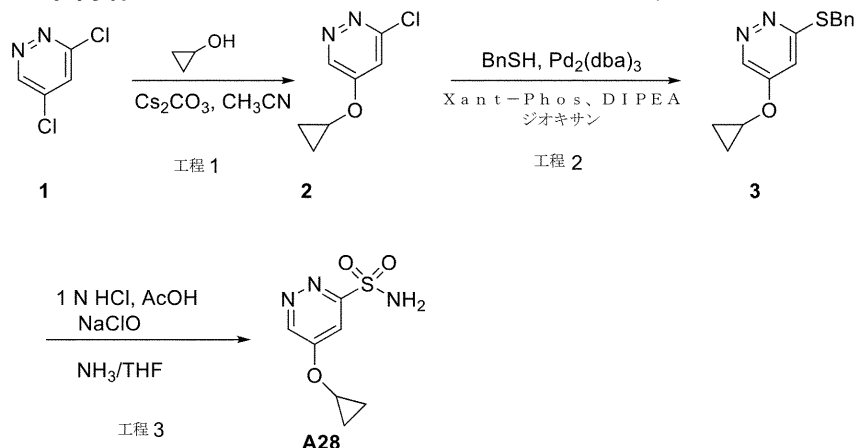
40

DCM (3 mL) 中の 1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (130 mg、0.28 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を 0℃ で添加し、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~20% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (50 mg、収率 84.7%) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z: 206 (M+H)⁺.

50

【0224】

中間体 A 28 : 5-シクロプロポキシピリダジン-3-スルホンアミド



10

ステップ 1 : 3-クロロ-5-シクロプロポキシピリダジン

MeCN (10 mL) 中の 3,5-ジクロロピリダジン (1.0 g、6.7 mmol) 及び Cs_2CO_3 (3.3 g、10 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下で室温でシクロプロパノール (780 mg、13.5 mmol) を添加した。混合物を N_2 雰囲気下、80℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (320 mg、収率 33.2%) を淡黄色の油として得た。

20

【0225】

ステップ 2 : 3-(ベンジルチオ)-5-シクロプロポキシピリダジン

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の 3-クロロ-5-シクロプロポキシピリダジン (300 mg、1.8 mmol) 及び DIPEA (460 mg、3.6 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下で室温で Xantphos (105 mg、0.18 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (72 mg、0.1 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 100℃で 5 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (320 mg、収率 70.4%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=20.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82–3.71 (m, 1H), 0.88–0.84 (m, 2H), 0.82–0.77 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0226】

ステップ 3 : 5-シクロプロポキシピリダジン-3-スルホンアミド

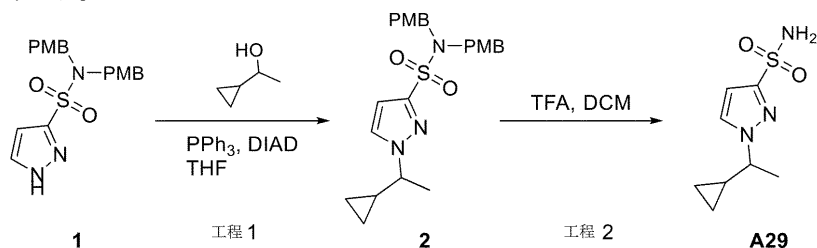
DCM (5 mL) 中の 3-(ベンジルスルファニル)-5-シクロプロポキシピリダジン (130 mg、0.5 mmol) 及び 1N の HCl 水溶液 (3 mL、3.0 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下で 0℃で NaClO 溶液 (1.5 mL、10~15 重量%) を滴下した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 0℃で 2 時間攪拌した。層を分離し、有機層を N_2 雰囲気下、0℃で NH_3/THF 溶液 (3 mL、2 M) に滴下した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (32 mg、収率 29.6%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.02–3.93 (m, 1H), 1.04–0.96 (m, 2H), 0.93–0.86 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

50

【0227】

中間体 A 29 : 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド



10

ステップ 1 : 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド

THF (10 mL) 中の N, N - ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド (700 mg、1.81 mmol) の溶液に、PPh₃ (949 mg、3.62 mmol) 及び 1 - メチルシクロプロパン - 1 - オール (234 mg、2.72 mmol) を添加し、続いて、N₂ 雰囲気下で室温で、DIAD (732 mg、3.62 mmol) を滴下した。混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 30 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (650 mg、収率 79.0 %) を無色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 456 (M+H)⁺.

20

【0228】

ステップ 2 : 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド

MeCN (8 mL) 中の 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - N, N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド (650 mg、1.43 mmol) の溶液に、CAN (3.95 g、7.14 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 60 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (50 mg、収率 16.3 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 216 (M+H)⁺.

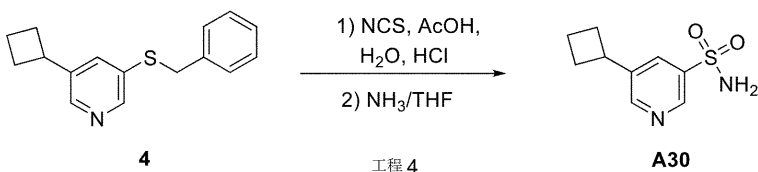
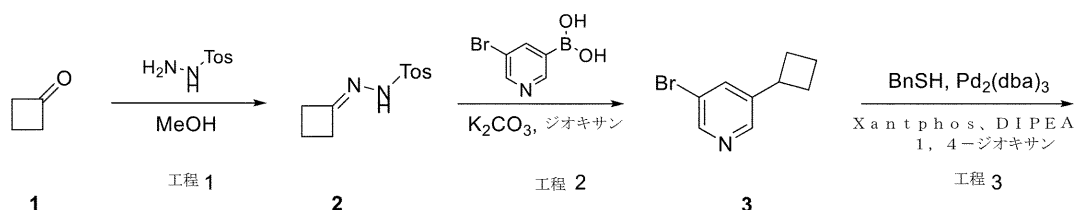
30

【0229】

中間体 A 30 : 5 - シクロブチルピリジン - 3 - スルホンアミド

40

50



ステップ 1：N'-シクロブチリデン-4-メチルベンゼン-1-スルホノヒドラジド

MeOH (25 mL) 中のシクロブタノン (2.69 mL、35.6 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド (6.64 g、35.6 mmol) の混合物を、50℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、表題化合物 (8.5 g、収率 99.0%) を白色の固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) (m/z) : 239 (M+H)⁺.

【0230】

ステップ 2：3-ブromo-5-シクロブチルピリジン

1,4-ジオキサン (30 mL) 中の (5-ブromoピリジン-3-イル) ボロン酸 (3 g、14.8 mmol) 及び N'-シクロブチリデン-4-メチルベンゼン-1-スルホノヒドラジド (4.25 g、17.8 mmol) の混合物に、室温で K₂CO₃ (6.16 g、44.6 mmol) を添加し、混合物を 100℃で16時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) により希釈し、EtOAc (3×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (800 mg、収率 25.4%) を褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.84 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.97-1.82 (m, 4H)。

【0231】

ステップ 3：3-(ベンジルスルファニル)-5-シクロブチルピリジン

1,4-ジオキサン (5 mL) 中の 3-ブromo-5-シクロブチルピリジン (300 mg、1.41 mmol) 及びフェニルメタンチオール (0.20 mL、1.70 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で室温で、Xantphos (81.8 mg、0.14 mmol)、Pd₂(dba)₃ (64.76 mg、0.071 mmol)、及び DIPEA (0.47 mL、2.83 mmol) を添加し、混合物を N₂ 雰囲気下で、120℃で3時間攪拌した。混合物を、EtOAc (20 mL) により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (170 mg、収率 47.1%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41-7.23 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.84 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.97-1.82 (m, 4H)。

10

20

30

40

50

【0232】

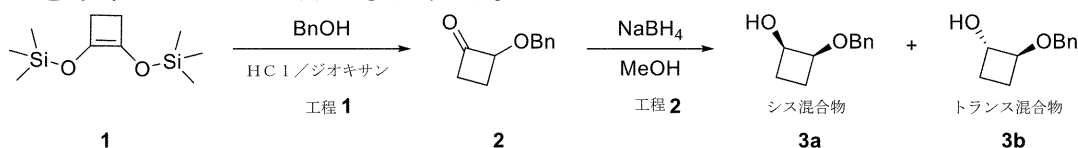
ステップ4：5-シクロブチルピリジン-3-スルホンアミド

AcOH (8 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 3-(ベンジルスルファニル)-5-シクロブチルピリジン (170 mg、0.67 mmol) の溶液に、NCS (267 mg、1.99 mmol) 及び HCl 水溶液 (4 mL、4.00 mmol、1 M) を 0℃ で添加し、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、DCM (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を、NH₃/THF 溶液 (5 mL、2 M) に添加し、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~20% の MeOH) によって精製し、表題化合物 (48 mg、収率 34.0%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 3.77-3.61 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.21-2.00 (m, 3H), 1.88 (t, J=9.1 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 213 (M+H)⁺.

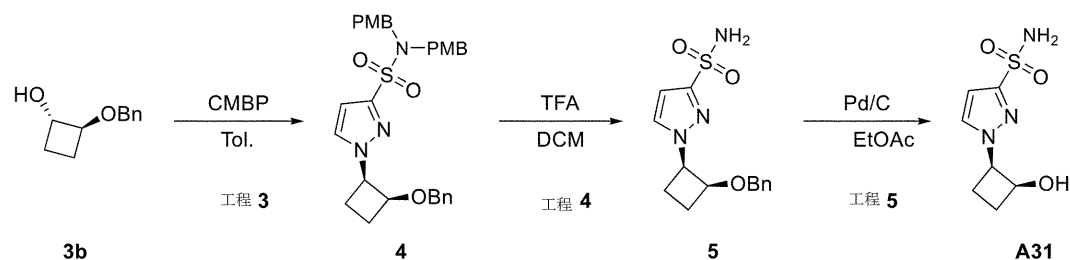
10

【0233】

中間体 A31：1-(rel-(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



20



30

ステップ1：2-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オン

HCl/1, 4-ジオキサン (30 mL) 中のフェニルメタノール (2.70 mL、26.0 mmol) の溶液に、1, 2-ビス((トリメチルシリル)オキシ)シクロブタン-1-エン (5.57 mL、21.70 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水により希釈し、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (2.3 g、収率 60.2%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 177 (M+H)⁺.

40

【0234】

ステップ2：rel-(1R, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オール及び rel-(1S, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オール

MeOH (20 mL) 中の 2-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オン (2.3 g、13.05 mmol) の溶液に、NaBH₄ (0.99 g、26.1 mmol) を 0℃ で分割して添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) によりクエンチし、EtOAc (3×15 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~60%

50

の EtOAc) によって精製し、化合物 3a (1.0 g、収率 43.0%) 及び化合物 3b (1.1 g、収率 47.3%) を黄色の油として得た。化合物 3a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.29 (m, 5H), 4.60–4.51 (m, 2H), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.81–3.76 (m, 1H), 2.08–1.96 (m, 2H), 1.40–1.31 (m, 2H); LC/MS (ESI) (m/z): 179 (M+H)⁺. 化合物 3b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.28 (m, 5H), 4.58–4.49 (m, 2H), 4.30–4.26 (m, 1H), 4.13–4.08 (m, 1H), 2.09–1.92 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 179 (M+H)⁺.

【0235】

10

ステップ3: 1-(rel-(1R, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド
トルエン (10 mL) 中の N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (350 mg、0.90 mmol) 及び rel-(1S, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オール (161 mg、0.90 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下 0℃ で CMBP (654 mg、2.71 mmol) を添加した。混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。混合物を、乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~40% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (140 mg、収率 28.3%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 548 (M+H)⁺.

20

【0236】

ステップ4: 1-(rel-(1R, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド
TFA (5 mL) 中の 1-(rel-(1R, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (140 mg、0.26 mmol) の溶液を、50℃ で 5 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~50% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (45 mg、収率 57.3%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.22–7.20 (m, 2H), 6.69–6.68 (m, 1H), 5.19 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.63–4.58 (m, 1H), 4.41 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.28–2.13 (m, 2H), 1.89–1.65 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 308 (M+H)⁺.

30

【0237】

ステップ5: 1-(rel-(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

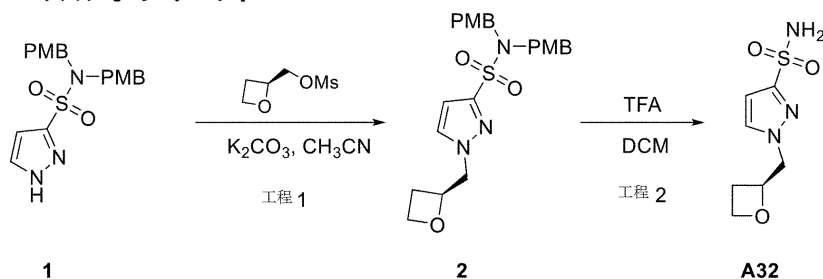
EtOAc (3 mL) 中の 1-(rel-(1R, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (45 mg、0.15 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で室温で Pd/C (15.6 mg、10 重量%) を添加し、混合物を、 H_2 バルーン下で室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (23 mg、収率 72.3%) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.18–5.11 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.25–4.21 (m, 1H), 2.46–2.39 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 2H), 1.76–1.69 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 218 (M+H)⁺.

40

【0238】

50

中間体 A 3 2 : (S) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド



10

ステップ 1 : N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド

MeCN (3 mL) 中の N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド (300 mg 、 0 . 77 mmol) の攪拌溶液に、 (S) - オキセタン - 2 - イルメタンスルホネート (154 mg 、 0 . 93 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1 g 、 3 . 09 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (170 mg 、収率 48 . 0 %) を黄色の固体として得た。LC / MS (ESI) (m / z) : 458 (M + H)⁺ .

20

【 0 2 3 9 】

ステップ 2 : 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド

DCM (2 mL) 中の N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド (170 mg 、 0 . 37 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を 0 °C で添加し、混合物を 0 °C で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液によりクエンチし、DCM (3 × 10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0 ~ 20 % 、MeOH) によって精製し、表題化合物 (30 mg 、収率 37 . 2 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 7 . 66 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 77 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 5 . 18 - 5 . 11 (m , 1 H) , 4 . 68 - 4 . 62 (m , 1 H) , 4 . 43 - 4 . 39 (m , 1 H) , 4 . 37 - 4 . 28 (m , 1 H) , 2 . 81 - 2 . 60 (m , 1 H) , 2 . 45 - 2 . 34 (m , 1 H) , 1 . 46 - 1 . 39 (m , 1 H) . LC / MS (ESI) (m / z) : 218 (M + H)⁺ .

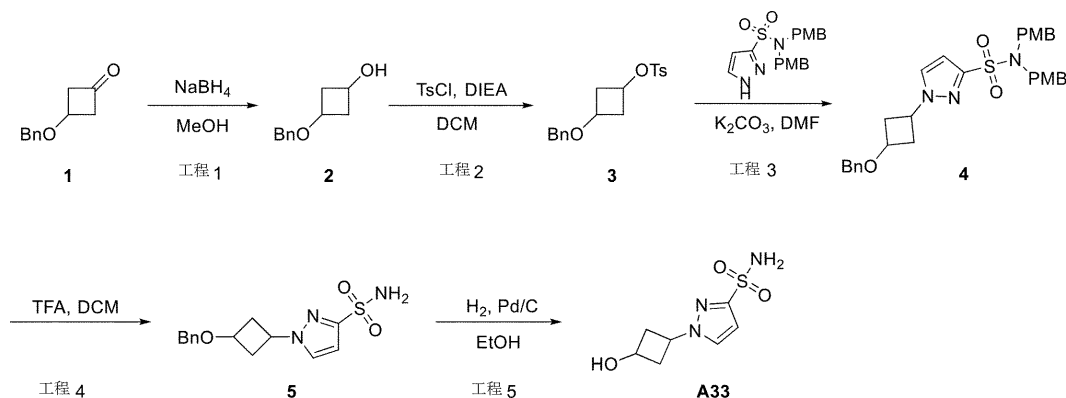
30

【 0 2 4 0 】

中間体 A 3 3 : 1 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンアミド

40

50



10

20

30

40

50

ステップ 1：3-（ベンジルオキシ）シクロブタン-1-オール

MeOH（20 mL）中の3-（ベンジルオキシ）シクロブタン-1-オン（1.8 g、10.2 mmol）の溶液に、N₂雰囲気下で0℃で分割してNaBH₄（0.69 g、20.4 mmol）を添加し、混合物を、N₂雰囲気下、室温で3時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液によりクエンチし、EtOAc（3×20 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～50%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（1.7 g、収率93.4%）を無色の油として得た。LC/MS（ESI）m/z：179（M+H）⁺。

【0241】

ステップ 2：3-（ベンジルオキシ）シクロブチル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート

DCM（10 mL）中の3-（ベンジルオキシ）シクロブタン-1-オール（360 mg、2.0 mmol）及びTEA（410 mg、4.0 mmol）の混合物に、N₂雰囲気下で0℃で、DCM（2 mL）中のTsCl（580 mg、3.0 mmol）の溶液を滴下した。混合物を、N₂雰囲気下で室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水（20 mL）によりクエンチし、DCM（2×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（490 mg、収率72.8%）を無色の油として得た。LC/MS（ESI）m/z：333（M+H）⁺。

【0242】

ステップ 3：1-〔3-（ベンジルオキシ）シクロブチル〕-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DMF（10 mL）中の3-（ベンジルオキシ）シクロブチル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート（200 mg、0.6 mmol）、N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（200 mg、0.5 mmol）の混合物に、K₂CO₃（145 mg、1.0 mmol）を室温で添加し、混合物をN₂雰囲気下、60℃で2日間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～10%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（185 mg、収率65.4%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.03（d，J=2.3 Hz，1H），7.43-7.24（m，5H），7.03（d，J=8.6 Hz，4H），6.81（d，J=8.6 Hz，4H），6.72（d，J=2.3 Hz，1H），5.19-4.98（m，1H），4.43（s，2H），4.37-4.29（m，1H），4.21（s，4H），3.71（s，6H），2.66-2.53（m，4H）。LC/MS（ESI）m/z：548（M+H）⁺。

【0243】

ステップ4：1-〔3-（ベンジルオキシ）シクロブチル〕-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DCM（5 mL）中の1-〔3-（ベンジルオキシ）シクロブチル〕-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（180 mg、0.329 mmol）の溶液に、N₂雰囲気下で0℃でTFA（5 mL）を滴下し、混合物をN₂雰囲気下で室温で3時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～10%のMeOH）によって精製し、表題化合物（90 mg、収率89.1%）を無色の油として得た。LC/MS（ESI）m/z：308（M+H）⁺。

10

【0244】

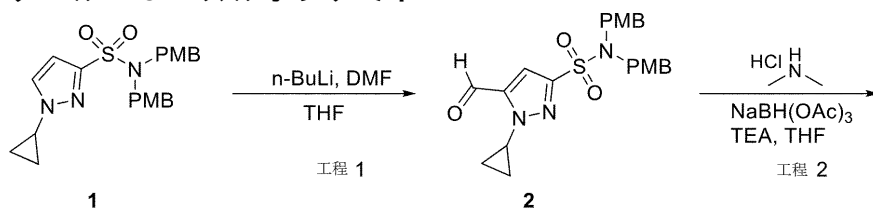
ステップ5：1-（3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

EtOH（5 mL）中の1-〔3-（ベンジルオキシ）シクロブチル〕-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（90 mg、0.293 mmol）の溶液に、N₂雰囲気下で室温でPd/C（20 mg、10重量%）を添加し、混合物をH₂バルーン下で室温で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～10%のMeOH）によって精製し、表題化合物（45 mg、収率70.7%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.95（d，J=2.2 Hz，1H），7.40（s，2H），6.59（d，J=2.2 Hz，1H），5.28（d，J=1.7 Hz，1H），5.10-4.95（m，1H），4.52-4.40（m，1H），2.68-2.58（m，2H），2.41-2.31（m，2H）。LC/MS（ESI）m/z：218（M+H）⁺。

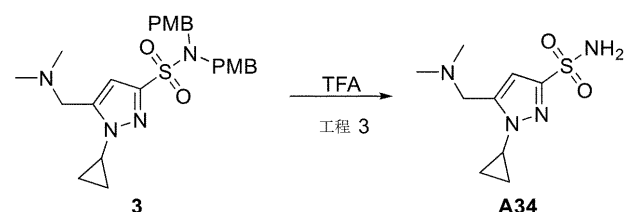
20

【0245】

中間体A34：1-シクロプロピル-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30



40

ステップ1：1-シクロプロピル-5-ホルミル-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

THF（15 mL）中の1-シクロプロピル-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（1.0 g、2.34 mmol）の溶液に、N₂雰囲気下で-70℃でn-BuLi（1.2 mL、2.34 mmol、ヘキサン中の2.5 M）を滴下し、混合物を-70℃で1時間攪拌した。THF（5 mL）中のDMF（0.2 mL、2.57 mmol）の溶液を、内部温度を-65℃未満に維持しながら、上記の混合物に滴下した。反応混合物を更に1時間、-70℃で攪拌した。反応物を飽和N

50

H₄Cl水溶液（10 mL）によりクエンチし、EtOAc（3×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～60%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（400 mg、収率37.5%）を黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：456（M+H）⁺。

【0246】

ステップ2：1-シクロプロピル-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

THF（5 mL）中の1-シクロプロピル-5-ホルミル-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（400 mg、0.88 mmol）の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（144 mg、1.76 mmol）、TEA（0.2 mL、1.76 mmol）、及び4つの分子ふるいを、N₂雰囲気下、室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した後、NaBH（OAc）₃（280 mg、1.32 mmol）を0℃で添加し、得られた混合物を室温で更に3時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を水（15 mL）により希釈した。水層をEtOAc（3×10 mL）を用いて抽出し、混合有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～50%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（160 mg、収率37.6%）を黄色の油として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：485（M+H）⁺。

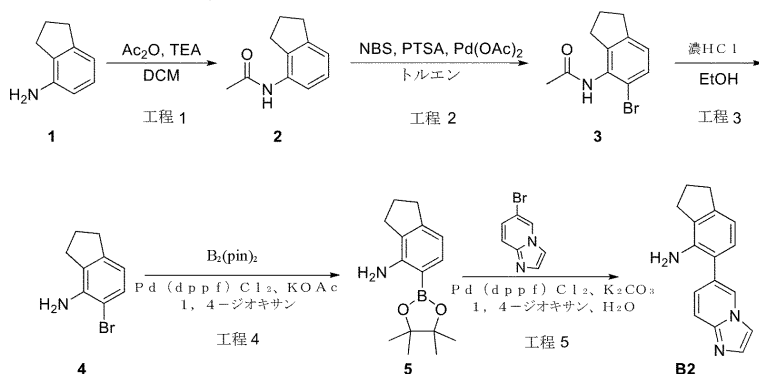
【0247】

ステップ3：1-シクロプロピル-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

DCM（2 mL）中の1-シクロプロピル-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（160 mg、0.33 mmol）の溶液に、TFA（4 mL）を0℃で添加し、混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液によりクエンチし、DCM（3×10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の0～10%のMeOH）によって精製し、表題化合物（30 mg、収率37.2%）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 6.52（s，1H），3.73-3.65（m，1H），3.54（s，2H），2.27（s，6H），1.08-0.99（m，2H），0.90-0.83（m，2H）。LC/MS（ESI）（m/z）：245（M+H）⁺。

【0248】

中間体B2：5-（イミダゾ[1，2-a]ピリジン-6-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン



ステップ1：N-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）アセトアミド

DCM（15 mL）中の2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（1.0 g、

7.52 mmol) 及び TEA (1.25 mL、9.02 mmol) の混合物に、Ac₂O (767 mg、7.52 mmol) を 0℃ で滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、DCM (2×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (1.1 g、収率 91.8%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 176 (M+H)⁺.

【0249】

ステップ 2: N-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) アセトアミド

トルエン (10 mL) 中の N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) アセトアミド (780 mg、4.50 mmol)、PTSA (460 mg、2.44 mmol)、及び Pd(OAc)₂ (38 mg、0.17 mmol) の混合物を、室温で、空气中で 0.5 時間攪拌した。NBS (670 mg、3.77 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (700 mg、収率 61.9%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 255 (M+H)⁺.

10

【0250】

ステップ 3: 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

EtOH (10 mL) 及び濃 HCl (15 mL、水中の 36 重量%) 中の N-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) アセトアミド (650 mg、2.56 mmol) の混合物を、80℃ で 16 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。混合物を水により希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 約 8 に塩基性化した。混合物を EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~16% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (300 mg、収率 55.3%) を灰色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 212 (M+H)⁺.

20

【0251】

ステップ 4: 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

1,4-ジオキサン (8 mL) 中の 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (500 mg、2.36 mmol) 及び 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (780 mg、3.07 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で KOAc (463 mg、4.72 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (173 mg、0.24 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、100℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~5% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (200 mg、収率 32.7%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 260 (M+H)⁺.

30

40

【0252】

ステップ 5: 5-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

1,4-ジオキサン (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 6-ブロモイミダゾ [1,2-a] ピリジン (190 mg、0.96 mmol) 及び 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (250 mg、0.96 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で K₂CO₃

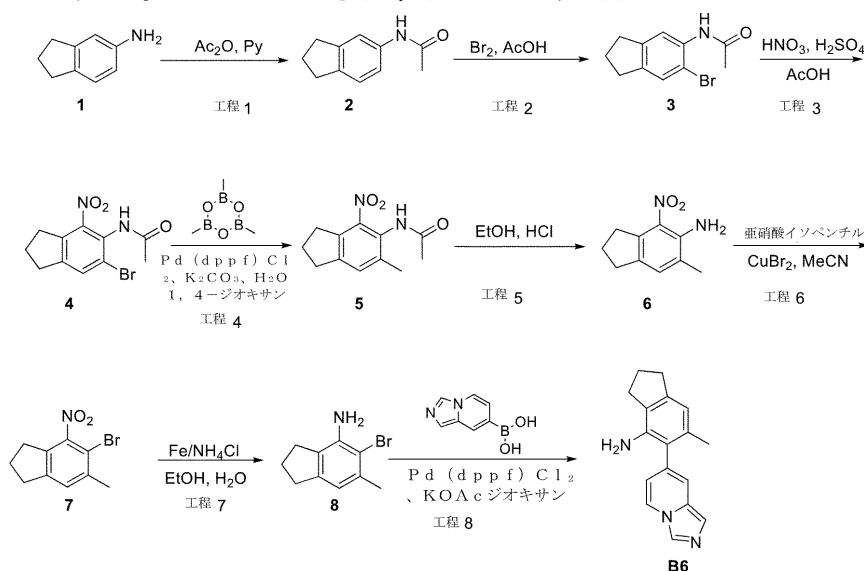
50

(333 mg、2.41 mmol)、続いてPd(dppf)Cl₂ (71 mg、0.09 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で3回脱気し、100℃で2時間撹拌した。混合物を、EtOAc (20 mL) により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中の0~5%、MeOH) によって精製し、表題化合物 (150 mg、収率62.4%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.75–7.54 (m, 4H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25–2.12 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 250 (M+H)⁺.

10

[0253]

中間体B6: 5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン



20

ステップ1: N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド

30

DCM (50 mL) 中の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (5 g、37.5 mmol) 及びピリジン (4.86 mL、60.1 mmol) の混合物に、無水酢酸 (3.88 mL、41.3 mmol) を0℃で滴下し、混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物を水によりクエンチし、DCM (3×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (5.9 g、収率89.7%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 2.91–2.84 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10–2.02 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 176 (M+H)⁺.

[0254]

40

ステップ2: N-(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド

AcOH (90 mL) 中のN-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (5.9 g、33.7 mmol) の溶液に、10℃で1時間にわたってBr₂ (2.08 mL、40.4 mmol) を滴下した。10℃で更に10分間撹拌した後、混合物を氷水に注ぎ入れ、DCM (2×50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層をブライン、飽和NaHCO₃ 水溶液及び飽和NaHSO₃ 水溶液を用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (7 g、収率81.8%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 2.91–2.84 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)

50

, 2.10–2.02 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 254 (M+H)⁺.

【0255】

ステップ3: N-(6-ブロモ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド

AcOH (40 mL) 及び硫酸 (20 mL) 中の N-(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (7 g, 27.6 mmol) の攪拌溶液に、硫酸 (20 mL) 及び硝酸 (24.8 mL, 275.5 mmol) の予冷却混合物を 20 °C 未満で 1 時間滴下し、得られた混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水を用いて洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (7.3 g、収率 88.6%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.11–3.07 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.01–2.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19–2.11 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 299 (M+H)⁺.

10

【0256】

ステップ4: N-(6-メチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド

1,4-ジオキササン (70 mL) 及び H₂O (15 mL) 中の N-(6-ブロモ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (7 g, 23.4 mmol)、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリン (11.7 mL, 46.8 mmol) 及び K₂CO₃ (34.7 g, 251 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で Pd(dppf)Cl₂ (1.71 g, 2.34 mmol) を添加し、混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (2.9 g、収率 52.9%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.11–3.07 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.96–2.93 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16–2.08 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 235 (M+H)⁺.

20

30

【0257】

ステップ5: 6-メチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

EtOH (60 mL) 中の N-(6-メチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (2.9 g, 12.4 mmol) の溶液に、濃 HCl (60 mL) を添加し、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を 2 M の NaOH 水溶液で中和した。混合物を DCM (2×20 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層をブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (2.1 g、収率 88.3%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.32–3.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.84–2.81 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09–2.01 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 193 (M+H)⁺.

40

【0258】

ステップ6: 5-ブロモ-6-メチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

CH₃CN (30 mL) 中の 6-メチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (2.1 g, 10.9 mmol) 及び亜硝酸イソペンチル (1.41 g

50

、12.0 mmol)の混合物を55℃に加熱し、CuBr₂ (2.44 g、10.9 mmol)をN₂雰囲気下で添加し、混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1MのHCl水溶液(20 mL)を添加した。反応混合物を、DCM (3×20 mL)を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0~10%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(1.7 g、収率60.8%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.49 (s, 1H), 2.93–2.87 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.12–2.05 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 256 (M+H)⁺.

10

【0259】

ステップ7: 5-ブロモ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

EtOH (20 mL)中の5-ブロモ-6-メチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(1.7 g、6.64 mmol)の溶液に、飽和NH₄Cl水溶液(4 mL)及びFe (3.7 g、66.4 mmol)を添加し、混合物を80℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物をEtOAc (30 mL)により希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0~10%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(1.4 g、収率93.3%)をピンク色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.47 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.75–2.71 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.70–2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02–1.93 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 226 (M+H)⁺.

20

【0260】

ステップ8: 5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

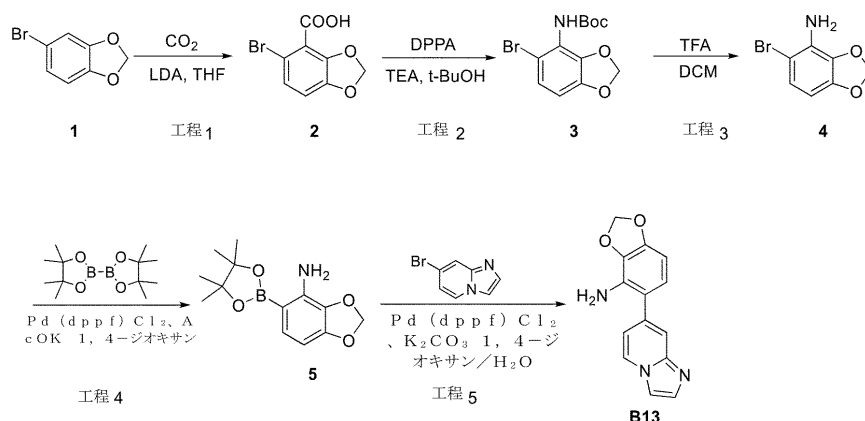
1,4-ジオキサン(10 mL)及び水(2 mL)中のイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イルボロン酸(100 mg、0.6 mmol)及び5-ブロモ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(150 mg、0.6 mmol)の混合物に、K₂CO₃ (260 mg、1.9 mmol)、続いてPd(dppf)Cl₂ (50 mg、0.07 mmol)を、N₂雰囲気下で添加した。混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気し、90℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物をEtOAcにより希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE中の0~40%のEtOAc)によって精製し、表題化合物(110 mg、収率67.7%)を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺.

30

【0261】

中間体B13: 5-(2-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン

40



10

20

30

40

50

ステップ 1：5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボン酸

THF (60 mL) 中の 5-ブロモ-2H-1,3-ベンゾジオキソール (5 g、24.9 mmol) の溶液に、LDA (25 mL、THF 中の 1 M) を -70°C で滴下し、混合物を -70°C で 30 分間攪拌した。次いで、 CO_2 を -70°C で 30 分間混合物中にバブリングし、得られた混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。混合物を氷水によりクエンチした。溶媒を蒸発させ、混合物を 2 N の HCl 水溶液で pH 約 3 に酸性化した。スラリーを濾過し、濾過ケーキを水を用いて洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (5.6 g、収率 91.9%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 243 ($M-H$)⁻.

【0262】

ステップ 2：tert-ブチル (5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル) カルバメート

t-BuOH (20 L) 中の 5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-カルボン酸 (2 g、8.16 mmol) の溶液に、DPPA (2.47 g、8.98 mmol) 及び TEA (1.24 g、12.24 mmol) を 0°C で添加し、混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.8 g、収率 69.8%) を白色の固体として得た LC/MS (ESI) (m/z): 317 ($M+H$)⁺.

【0263】

ステップ 3：5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン

DCM (8 mL) 中の tert-ブチル (5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル) カルバメート (1.8 g、5.69 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を 0°C で添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を 1 N の NaHCO_3 水溶液により中和し、DCM (2×20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.2 g、収率 97.6%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 217 ($M+H$)⁺.

【0264】

ステップ 4：5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン

無水 1,4-ジオキサン (10 mL) 中の 5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン (500 mg、2.31 mmol) 及び AcOK (681 mg、6.94 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (881 mg、3.47 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (169 mg、0.23 mmol) を添加した。反応混合物

を、 N_2 雰囲気下で 3 回脱気し、 N_2 雰囲気下で $90^\circ C$ で 3 時間撹拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE 中の 0～10% の EtOAc）によって精製し、表題化合物（195 mg、収率 32.0%）を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 264 ($M+H$)⁺.

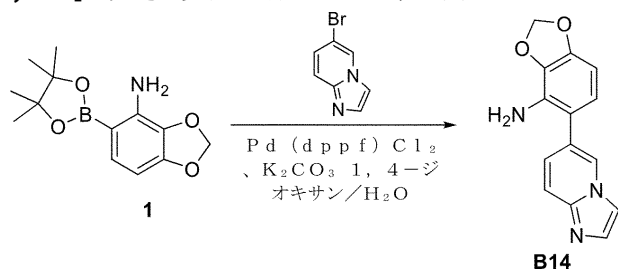
【0265】

ステップ 5: 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-アミン

1,4-ジオキサン (5 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-アミン (190 mg、0.72 mmol) 及び 7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (171 mg、0.87 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下で K_2CO_3 (249 mg、1.81 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (52.8 mg、0.072 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 3 回脱気し、 N_2 雰囲気下で $80^\circ C$ で一晩撹拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM 中の 0～5% MeOH）によって精製し、表題化合物 (42 mg、収率 77.6%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 254 ($M+H$)⁺.

【0266】

中間体 B14: 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-アミン



1,4-ジオキサン (5 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-アミン (200 mg、0.76 mmol) 及び 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (165 mg、0.84 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で K_2CO_3 (263 mg、1.9 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg、0.076 mmol) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 3 回脱気し、 N_2 雰囲気下で $90^\circ C$ で 3 時間撹拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM 中の 0～5% MeOH）によって精製し、表題化合物 (160 mg、収率 83.1%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 254 ($M+H$)⁺.

【0267】

中間体 B16: 6-クロロ-5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

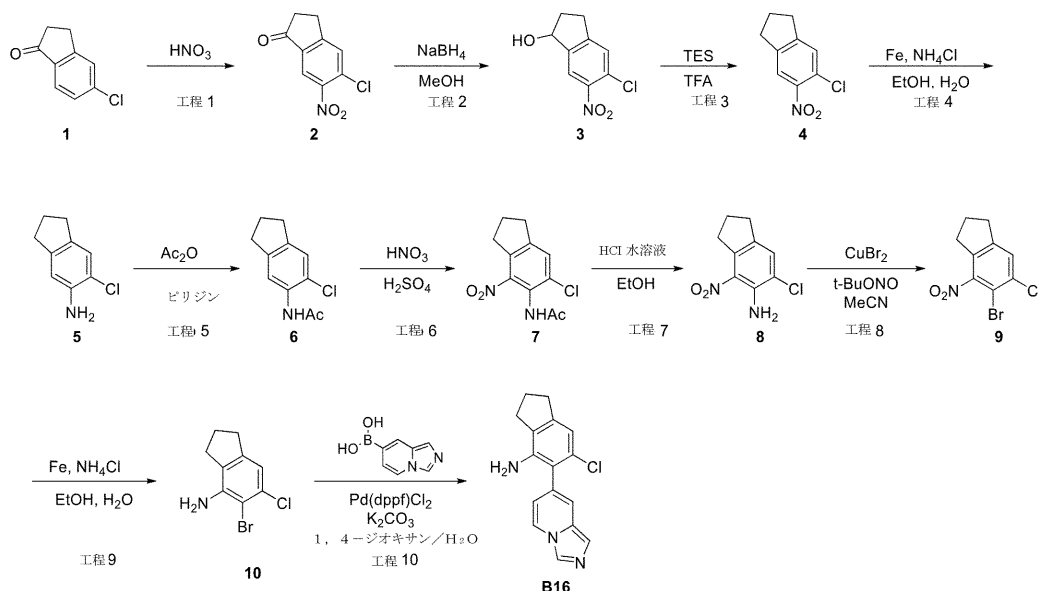
10

20

30

40

50



10

ステップ 1：5-クロロ-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

硝酸発煙中の5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5 g、30 mmol) の溶液を -10°C で2時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、この温度で1時間攪拌した。スラリーを濾過し、濾過ケーキを水で2回洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物 (3 g、収率47.2%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.34–3.13 (m, 2H), 2.92–2.71 (m, 2H)。

20

【0268】

ステップ 2：5-クロロ-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

MeOH (30 mL) 中の5-クロロ-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (3 g、14.2 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (720 mg、21.3 mmol) を 0°C で分割して添加し、混合物を 0°C で1時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液により 0°C でクエンチし、 EtOAc (2×20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~40%の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (2.6 g、収率85.9%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.28 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.16–3.03 (m, 1H), 2.95–2.82 (m, 1H), 2.67–2.51 (m, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H)。

30

【0269】

ステップ 3：5-クロロ-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン

TFA (30 mL) 中の5-クロロ-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (2.5 g、11.7 mmol) の溶液に、 TES (3.8 mL、23.4 mmol) を 0°C で滴下し、混合物を 30°C で16時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、 EtOAc (2×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~10%の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.6 g、収率69.2%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.96 (td, $J=7.5, 4.7\text{ Hz}$, 4H), 2.17 (p, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H)。

40

50

【0270】

ステップ4：6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

EtOH (10 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の 5-クロロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (1.40 g、7.1 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (1.98 g、35.4 mmol)、続いて NH₄Cl (1.89 g、35.4 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (2 × 20 mL) を用いて洗浄した。濾液を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 40 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.1 g、収率 92.6 %) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 168 (M+H)⁺.

10

【0271】

ステップ5：N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド

DCM (15 mL) 中の 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (1.1 g、6.6 mmol) の溶液に、ピリジン (1.59 mL、19.7 mmol)、続いて無水酢酸 (1.00 g、9.84 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 1 N の HCl 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.12 g、収率 87.2 %) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 210 (M+H)⁺.

20

【0272】

ステップ6：N-(6-クロロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド

硝酸 (5 mL) を、20 °C 未満の温度を維持しながら、氷水浴下で硫酸 (5 mL) にゆっくりと添加した。混合物を 10 分間攪拌し、温度を 30 °C 以下に保ちながら、AcOH (10 mL) 及び硫酸 (5 mL) 中の N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (1.2 g、5.7 mmol) の攪拌溶液に滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を濾過し、濾過ケーキを水を用いて 2 回洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物 (1.1 g、収率 75.5 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 255 (M+H)⁺.

30

【0273】

ステップ7：6-クロロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

EtOH (10 mL) 中の N-(6-クロロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (1.0 g、3.9 mmol) の溶液に、6 N の HCl 水溶液 (5 mL) を 0 °C で添加し、混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を 1 N の NaOH 水溶液で中和した。混合物を、DCM (2 × 20 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (750 mg、収率 89.8 %) を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 213 (M+H)⁺.

40

【0274】

ステップ8：5-ブロモ-6-クロロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

MeCN (10 mL) 中の 6-クロロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (600 mg、2.82 mmol) 及びイソペンチル亜硝酸塩 (0.44

50

mL、3.67 mmol)の混合物に、CuBr₂ (940 mg、4.23 mmol)を、N₂雰囲気下、55℃で分割して添加し、混合物を70℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、1NのHCl水溶液を添加した。混合物をDCM (2×10 mL)を用いて抽出し、合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~10%のEtOAc)によって精製し、表題化合物 (650 mg、収率83.3%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 2.97 (dd, J=14.2, 7.0 Hz, 4H), 2.23–2.12 (m, 2H)。
【0275】

ステップ9：5-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

EtOH (6 mL) 及びH₂O (7 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (650 mg、2.35 mmol)の溶液に、NH₄Cl (628 mg、11.7 mmol)、続いてFe粉末 (628 mg、11.7 mmol)を添加し、混合物を90℃で2時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc (2×10 mL)を用いて洗浄した。濾液を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~40%のEtOAc)によって精製し、表題化合物 (0.45 g、収率77.7%)を黄色の固体として得た。
LC/MS (ESI) m/z: 246 (M+H)⁺。
【0276】

ステップ10：6-クロロ-5-(イミダゾ [1,5-a] ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の7-ブロモイミダゾ [1,5-a] ピリジン (500 mg、2.54 mmol)の溶液に、KOAc (498 mg、5.08 mmol)、続いて4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (644 mg、2.54 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂ (185 mg、0.25 mmol)を、N₂雰囲気下で添加した。混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気し、100℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、1,4-ジオキサン (10 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (350 mg、1.42 mmol)の溶液、続いて水 (5 mL) 中のK₂CO₃ (392 mg、2.8 mmol) 及びPd(dppf)Cl₂ (104 mg、0.14 mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気し、100℃で16時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~30%のEtOAc)によって精製し、表題化合物 (250 mg、収率62.1%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.81 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.07–1.91 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 284 (M+H)⁺。
【0277】

中間体B20：6-シアノ-5-(イミダゾ [1,5-a] ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸

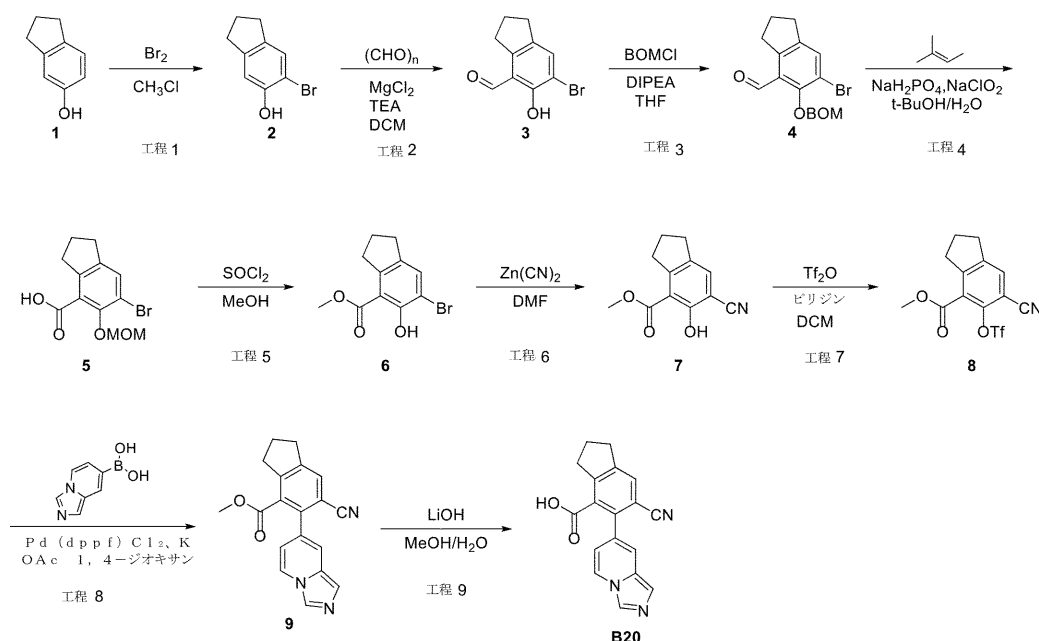
10

20

30

40

50



10

ステップ 1：6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール

CHCl_3 (100 mL) 中の 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (5.4 g、40.2 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下、 0°C で CHCl_3 (30 mL) 中の Br_2 (2.5 mL、48.7 mmol) の溶液を滴下し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (7.9 g、収率 92.1%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.82 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.11–2.02 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 214 ($M+H$)⁺.

20

【0278】

30

ステップ 2：6-ブロモ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルバルデヒド

THF (100 mL) 中の 6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (6.4 g、30.0 mmol) 及び MgCl_2 (8.2 g、90.1 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下でパラホルムアルデヒド (3.6 g、120 mmol) を添加し、混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を EtOAc (100 mL) により希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を 1N の HCl 及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (5.9 g、収率 81.5%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.82 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.17 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.19 (p, $J=7.5$ Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 242 ($M+H$)⁺.

40

【0279】

ステップ 3：5-[(ベンジルオキシ)メトキシ]-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルバルデヒド

DCM (100 mL) 中の 6-ブロモ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルバルデヒド (5.0 g、20.7 mmol) 及び DIPEA (6.9 mL、41.8 mmol) の混合物に、BOMCl (3.5 mL、25.3 mmol) を N_2 雰囲気下 0°C で滴下し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し

50

た。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～10%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（6.6g、収率88.1%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 11.82（s, 1H）, 10.50（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.35（ddd, J=9.2, 4.6, 1.7Hz, 5H）, 5.28（s, 2H）, 4.85（s, 2H）, 3.21（t, J=7.5Hz, 2H）, 2.86（dd, J=9.7, 5.5Hz, 3H）, 2.11（p, J=7.6Hz, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：361（M+H）⁺。

【0280】

ステップ4：6-ブロモ-5-（メトキシメトキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸

t-BuOH（30mL）及びH₂O（10mL）中の5-〔（ベンジルオキシ）メトキシ〕-6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルバルデヒド（2g、5.54mmol）、NaClO₂（1.1g、14.78mmol）及びNaH₂PO₄（3.3g、27.50mmol）の混合物に、2-メチルブタ-2-エン（3.2g、45.6mmol）を0℃で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（1.5g、収率71.8%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：378（M+H）⁺。

【0281】

ステップ5：6-ブロモ-5-（メトキシメトキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸

MeOH（20mL）中の6-ブロモ-5-（メトキシメトキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸（1.5g、3.98mmol）の溶液に、SOCl₂（1.44mL、19.9mmol）を0℃で添加し、混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（1.0g、収率92.7%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：272（M+H）⁺。

【0282】

ステップ6：6-シアノ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート

DMF（15mL）中のメチル6-ブロモ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート（1g、3.69mmol）及びZn（CN）₂（0.52g、4.43mmol）の混合物に、N₂雰囲気下でPd（PPh₃）₄（0.3g、0.25mmol）を添加した。混合物を、N₂雰囲気下で3回脱気し、110℃で一晩攪拌した。混合物を、EtOAc（20mL）により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーシリカゲル、PE中の0～25%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（450mg、収率81.1%）を白色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：218（M+H）⁺。

【0283】

ステップ7：メチル6-シアノ-5-（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート

DCM（5mL）中のメチル6-シアノ-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート（400mg、1.8mmol）の溶液に、ピリジン（0.5mL、5.5mmol）及びTf₂O（779mg、2.7mmol）を0℃で添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をDCM（10mL）により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物（500mg、収率77.7%）を黄色の油として得た。LC/MS（ES

10

20

30

40

50

I) m/z : 350 ($M+H$)⁺.

【0284】

ステップ8: メチル6-シアノ-5-{イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート

1, 4-ジオキサン (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の6-シアノ-5-(トリフルオロメタンスルフィニルオキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート (500 mg、1.50 mmol) 及び7-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン (366 mg、1.5 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で、K₂CO₃ (622 mg、4.5 mmol)、続いてPd(dppf)Cl₂ (42 mg、0.06 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で3回脱気し、80℃で16時間攪拌した。混合物を、EtOAc (15 mL) により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中の0~5% MeOH) によって精製し、表題化合物 (450 mg、収率94.5%) を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 318 ($M+H$)⁺.

10

【0285】

ステップ9: 6-シアノ-5-{イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸

THF (4 mL)、水 (1 mL)、及びMeOH (1 mL) 中のメチル6-シアノ-5-{イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート (450 mg、1.4 mmol) の溶液に、LiOH (280 mg、7.0 mmol) を添加し、混合物を50℃で3時間攪拌した。混合物を約1/5体積に濃縮し、水により希釈し、EtOAc (2×10 mL) を用いて洗浄した。水層を1NのHCl水溶液でpH約3に酸性化し、DCM (2×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (430 mg、収率93.0%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 4H), 2.14-2.08 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 304 ($M+H$)⁺.

20

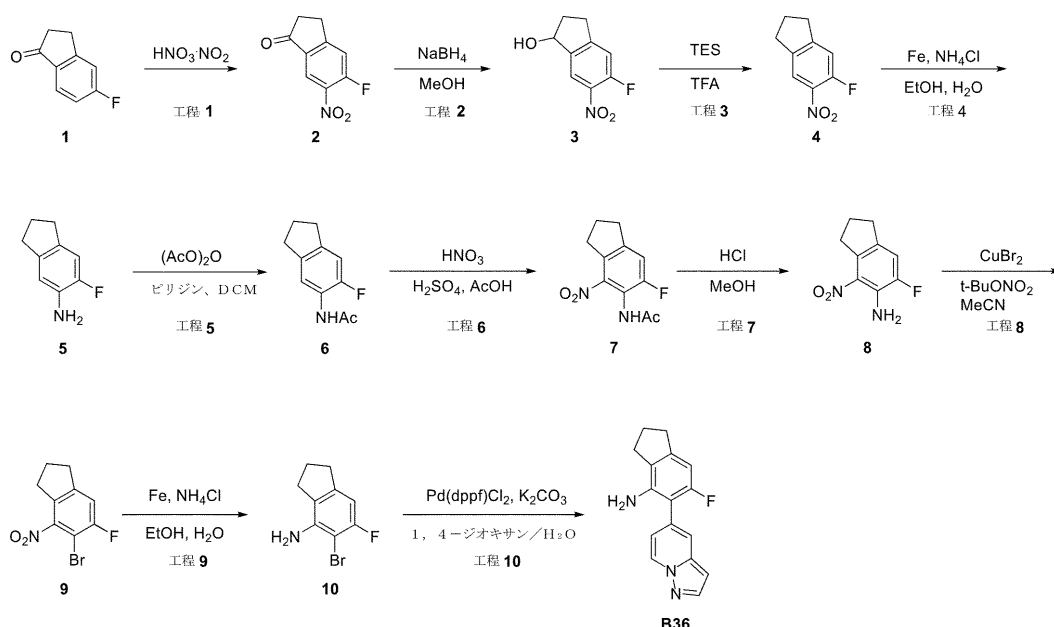
30

【0286】

中間体B36: 6-フルオロ-5-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

40

50



10

ステップ1：5-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン
発煙硝酸（150 mL）に、5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（15 g、99.9 mmol）を-10℃で分割して添加し、反応物を0℃で1時間
攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、濾過した。濾過ケーキを水を用いて洗浄し、真空下
で乾燥させて、表題化合物（13 g、収率66.7%）を黄色の固体として得た。¹H
NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.40（d, J=7.1 Hz, 1H）, 7.41（d, J=10.1 Hz, 1H）, 3.28-3.25（m, 2H）, 2.83-2.80（m, 2H）。

20

【0287】

ステップ2：5-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

MeOH（150 mL）中の5-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（13 g、66.6 mmol）の溶液に、NaBH₄（3.38 g、99.9 mmol）を0℃で分割して添加し、反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液により0℃でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0~30%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（12.5 g、収率95.1%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.08（d, J=7.0 Hz, 1H）, 7.14（d, J=10.7 Hz, 1H）, 5.30-5.27（m, 1H）, 3.17-3.10（m, 1H）, 2.94-2.86（m, 1H）, 2.63-2.55（m, 1H）, 2.10-2.01（m, 1H）。

30

40

【0288】

ステップ3：5-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

TFA（80 mL）中の5-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（12.5 g、63.4 mmol）の溶液に、TES（20.5 mL、126.8 mmol）を0℃で添加し、反応物を30℃で16時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc（3×30 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0~10%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（10 g、収率87.1%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.88（d, J=7.0 Hz, 1H

50

), 7.10 (d, $J=10.9\text{ Hz}$, 1H), 3.00–2.97 (m, 2H), 2.22–2.14 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H)。

【0289】

ステップ4: 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

EtOH (80 mL) 及び H_2O (80 mL) 中の 5-フルオロ-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (10 g、55.2 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (15.4 g、276 mmol)、続いて NH_4Cl (14.8 g、276 mmol) を添加し、混合物を 100°C で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (8 g、収率 95.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 152 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

【0290】

ステップ5: N-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトアミド

DCM (80 mL) 中の 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (8 g、52.9 mmol) の溶液に、ピリジン (12.8 mL、158.7 mmol)、続いて無水酢酸 (8.1 g、79.4 mmol) を 0°C で添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 1N の HCl 水溶液及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (9 g、収率 88.0%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.92 (d, $J=10.9\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.11–2.04 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【0291】

ステップ6: N-(6-フルオロ-4-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトアミド

内部温度を 20°C 未満に保ちながら、硝酸 (40 mL) を 0°C で硫酸 (40 mL) にゆっくりと添加した。混合物を 10 分間攪拌し、内部温度を 30°C 未満に保ちながら、AcOH (80 mL) 中の N-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトアミド (9.0 g、46.6 mmol) 及び硫酸 (40 mL) の攪拌混合物に滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで氷水に注いだ。混合物を濾過し、濾過ケーキを水を用いて洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物 (7.0 g、収率 63.1%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.20–2.12 (m, 5H)。LC/MS (ESI) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【0292】

ステップ7: 6-フルオロ-4-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

EtOH (70 mL) 中の N-(6-フルオロ-4-ニトロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アセトアミド (7 g、29.4 mmol) の溶液に、6N の HCl 水溶液 (20 mL) を 0°C で添加し、混合物を 100°C で 16 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を 2M NaOH 水溶液で pH 約 10 に塩基性化した。混合物を、DCM ($3 \times 20\text{ mL}$) を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (5.1 g、収率 88.5%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 197 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

50

【0293】

ステップ8：5-ブロモ-6-フルオロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

MeCN (30 mL) 中の CuBr₂ (4.27 g、19.12 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で t-BuONO (2.89 g、28.04 mmol) を添加し、混合物を 60℃ で 10 分間攪拌した。次いで、MeCN (20 mL) 中の 6-フルオロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (2.5 g、12.7 mmol) の溶液を滴下し、得られた混合物を 60℃ で更に 30 分間攪拌した。反応物を 1 M の HCl 水溶液によりクエンチし、EtOAc (2×20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~2% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (2.3 g、収率 69.4%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 2H)。

10

【0294】

ステップ9：5-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

EtOH (30 mL) 及び H₂O (30 mL) 中の 5-ブロモ-6-フルオロ-4-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (2.3 g、8.84 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (2.47 g、44.2 mmol)、続いて NH₄Cl (2.37 g、44.2 mmol) を添加し、混合物を 100℃ で 30 分間攪拌し、混合物を濾過した。濾液を、EtOAc を用いて 3 回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物 (2.0 g、収率 98.3%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 230 (M+H)⁺。

20

【0295】

ステップ10：6-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

1,4-ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (1.5 mL) 中の 5-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (500 mg、2.17 mmol) 及び 5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (690 mg、2.82 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で、K₂CO₃ (751 mg、5.43 mmol)、続いて Pd(dppf)Cl₂ (80 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、100℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (530 mg、収率 91.2%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.94 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 268 (M+H)⁺。

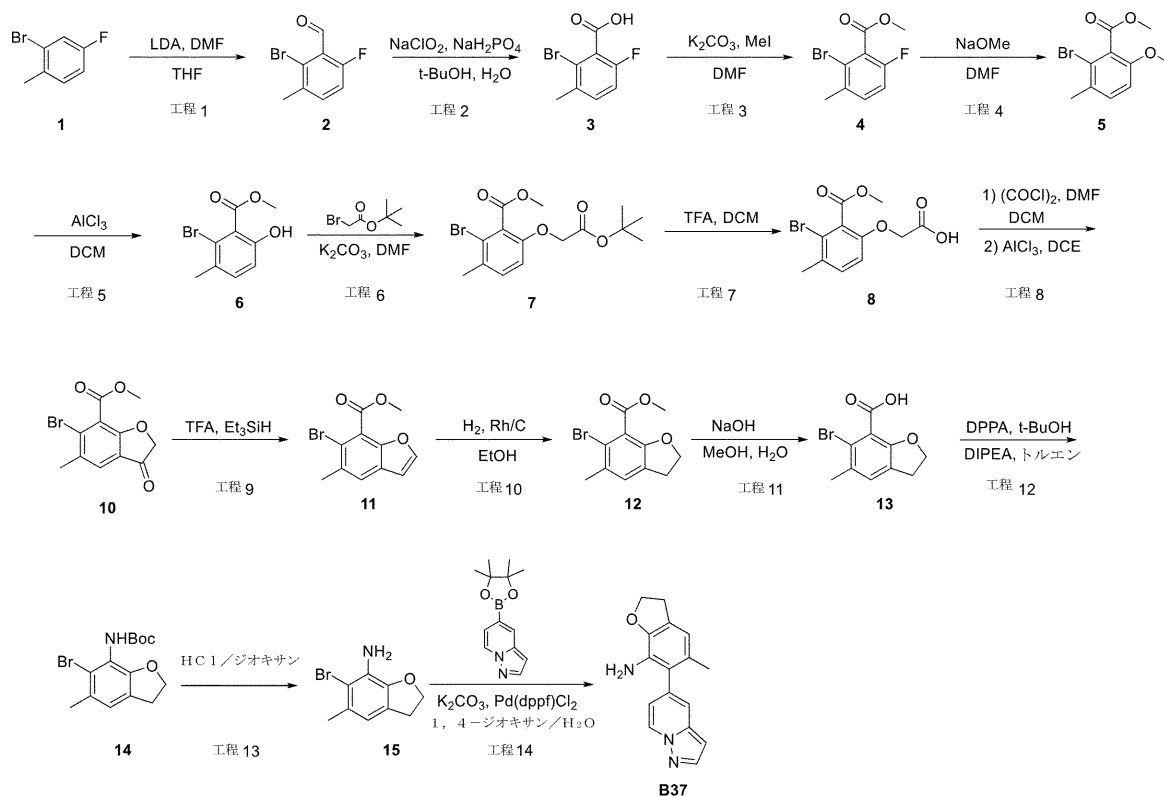
30

40

【0296】

中間体 B37：5-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン

50



10

20

30

40

50

ステップ1：2-ブromo-6-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

THF (200 mL) 中の2-ブromo-4-フルオロ-1-メチルベンゼン (13.2 mL、106 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で -70°C でLDA (63.5 mL、127 mmol、THF中の2 M) を滴下し、混合物を -70°C で30分間攪拌した。DMF (18.0 mL、233 mmol) を -70°C で混合物に滴下し、得られた混合物を -70°C で0.5時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液により 0°C でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~9%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (22 g、収率95.8%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.2$, 5.9 Hz, 1H), 7.05 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。【0297】

ステップ2：2-ブromo-6-フルオロ-3-メチル安息香酸

t-BuOH (440 mL) 中の2-ブromo-6-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (22 g、101 mmol) 及び2-メチル-2-ブテン (59.6 mL、710 mmol) の混合物に、 H_2O (260 mL) 中の NaClO_2 (18.3 g、203 mmol) 及び NaH_2PO_4 (25.8 mL、304 mmol) の混合物を 0°C で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を1 NのHCl水溶液でpH約3に酸性化し、DCM (3×50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中の0~10%のMeOH) によって精製し、表題化合物 (18.6 g、収率78.7%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47 (dd, $J=8.3$, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 231/233 (M-H) $^-$ 。【0298】

ステップ3：メチル2-ブromo-6-フルオロ-3-メチルベンゾエート

DMF (180 mL) 中の 2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチル安息香酸 (18 g、77.240 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (16.0 g、116 mmol) 及び MeI (5.77 mL、92.7 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~2% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (18.6 g、収率 97.5%) を黄色の油として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (dd, $J=8.3, 6.2$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

【0299】

ステップ 4: メチル 2-ブロモ-6-メトキシ-3-メチルベンゾエート

DMF (160 mL) 中のメチル 2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルベンゾエート (16.5 g、66.8 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で 0℃ で NaOMe (26.5 g、147 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×80 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~5% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (14.1 g、収率 81.5%) を黄色の油として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【0300】

ステップ 5: メチル 2-ブロモ-6-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエート

DCM (260 mL) 中のメチル 2-ブロモ-6-メトキシ-3-メチルベンゾエート (14 g、54.0 mmol) の溶液に、 $AlCl_3$ (14.4 g、108 mmol) を N_2 雰囲気下、0℃ で添加し、混合物を 45℃ で 20 分間攪拌した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、DCM (4×50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (13 g、収率 98.2%) を黄色の油として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 245/247 (M+H)⁺。

【0301】

ステップ 6: メチル 2-ブロモ-6-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ)-3-メチルベンゾエート

DMF (110 mL) 中のメチル 2-ブロモ-6-ヒドロキシ-3-メチルベンゾエート (11 g、44.9 mmol) の混合物に、tert-ブチル 2-ブロモアセテート (9.81 mL、67.3 mmol) 及び K_2CO_3 (12.4 g、89.8 mmol) を添加し、混合物を 65℃ で一晩攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (16 g、収率 99.2%) を黄色の油として得た。LC/MS (ESI) m/z : 359/361 (M+H)⁺。

【0302】

ステップ 7: 2-(3-ブロモ-2-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェノキシ)酢酸

DCM (200 mL) 中のメチル 2-ブロモ-6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ]-3-メチルベンゾエート (17 g、47.3 mmol) の溶液に、

10

20

30

40

50

TFA (100 mL) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、DCM と共に 2 回共蒸発させて、表題化合物 (14 g、収率 97.6%) を黄色の油として得、これを精製することなく次の反応で直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 301/303 (M-H)⁻.

【0303】

ステップ 8: メチル 6-ブロモ-5-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボキシレート

DCM (200 mL) 中の 2-[3-ブロモ-2-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェノキシ]酢酸 (16.9 g、55.7 mmol) の溶液に、DMF (4.30 mL、55.7 mmol) を添加し、続いて、N₂ 雰囲気下で 0℃ で塩化オキサリル (9.4 mL、111 mmol) を滴下し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を DCE (200 mL) 中に溶解させた。AlCl₃ (14.8 g、111 mmol) を N₂ 雰囲気下で 0℃ で添加し、得られた混合物を 50℃ で 3 時間撹拌した。混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ入れ、DCM (4×100 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (2.2 g、収率 13.8%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 285/287 (M+H)⁺.

10

20

【0304】

ステップ 9: メチル 6-ブロモ-5-メチル-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート

TFA (32 mL) 中のメチル 6-ブロモ-5-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート (3.2 g、11.2 mmol) の溶液に、Et₃SiH (18.1 mL、112 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を 70℃ で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~20% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (1.9 g、収率 62.9%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 269/271 (M+H)⁺.

30

【0305】

ステップ 10: メチル 6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート

EtOH (20 mL) 中のメチル 6-ブロモ-5-メチル-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート (1.9 g、7.06 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で室温で Rh/C (0.19 g、5 重量%) を添加し、混合物を、H₂ バルーン下で 30℃ で 3 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (1.7 g、収率 88.8%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 1H), 4.63 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 271/273 (M+H)⁺.

40

【0306】

ステップ 11: 6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸

MeOH (20 mL) 及び水 (7 mL) 中のメチル 6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート (1.7 g、6.27 mmol) の溶液に、NaOH (0.75 g、18.81 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を 80℃ で 12 時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を水 (20 mL) 中に溶解さ

50

せた。混合物を1NのHCl水溶液でpH約3に酸性化し、EtOAc (3×20mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (1.3g、収率80.6%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (s, 1H), 4.57 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.14 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.27 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 255/257 (M-H)⁻.

【0307】

ステップ12: tert-ブチルN-(6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバメート

t-BuOH (10mL) 及びトルエン (10mL) 中の6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸 (1.3g、5.06mmol) の溶液に、DPPA (1.20mL、5.56mmol) 及びDIPEA (1.09mL、6.57mmol) を、N₂雰囲気下で添加し、混合物を100℃で3時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~20%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (1g、収率60.3%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.53 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.15 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS (ESI) m/z: 328/330 (M+H)⁺.

【0308】

ステップ13: 6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン

EtOAc (4mL) 中のtert-ブチルN-(6-ブロモ-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバメート (1.1g、3.35mmol) の溶液に、HCl/1,4-ジオキサン (4mL、4M) を0℃で添加し、反応物を30℃で3時間撹拌した。混合物を乾燥するまで減圧下で濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液で中和した。混合物を、DCM (3×10mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (660mg、収率86.4%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.51 (s, 1H), 4.51 (t, J=8.8Hz, 3H), 3.08 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.21 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 228/230 (M+H)⁺.

【0309】

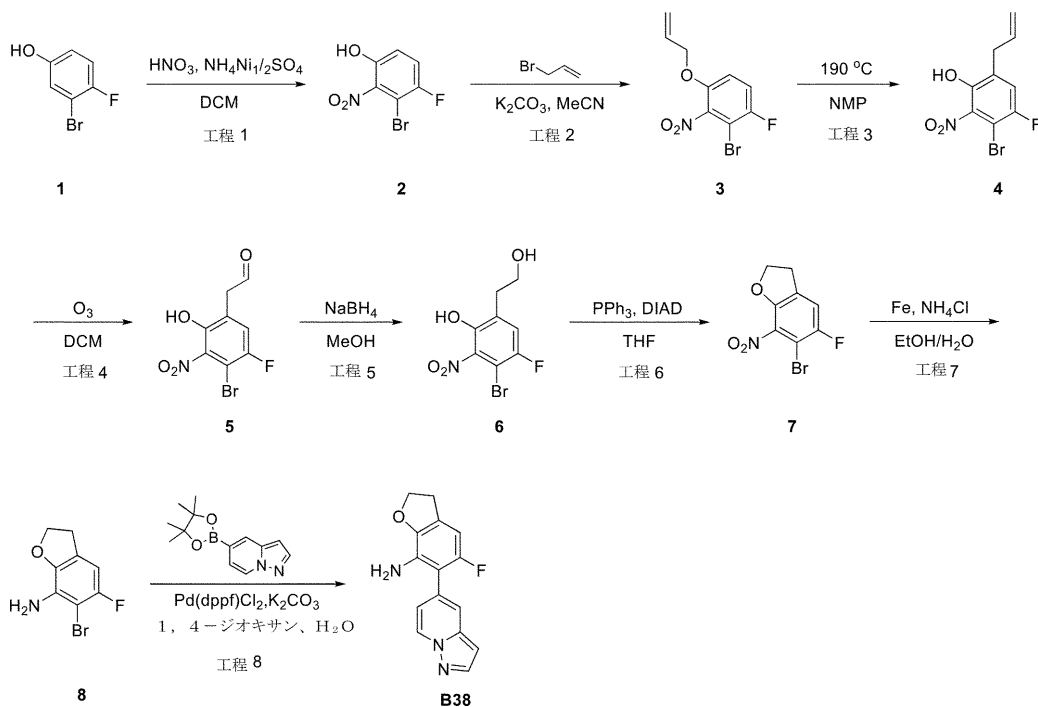
ステップ14: 5-メチル-6-{ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン

1,4-ジオキサン (8mL) 及びH₂O (2mL) 中の6-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-アミン (500mg、2.16mmol)、5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (107mg、0.44mmol) 及びK₂CO₃ (182mg、1.32mmol) の混合物に、N₂雰囲気下でPd(dppf)Cl₂ (32.1mg、0.04mmol) を添加し、混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、N₂雰囲気下で100℃で1時間撹拌した。混合物を、EtOAcにより希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~50%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (126mg、収率22.3%) を灰色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.61 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.23 (t, J=8.7Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).

) . LC/MS (ESI) m/z : 266 (M+H)⁺.

【0310】

中間体 B38 : 5-フルオロ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン



10

20

ステップ1 : 3-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェノール

DCM (100 mL) 中の3-ブromo-4-フルオロフェノール (16 g、84 mmol) 及び硫酸ニッケル (II) アンモニウム (12 g、42 mmol) の懸濁液に、内部温度を氷浴で25℃未満に維持しながら、10分かけて濃縮HNO₃ (5.74 mL、89 mmol) を添加した。得られた混合物を20分間攪拌し、氷水に注いだ。層を分離し、水層をDCM (3×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~30%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (7 g、収率35.3%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 7.30 (dd, J=9.2, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.3, 4.6 Hz, 1H)。

30

【0311】

ステップ2 : 2-ブromo-1-フルオロ-3-ニトロ-4-(プロパー-2-エン-1-イルオキシ)ベンゼン

アセトニトリル (110 mL) 中の3-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロフェノール (20 g、84.8 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (35.1 g、254 mmol) 及び3-ブromoプロパー-1-エン (14.75 mL、169.5 mmol) を室温で添加し、混合物を90℃で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~5%のEtOAc) によって精製し、表題化合物 (23 g、収率98.3%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 5.60-5.91 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 5.37-5.26 (d, J=4.8 Hz, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 276/278 (M+H)⁺。

40

【0312】

ステップ3 : 3-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロ-6-(プロパー-2-エン-1-

50

イル) フェノール

NMP (65 mL) 中の 2-ブロモ-1-フルオロ-3-ニトロ-4-(プロパー 2-エン-1-イルオキシ) ベンゼン (13.8 g、50.0 mmol) の溶液を、190℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、氷水 (100 mL) に注いだ。混合物を EtOAc (3×60 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (4.9 g、収率 35.5%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 3.44 (d, J=6.6 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 276/278 (M+H)⁺.

10

【0313】

ステップ 4: 2-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) アセトアルデヒド

DCM (10 mL) 中の 3-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロ-6-(プロパー 2-エン-1-イル) フェノール (4.9 g、17.8 mmol) の溶液に、O₃ を -55℃で20分間バブリングし、続いて、Me₂S (1 mL、13.52 mmol) を添加し、混合物を 25℃で20分間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~5% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (4.5 g、収率 91.2%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J=1.3 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 278/280 (M+H)⁺.

20

【0314】

ステップ 5: 3-ブロモ-4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノール

MeOH (5 mL) 中の 2-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) アセトアルデヒド (4.5 g、16.2 mmol) の溶液に、NaBH₄ (733 mg、19.4 mmol) を 0℃で分割して添加し、混合物を 25℃で30分間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) によりクエンチし、1N の HCl 水溶液で pH 約 5 に酸性化し、EtOAc (3×20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (4.3 g、収率 94.9%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.94 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.2 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 280/282 (M+H)⁺.

30

【0315】

ステップ 6: 6-ブロモ-5-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

THF (3 mL) 中の 3-ブロモ-4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノール (4.3 g、15.4 mmol) 及び PPh₃ (8.05 g、30.7 mmol) の混合物に、DIAD (4.57 mL、23.03 mmol) を N₂ 雰囲気下 0℃で滴下し、混合物を 25℃で3時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~10% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (3.9 g、収率 96.9%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.29 (t, J=8.7 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 262/264 (M+H)⁺.

40

【0316】

ステップ 7: 6-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン

50

EtOH (10 mL) 及び H₂O (3 mL) 中の 6-ブロモ-5-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (1 g、3.82 mmol) の溶液に、Fe 粉末 (0.85 g、15.3 mmol)、続いて NH₄Cl (1.63 g、30.53 mmol) を、N₂ 雰囲気下で室温で添加し、反応物を 50 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮し、表題化合物 (850 mg、収率 95.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 232/234 (M+H)⁺.

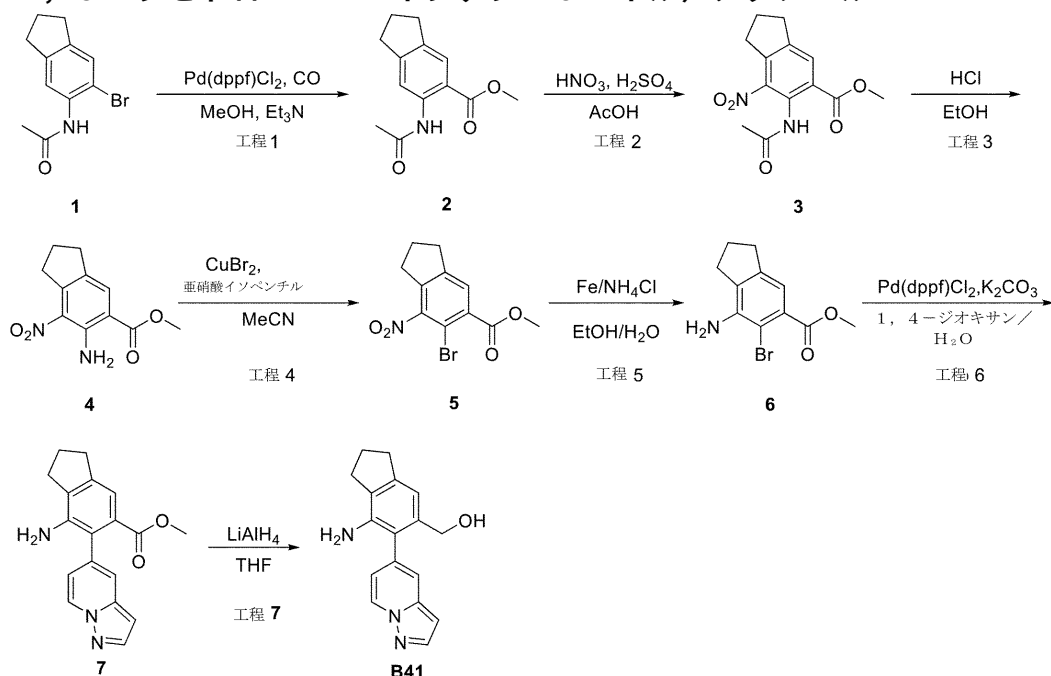
【0317】

ステップ 8: 5-フルオロ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン

1,4-ジオキサン (6 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 6-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (250 mg、1.08 mmol) 及び 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (263 mg、1.08 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で K₂CO₃ (372.3 mg、2.69 mmol)、続いて Pd(dppf)Cl₂ (78.8 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、N₂ 雰囲気下で 100 °C で 1 時間攪拌した。混合物を水により希釈し、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0~30% の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (140 mg、収率 48.3%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 270 (M+H)⁺.

【0318】

中間体 B41: (7-アミノ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノール



ステップ 1: メチル 6-アセトアミド-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

MeOH (80 mL) 及び TEA (20 mL) 中の N-(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (7 g、27.5 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下、室温で Pd(dppf)Cl₂ (2.02 g、2.75 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、CO 雰囲気下で 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフ

イー（シリカゲル、PE中の0～50%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（3.6 g、収率56.0%）を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 234 (M+H)⁺.

【0319】

ステップ2：メチル6-アセトアミド-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

HNO₃（10 mL、42重量%）を、内部温度を20℃未満に保ちながら、0℃でH₂SO₄（8 mL）にゆっくりと添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。次いで、AcOH（10 mL）及びH₂SO₄（5 mL）中のメチル6-アセトアミド-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（1.9 g、8.15 mmol）の混合物を0℃で添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を、2 MのNaOH水溶液によりpH約8に塩基性化し、EtOAc（3×20 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～40%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（1.5 g、収率66.2%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 10.19（s, 1H）, 8.01（s, 1H）, 3.95（s, 3H）, 3.20（t, J=7.5 Hz, 2H）, 3.02-2.98（m, 2H）, 2.21（s, 3H）, 2.18-2.13（m, 2H）。LC/MS (ESI) m/z: 279 (M+H)⁺.

10

20

【0320】

ステップ3：メチル6-アミノ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

EtOH（20 mL）中のメチル6-アセトアミド-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（1.5 g、5.39 mmol）の溶液に、HCl水溶液（10 mL、6 M）を室温で添加し、混合物を100℃で8時間攪拌した。混合物を乾燥するまで減圧下で濃縮し、残留物を2 MのNaOH水溶液を滴下することによって塩基性化した。水層をDCM（2×20 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（PE中の0～20%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（0.92 g、収率72.3%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.18（s, 2H）, 8.03（s, 1H）, 3.89（s, 3H）, 3.35（t, J=7.5 Hz, 2H）, 2.86（t, J=7.5 Hz, 2H）, 2.12-2.04（m, 2H）。LC/MS (ESI) m/z: 237 (M+H)⁺.

30

【0321】

ステップ4：メチル6-ブロモ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

MeCN（8 mL）中のメチル6-アミノ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（0.9 g、3.81 mmol）の溶液に、3-メチルブチル亜硝酸塩（0.56 mL、4.19 mmol）を添加し、混合物を55℃で10分間攪拌した。次いで、CuBr₂（0.94 g、4.19 mmol）を添加し、得られた混合物を70℃で20分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、1 NのHCl水溶液（20 mL）を添加した。混合物を、EtOAc（3×20 mL）を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（PE中の0～30%のEtOAc）によって精製し、表題化合物（0.7 g、収率61.2%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.71（s, 1H）, 3.95（s, 3H）, 3.04-2.98（m, 4H）, 2.25-2.17（m, 2H）。

40

【0322】

50

ステップ5：メチル6-ブロモ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

EtOH (10 mL) 及び H₂O (5 mL) 中のメチル6-ブロモ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート (700 mg、2.33 mmol) の溶液に、Fe (521 mg、9.33 mmol) 及び NH₄Cl (998 mg、18.7 mmol) を室温で添加し、混合物を 90 °C で 20 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を EtOAc (2 × 10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 10 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (500 mg、収率 79.4 %) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 270 / 272 (M+H)⁺.

10

【0323】

ステップ6：メチル7-アミノ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (4 mL) 及び H₂O (1 mL) 中のメチル6-ブロモ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート (100 mg、0.37 mmol) 及び 5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (108 mg、0.44 mmol) の混合物に、N₂ 雰囲気下で K₂CO₃ (128 mg、0.93 mmol)、続いて Pd(dppf)Cl₂ (27 mg、0.04 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 回脱気し、100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、EtOAc により希釈し、水及びブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 40 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (60 mg、収率 52.7 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z) : 308 (M+H)⁺.

20

【0324】

ステップ7：(7-アミノ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノール

THF (3 mL) 中のメチル7-アミノ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート (60 mg、0.20 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で 0 °C で LiAlH₄ (14.8 mg、0.39 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を、0 °C で硫酸ナトリウム十水和物によりクエンチし、濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE 中の 0 ~ 70 % の EtOAc) によって精製し、表題化合物 (30 mg、収率 55.0 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 280 (M+H)⁺.

40

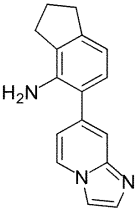
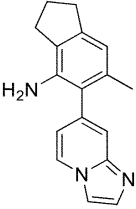
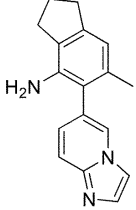
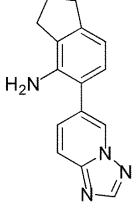
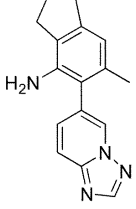
【0325】

以下の表1の中間体は、本明細書に記載される中間体を調製するために使用された方法に類似する方法を使用することによって調製された。

【0326】

50

【表 1】

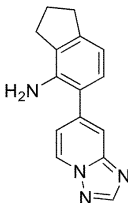
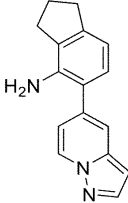
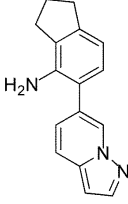
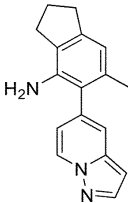
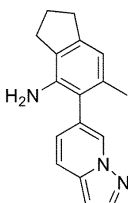
中間体	分析データ	方法
 中間体 B1	^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.16(d,J=6.9 Hz,1H),7.71(s,1H),7.65(s,1H),7.59(s,1H),7.02(d,J=7.6 Hz,1H),6.95(d,J=6.6 Hz,1H),6.77(d,J=7.6 Hz,1H),2.96(t,J=7.5 Hz,2H),2.77(t,J=7.3 Hz,2H),2.23-2.11(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) $^+$.	中間体 B2
 中間体 B1-1	LC/MS(ESI)m/z:264(M+H) $^+$.	中間体 B6
 中間体 B3	^1H NMR(400 MHz,DMSO- d_6) δ 8.32(s,1H),7.92(s,1H),7.58(s,2H),6.96(d,J=9.1 Hz,1H),6.46(s,1H),4.32(s,2H),2.79(t,J=7.4 Hz,2H),2.65(t,J=7.2 Hz,2H),2.00(d,J=7.2 Hz,2H),1.92(s,3H).LC/MS(ESI)m/z:264(M+H) $^+$.	中間体 B6
 中間体 B4	^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.67(s,1H),8.37(s,1H),7.81(d,J=9.0 Hz,1H),7.67(d,J=9.2 Hz,1H),6.99(d,J=7.5 Hz,1H),6.79(d,J=7.5 Hz,1H),2.98(t,J=7.5 Hz,2H),2.78(t,J=7.3 Hz,2H),2.26-2.12(m,2H).LC/MS(ESI)m/z:251(M+H) $^+$.	中間体 B2
 中間体 B4-1	^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.51(s,1H),8.39(s,1H),7.87(d,J=9.1 Hz,1H),7.44(dd,J=9.0,1.4 Hz,1H),6.69(s,1H),2.94(t,J=7.5 Hz,2H),2.74(t,J=7.2 Hz,2H),2.19-2.11(m,2H),2.03(s,3H).LC/MS(ESI)m/z:265(M+H) $^+$.	中間体 B6

10

20

30

40

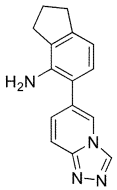
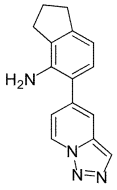
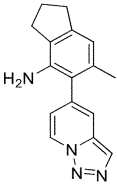
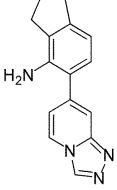
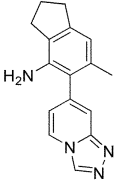
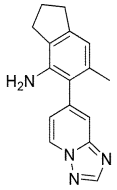
 中間体 B5	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.62(d,J=7.0 Hz,1H),8.36(s,1H),7.86(s,1H),7.21(d,J=6.9 Hz,1H),7.03(d,J=7.6 Hz,1H),6.80(d,J=7.6 Hz,1H),2.98(t,J=7.5 Hz,2H),2.78(t,J=7.3 Hz,2H),2.25-2.09(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):251(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B7	¹ H NMR(400 MHz,DMSO-d ₆)δ 8.67(d,J=7.2 Hz,1H),7.99(d,J=1.9 Hz,1H),7.62(s,1H),6.92-6.84(m,2H),6.60-6.58(m,2H),4.66(s,2H),2.83(t,J=7.4 Hz,2H),2.71(t,J=7.3 Hz,2H),2.07-1.99(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B7-1	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.55(s,1H),7.97(d,J=1.6 Hz,1H),7.59(d,J=9.0 Hz,1H),7.23(s,1H),7.01(d,J=7.6 Hz,1H),6.78(d,J=7.5 Hz,1H),6.55(s,1H),2.97(t,J=7.5 Hz,2H),2.78(t,J=7.3 Hz,2H),2.22-2.12(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B7-2	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.55(d,J=7.1 Hz,1H),7.99(d,J=2.2 Hz,1H),7.44(s,1H),6.74-6.62(m,2H),6.53(d,J=1.9 Hz,1H),2.94(t,J=7.5 Hz,2H),2.74(t,J=7.3 Hz,2H),2.18-2.11(m,2H),2.06(s,3H).LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	中間体 B6
 中間体 B7-3	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	

10

20

30

40

 中間体 B8	LC/MS(ESI)(m/z):251(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B9	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.77(d,J=7.2 Hz,1H),8.05(s,1H),7.79(s,1H),7.15(d,J=7.2 Hz,1H),7.02(d,J=7.6 Hz,1H),6.80(d,J=7.6 Hz,1H),2.98(t,J=7.5 Hz,2H),2.79(t,J=7.3 Hz,2H),2.28-2.11(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):251(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B9-1	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.83(d,J=7.2 Hz,1H),8.08(s,1H),7.63(s,1H),6.90(d,J=7.1 Hz,1H),6.69(s,1H),2.94(t,J=7.5 Hz,2H),2.76-2.72(m,2H),2.16(t,J=7.4 Hz,2H),2.04(s,3H).LC/MS(ESI)m/z:267(M+H) ⁺ .	中間体 B6
 中間体 B10	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.17(s,1H),8.01(d,J=7.0 Hz,1H),7.45(s,1H),7.34(s,1H),6.66(s,1H),6.47(d,J=7.0 Hz,1H),2.93(t,J=7.5 Hz,2H),2.73(t,J=7.2 Hz,2H),2.19-2.10(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):251(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B10-1	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.87(s,1H),8.21(d,J=7.0 Hz,1H),7.71(s,1H),6.80(d,J=6.9 Hz,1H),6.68(s,1H),2.94(t,J=7.5 Hz,2H),2.74(t,J=7.2 Hz,2H),2.19-2.11(m,2H),2.06(s,3H).LC/MS(ESI)(m/z):265(M+H) ⁺ .	中間体 B6
 中間体 B11	¹ H NMR(400 MHz,DMSO-d ₆)δ 8.95(d,J=6.9 Hz,1H),8.49(s,1H),7.55(s,1H),6.93(d,J=6.9 Hz,1H),6.47(s,1H),4.34(s,2H),2.79(t,J=7.4 Hz,2H),2.65(t,J=7.2 Hz,2H),2.02-1.96(m,2H),1.91(s,3H).LC/MS(ESI)m/z:265(M+H) ⁺ .	中間体 B6

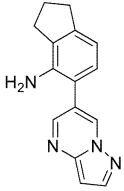
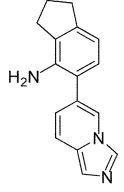
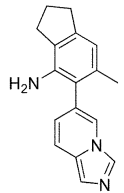
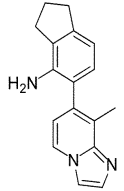
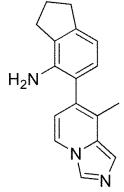
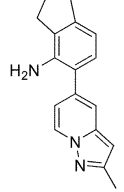
10

20

30

40

50

 中間体 B12	LC/MS(ESI)(m/z):251(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B15	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.14(s,1H),7.97(s,1H),7.50(d,J=9.4 Hz,1H),7.46(s,1H),6.99(d,J=7.6 Hz,1H),6.85(d,J=9.3 Hz,1H),6.76(d,J=7.5 Hz,1H),2.97(t,J=7.4 Hz,2H),2.77(t,J=7.3 Hz,2H),2.23- 2.12(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B15-1	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	中間体 B6
 中間体 B17	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B18	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B19	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	中間体 B2

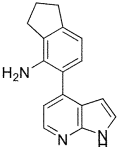
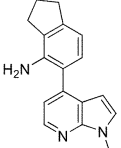
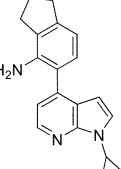
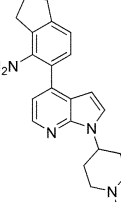
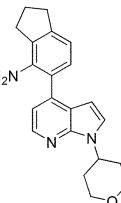
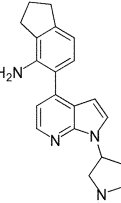
10

20

30

40

50

 中間体 B21	LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B22	¹ H NMR(400 MHz,DMSO-d ₆)δ 8.29(d,J=4.8 Hz,1H),7.50(d,J=3.3 Hz,1H),7.05(d,J=4.8 Hz,1H),6.95(d,J=7.6 Hz,1H),6.62(d,J=7.5 Hz,1H),6.26(d,J=3.3 Hz,1H),3.84(s,3H),2.86(t,J=7.4 Hz,2H),2.73(t,J=7.3 Hz,2H),2.12- 1.95(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺	中間体 B2
 中間体 B23	LC/MS(ESI)(m/z):290(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B24	LC/MS(ESI)(m/z):295(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B25	LC/MS(ESI)(m/z):334(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B26	LC/MS(ESI)(m/z):333(M+H) ⁺ .	中間体 B2

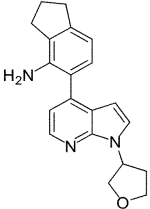
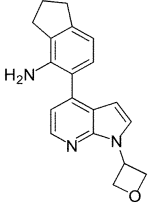
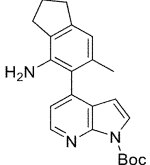
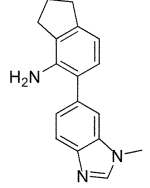
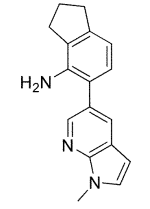
10

20

30

40

50

 中間体 B27	¹ H NMR(400 MHz,DMSO)δ 8.30(d,J=4.7 Hz,1H),7.57(d,J=3.4 Hz,1H),7.09(d,J=4.7 Hz,1H),6.97(d,J=7.5 Hz,1H),6.66(d,J=7.6 Hz,1H),6.32(d,J=3.3 Hz,1H),5.57(d,J=2.3 Hz,1H),4.11(dd,J=14.9,7.9 Hz,1H),4.02(dd,J=9.1,6.1 Hz,1H),3.92-3.84(m,2H),2.87(t,J=7.4 Hz,2H),2.75(t,J=7.2 Hz,2H),2.27-2.12(m,1H),2.13-1.96(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):320(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B27-1	LC/MS(ESI)(m/z):306(M+H)⁺.	中間体 B2
 中間体 B27-2	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.59(d,J=3.8 Hz,1H),7.62(d,J=3.9 Hz,1H),7.12(d,J=3.5 Hz,1H),6.68(s,1H),6.28(d,J=3.9 Hz,1H),2.95(t,J=7.5 Hz,2H),2.74(t,J=7.3 Hz,2H),2.19-2.12(m,2H),1.93(s,3H),1.24(s,9H).LC/MS(ESI)(m/z):364(M+H) ⁺ .	中間体 B6
 中間体 B28	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H)⁺.	中間体 B2
 中間体 B29	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H)⁺.	中間体 B2

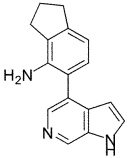
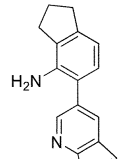
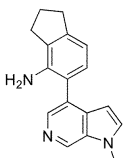
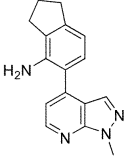
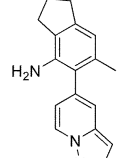
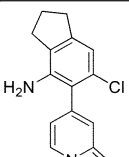
10

20

30

40

50

 中間体 B30	LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) ⁺ .	中間体 B6
 中間体 B31	LC/MS(ESI)(m/z):250(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B32	LC/MS(ESI)(m/z):264(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B33	LC/MS(ESI)(m/z):265(M+H) ⁺ .	中間体 B2
 中間体 B34	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.44(d,J=7.1 Hz,1H),7.30(s,1H),6.66(s,1H),6.56(d,J=7.0 Hz,1H),6.29(s,1H),2.93(t,J=7.4 Hz,2H),2.73(t,J=7.3 Hz,2H),2.51(s,3H),2.15(d,J=7.4 Hz,2H),2.05(s,3H).LC/MS(ESI)m/z:278(M+H) ⁺	中間体 B6
 中間体 B35	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.56(d,J=7.1 Hz,1H),7.99(d,J=2.1 Hz,1H),7.50(s,1H),6.84(s,1H),6.69(dd,J=7.1,1.6 Hz,1H),6.56(d,J=1.6 Hz,1H),3.60(s,2H),2.94(t,J=7.5 Hz,2H),2.72(t,J=7.3 Hz,2H),2.21-2.11(m,2H).LC/MS(ESI)m/z:284(M+H) ⁺ .	中間体 B16

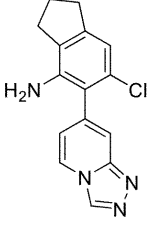
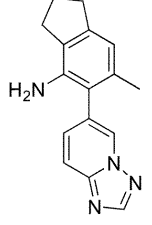
10

20

30

40

50

 中間体 B39	¹ H NMR(400 MHz,DMSO-d ₆)δ 9.28(d,J=1.8 Hz,1H),8.61(dd,J=6.9,1.4 Hz,1H),7.54(s,1H),6.79-6.70(m,1H),6.66(d,J=1.1 Hz,1H),4.84(s,2H),2.83(t,J=6.6 Hz,2H),2.67(t,J=7.0 Hz,2H),2.06-1.98(m,2H).LC/MS(ESI)(m/z):285(M+H) ⁺ .	中間体 B16
 中間体 B40	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃)δ 8.51(s,1H),8.39(s,1H),7.87(d,J=9.1 Hz,1H),7.44(dd,J=9.0,1.4 Hz,1H),6.69(s,1H),2.94(t,J=7.5 Hz,2H),2.74(t,J=7.2 Hz,2H),2.19-2.11(m,2H),2.03(s,3H).LC/MS(ESI)m/z:265(M+H) ⁺ .	中間体 B6

10

20

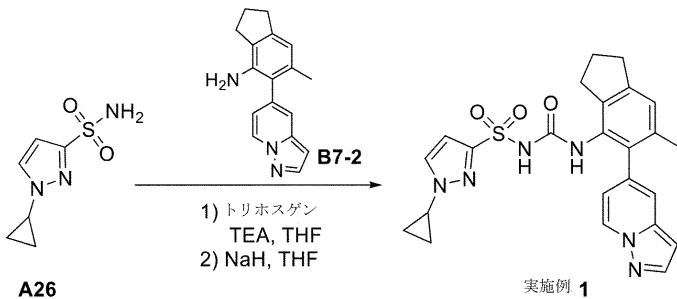
30

40

50

【0327】

実施例 1：1-シクロプロピル-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

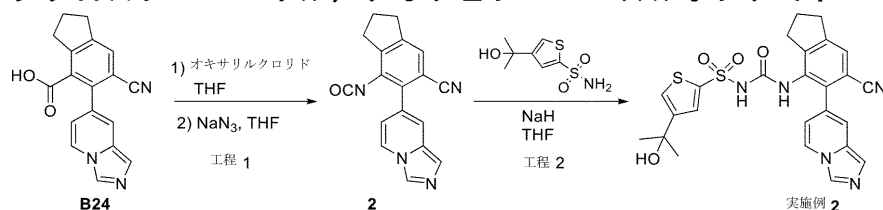


THF (4 mL) 中の 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (60 mg、0.23 mmol) 及び Et₃N (0.06 mL、0.46 mmol) の混合物に、トリホスゲン (36 mg、0.11 mmol) を N₂ 雰囲気下 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を、THF (5 mL) 中の 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (43 mg、0.23 mmol) 及び NaH (23 mg、0.57 mmol、鉱油中の 60% の分散液) の混合物に 0℃ で添加した。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、氷水に注いだ。混合物を EtOAc を用いて 2 回洗浄し、水溶液層を 1 N の HCl 水溶液により約 pH 5 に酸性化した。混合物を、EtOAc (3×10 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (18.0 mg、収率 16.6%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.02–1.98 (m, 2H), 1.26–1.22 (m, 2H), 0.88–0.83 (m, 1H), 0.54–0.48 (m, 2H), 0.38–

0.31 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 477 (M+H)⁺.

【0328】

実施例2：N-((6-シアノ-5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド



10

ステップ1：6-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-7-イソシアナト-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリル

THF (5 mL) 中の6-シアノ-5-{イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸 (100 mg、0.30 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (42 mg、0.30 mmol)、続いてDMF (0.05 mL) を0℃で添加し、混合物を室温で1.5時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物をTHF (5 mL) で溶解し、NaN₃ (50 mg、1.5 mmol) を0℃で添加した。得られた混合物を、70℃で1時間撹拌し、精査することなく、次の反応に直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 301 (M+H)⁺.

20

【0329】

ステップ2：N-((6-シアノ-5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド

THF (3 mL) 中の5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-3-スルホンアミド (60 mg、0.27 mmol) の溶液に、0℃でNaH (19 mg、0.71 mmol、鉱油中の60%の分散液) を添加し、混合物を0℃で30分間撹拌した。次いで、THF (5 mL) 中の6-{イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-7-イソシアナト-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボニトリル (80 mg、0.27 mmol) を添加し、混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、1NのHCl水溶液でpH約5に中和した。混合物を、DCM (2×10 mL) を用いて抽出し、合わせた有機層を、水及びブラインを用いて洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取HPLC (C₁₈、0.1%の重炭酸アンモニウムを含むH₂O中の10~80%アセトニトリル) によって精製し、表題化合物 (16 mg、収率11.5%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.95 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 522 (M+H)⁺.

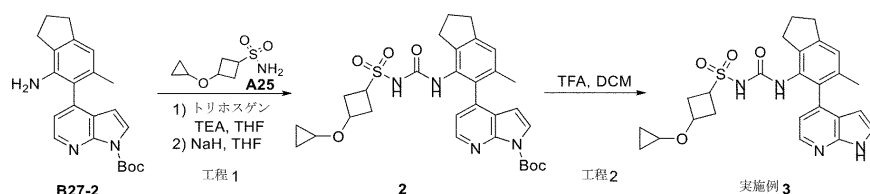
30

40

【0330】

実施例3：3-シクロプロポキシ-N-((6-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-スルホンアミド

50



ステップ1：tert-ブチル4-（4-（3-（（3-シクロプロポキシシクロブチル）スルホニル）ウレイド）-6-メチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-カルボキシレート

3-シクロプロポキシシクロブタン-1-スルホンアミド（中間体A25）及びtert-ブチル4-（4-アミノ-6-メチル-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-カルボキシレート（中間体B27-2）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。LC/MS（ESI）m/z：581（M+H）⁺。

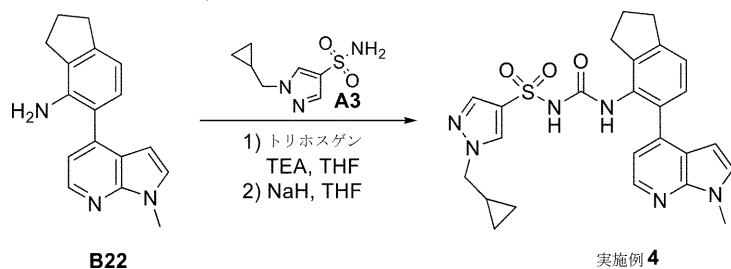
【0331】

ステップ2：3-シクロプロポキシ-N-（（6-メチル-5-（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-4-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）シクロブタン-1-スルホンアミド（実施例53）

DCM（9mL）中のtert-ブチル4-〔4-（{〔（3-シクロプロポキシシクロブチル）スルホニル〕カルバモイル}アミノ）-6-メチル-2，3-ジヒドロ-1-ヒンデン-5-イル〕-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-カルボキシレート（63mg、0.11mmol）の溶液に、TFA（2.20mL、30.3mmol）を0℃で添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液中で中和し、EtOAc（3×5mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、分取HPLCによって精製し、表題化合物（3mg、収率4.03%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 11.73（d，J=8.4Hz，1H），8.27（dd，J=6.5，4.9Hz，1H），7.54-7.42（m，1H），7.24（s，1H），7.14（s，1H），6.80（t，J=5.1Hz，1H），5.96（s，1H），4.14-3.93（m，1H），3.70-3.39（m，1H），3.25-3.19（m，1H），2.97-2.88（m，2H），2.84-2.66（m，2H），2.42-2.21（m，3H），2.08-1.92（m，3H），1.92（s，3H），0.50-0.42（m，4H）。LC/MS（ESI）m/z：481（M+H）⁺。

【0332】

実施例4：1-（シクロプロピルメチル）-N-（（5-（1-メチル-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-4-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド

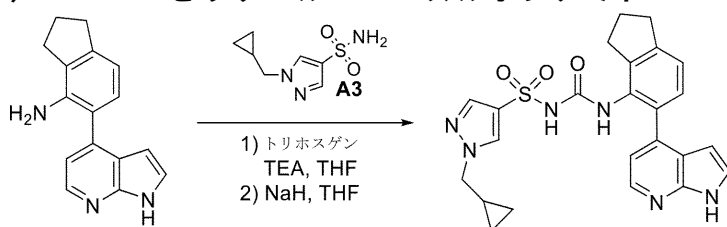


1-（シクロプロピルメチル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（中間体A3）及び5-（1-メチル-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-4-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B22）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色

の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=3.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.02–1.94 (m, 2H), 1.29–1.17 (m, 1H), 0.52 (dt, $J=8.0, 2.9$ Hz, 2H), 0.40–0.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 491 ($M+H$) $^+$.

【0333】

実施例5：N-((5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



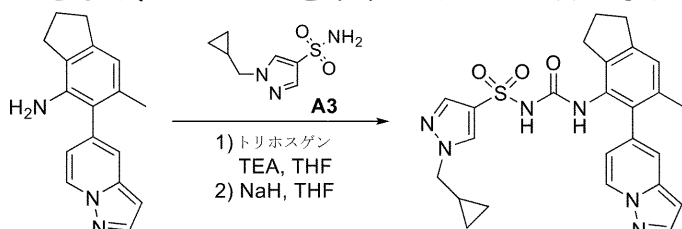
B27

実施例5

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体A3) 及び5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体B27) から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24–7.23 (m, 1H), 7.21–7.15 (m, 2H), 6.83 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.10–6.09 (m, 1H), 4.04 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.29–1.21 (m, 1H), 0.56–0.51 (m, 2H), 0.41–0.37 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 477 ($M+H$) $^+$.

【0334】

実施例6：1-(シクロプロピルメチル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



B7-2

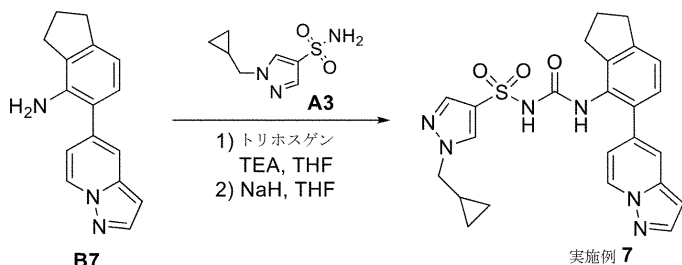
実施例6

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体A3) 及び6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体B7-2) から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)

, 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.52 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.72–2.61 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.30–1.17 (m, 1H), 0.55–0.51 (m, 2H), 0.39–0.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

【0335】

実施例 7: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



10

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A3) 及び 5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

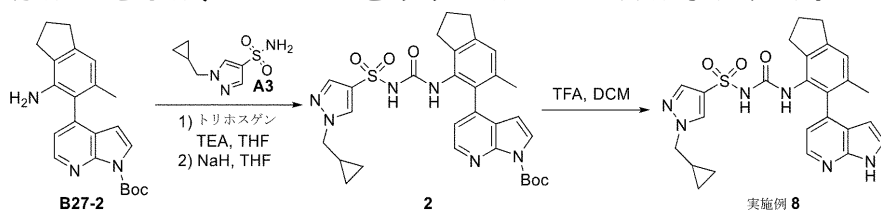
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (dd, J=17.9, 7.7 Hz, 2H), 6.65 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.30–1.19 (m, 1H), 0.55–0.49 (m, 2H), 0.40–0.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺.

30

【0336】

実施例 8: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((6-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



40

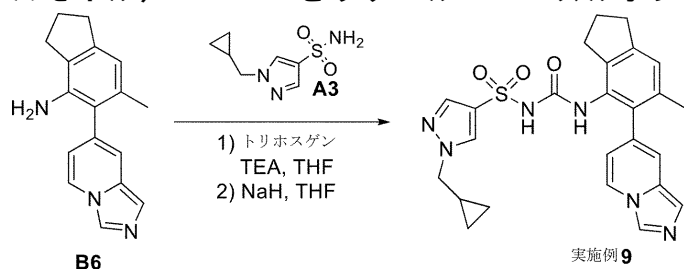
1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A3) 及び 6-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B27-2) から実施例 3 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.63 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.98 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.87–2.82 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.90 (d, J=8.1

50

H z, 2 H), 1.84 (s, 3 H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 0.51–0.46 (m, 2 H), 0.34 (q, J = 4.7 Hz, 2 H). LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

【0337】

実施例 9：1-(シクロプロピルメチル)-N-((5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



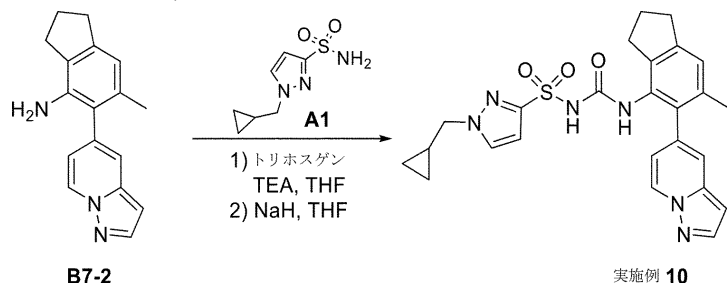
10

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A 3) 及び 5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 6) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.22 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.33–2.34 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 1.93 (d, J = 18.2 Hz, 2 H), 1.23–1.24 (m, 2 H), 0.52 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 0.35–0.37 (m, 2 H). LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

20

【0338】

実施例 10：1-(シクロプロピルメチル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 1) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.55–6.47 (m, 2 H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.60 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.98–1.91 (m, 2 H), 1.24–1.25 (m, 1 H)

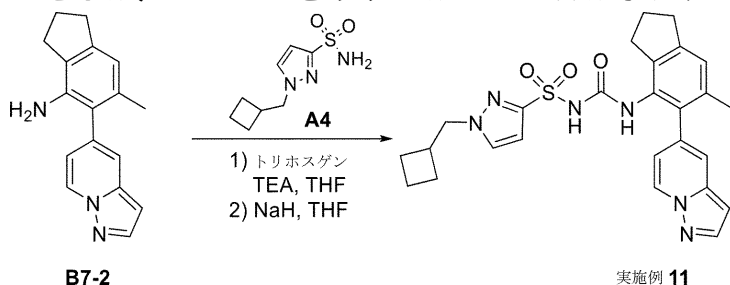
40

50

, 0.56 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.40 (d, J = 4.2 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 491 (M+H)⁺.

【0339】

実施例 11 : 1-(シクロブチルメチル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



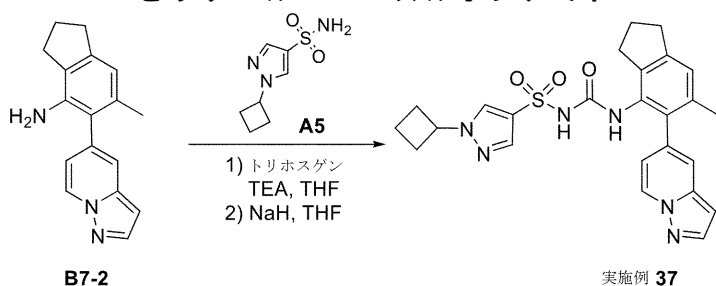
10

1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 4) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53-6.45 (m, 2H), 4.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 5H), 1.24-1.25 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z) : 505 (M+H)⁺.

20

【0340】

実施例 12 : 1-シクロブチル-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



30

1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A 5) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 14.4, 8

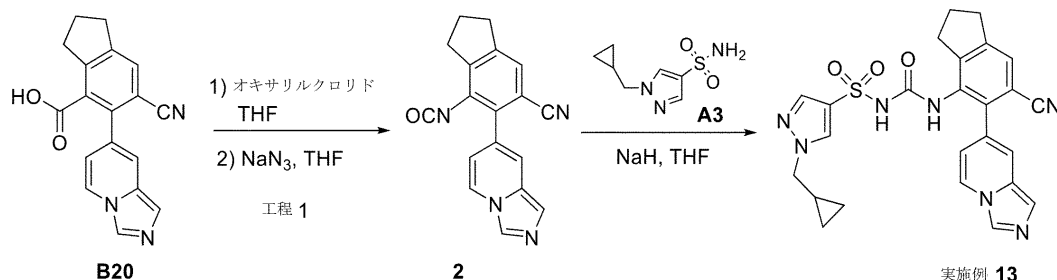
40

50

. 1 H z , 2 H) . LC / MS (ESI) (m / z) : 491 (M + H) + .

【0341】

実施例 13 : N - ((6 - シアノ - 5 - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) カルバモイル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド



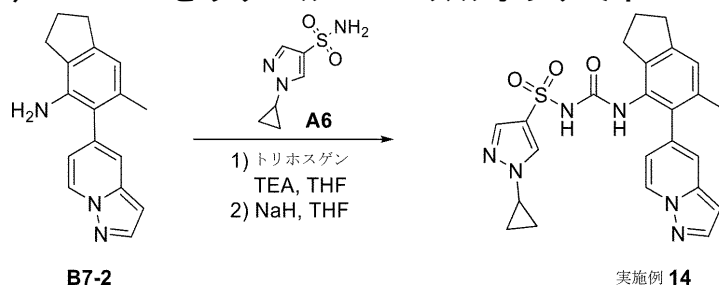
10

1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド (中間体 A 3) 及び 6 - シアノ - 5 - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボン酸 (中間体 B 2 0) から実施例 2 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 8 . 45 (s , 1 H) , 8 . 31 - 8 . 26 (m , 1 H) , 7 . 77 - 7 . 70 (m , 1 H) , 7 . 67 (s , 1 H) , 7 . 46 (s , 1 H) , 7 . 41 (s , 1 H) , 7 . 24 - 6 . 96 (m , 1 H) , 6 . 57 - 6 . 30 (m , 1 H) , 4 . 01 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 97 (s , 2 H) , 2 . 78 - 2 . 68 (m , 2 H) , 2 . 08 - 1 . 96 (m , 2 H) , 1 . 28 - 1 . 22 (m , 1 H) , 0 . 52 - 0 . 53 (m , 2 H) , 0 . 37 (d , J = 5 . 4 H z , 2 H) . LC / MS (ESI) (m / z) : 502 (M + H) + .

20

【0342】

実施例 14 : 1 - シクロプロピル - N - ((6 - メチル - 5 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド



30

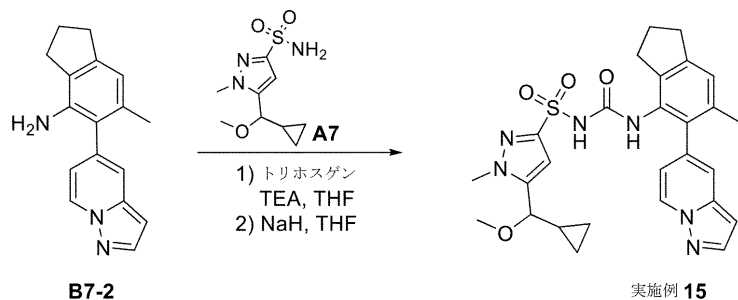
1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド (中間体 A 6) 及び 6 - メチル - 5 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - アミン (中間体 B 7 - 2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 8 . 54 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 8 . 23 (s , 1 H) , 8 . 01 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 68 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 7 . 34 (s , 1 H) , 7 . 08 (s , 1 H) , 6 . 53 (s , 1 H) , 6 . 45 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 3 . 86 (s , 1 H) , 2 . 88 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 67 (s , 1 H) , 2 . 04 (s , 3 H) , 2 . 01 - 1 . 90 (m , 3 H) , 1 . 11 - 1 . 06 (m , 2 H) , 1 . 04 - 0 . 99 (m , 2 H) . LC / MS (ESI) (m / z) : 477 (M + H) + .

40

【0343】

50

実施例 15：5-（シクロプロピル（メトキシ）メチル）-1-メチル-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



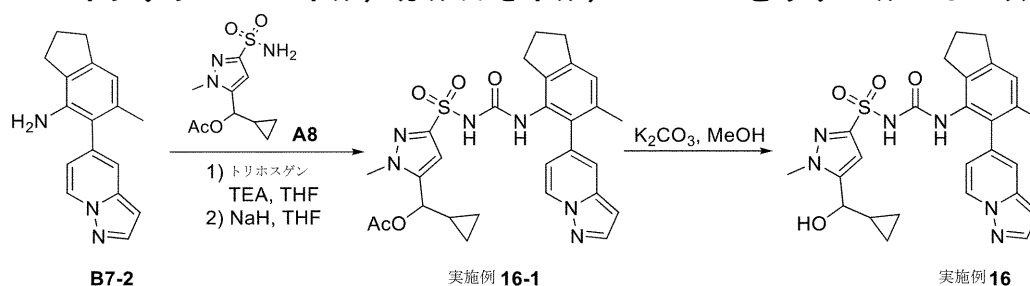
10

5-（シクロプロピル（メトキシ）メチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体 A 7）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.58（s, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.41（d, J=12.8 Hz, 2H）, 7.01（s, 1H）, 6.59-6.52（m, 2H）, 3.84（d, J=17.8 Hz, 4H）, 3.25（s, 3H）, 2.90-2.83（m, 2H）, 2.54-2.53（s, 2H）, 2.32-2.31（m, 1H）, 2.03-2.01（m, 2H）, 1.93-1.92（m, 2H）, 1.23-1.22（m, 1H）, 0.68（d, J=7.6 Hz, 1H）, 0.48（d, J=6.3 Hz, 2H）, 0.20（d, J=5.5 Hz, 1H）。LC/MS（ESI）（m/z）：535（M+H）⁺。

20

【0344】

実施例 16：5-（シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル）-1-メチル-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30

（1-メチル-3-スルファモイル-1H-ピラゾール-5-イル）メチルアセテート（中間体 A 8）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製し、実施例 16-1 を得て、中間体を MeOH 中の K₂CO₃ を室温で 2 時間処理した。混合物を濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.58（d, J=7.2 Hz, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.39（s, 1H）, 7.31（s, 1H）, 7.12（s, 1H）, 6.99（s, 1H）, 6.57（s, 1H）, 6.54（d, J=6.4 Hz, 1H）, 6.39（s, 1H）, 5.44（s, 1H）, 4.07（t, J=6.5 Hz, 1H）, 3.80（s, 3H）, 2.85（t, J=7.3 Hz, 2H）, 2.69（d, J=17.8 Hz, 2H）, 2.03（s, 3H）, 1.93（m, 2H）, 1.23-1.

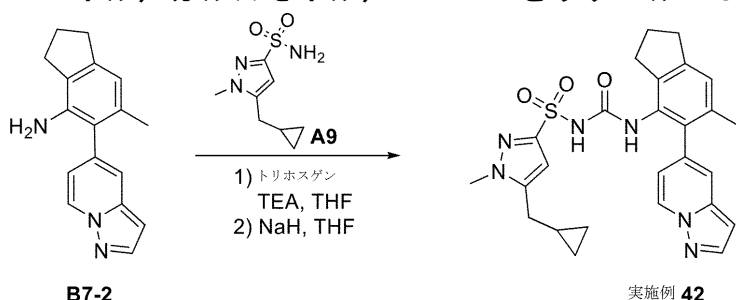
40

50

1.9 (m, 1H), 0.53–0.51 (m, 1H), 0.47–0.41 (m, 2H), 0.27 (d, J = 4.2 Hz, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 521 (M + H)⁺.

【0345】

実施例 17: 5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



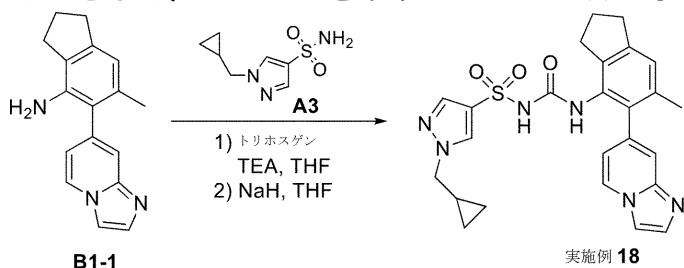
10

5-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A9) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.69–2.62 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.03–0.93 (m, 1H), 0.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.19 (d, J = 4.5 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 505 (M + H)⁺.

20

【0346】

実施例 18: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



30

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A3) 及び 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B1-1) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 15.4, 9.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 12

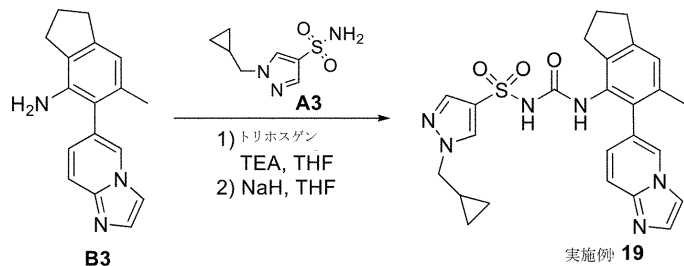
40

50

. 0 Hz, 1 H), 0.54 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 0.40 (d, J = 4.1 Hz, 2 H). LC/MS (ESI) (m/z): 491 (M+H)⁺.

【0347】

実施例 19: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



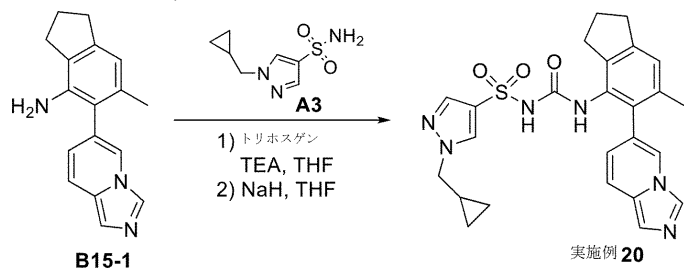
10

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A3) 及び 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B3) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.70-2.55 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.94 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 2 H), 1.31-1.21 (m, 1 H), 0.53 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.39 (d, J = 4.4 Hz, 2 H). LC/MS (ESI) (m/z): 491 (M+H)⁺.

20

【0348】

実施例 20: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



30

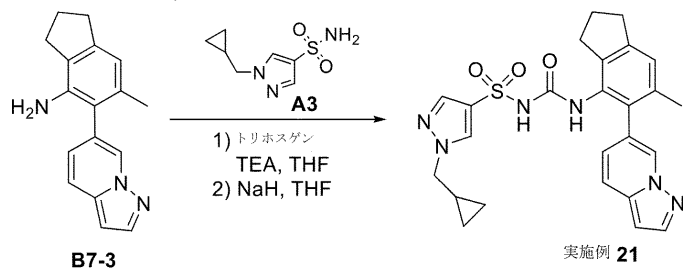
1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A3) 及び 5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B15-1) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.36 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.35 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.69-2.64 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.99-1.91 (m, 2 H), 1.27-1.20 (m, 1 H), 0.55-0.48 (m, 2 H), 0.41-0.32 (m, 2 H). LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

40

50

【0349】

実施例 21：1-（シクロプロピルメチル）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



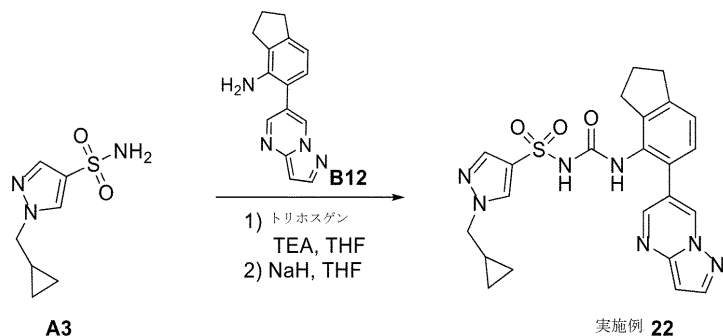
10

1-（シクロプロピルメチル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（中間体 A 3）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-3）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.41（s, 1H）, 8.29（s, 1H）, 8.02（d, J=2.1 Hz, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.60（d, J=9.0 Hz, 1H）, 7.11（s, 1H）, 6.77（d, J=8.9 Hz, 1H）, 6.65（d, J=1.3 Hz, 1H）, 4.05（d, J=7.2 Hz, 2H）, 2.89（t, J=7.4 Hz, 2H）, 2.72-2.56（m, 2H）, 2.06（s, 3H）, 2.03-1.89（m, 2H）, 1.33-1.22（m, 1H）, 0.54（d, J=6.6 Hz, 2H）, 0.39（d, J=4.2 Hz, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：491（M+H）⁺。

20

【0350】

実施例 22（比較例として）：1-（シクロプロピルメチル）-N-（（5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



30

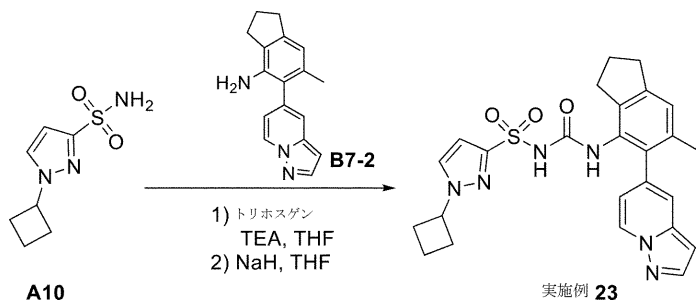
1-（シクロプロピルメチル）-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド（中間体 A 3）及び 5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 12）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.94（d, J=1.4 Hz, 1H）, 8.39（d, J=2.0 Hz, 1H）, 8.23（d, J=2.3 Hz, 1H）, 8.20（s, 1H）, 7.68（s, 1H）, 7.25（d, J=3.7 Hz, 2H）, 6.74（d, J=2.2 Hz, 1H）, 3.99（d, J=7.1 Hz, 2H）, 2.94（t, J=7.5 Hz, 2H）, 2.69（t, J=7.2 Hz, 2H）, 2.03-1.96（m, 2H）, 1.26-1.22（m, 1H）, 0.55-0.50（m, 2H）, 0.37（t, J=5.2 Hz, 2H）。LC/MS（ESI）（m/z）：478（M+H）⁺。

40

50

【0351】

実施例23：1-シクロブチル-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



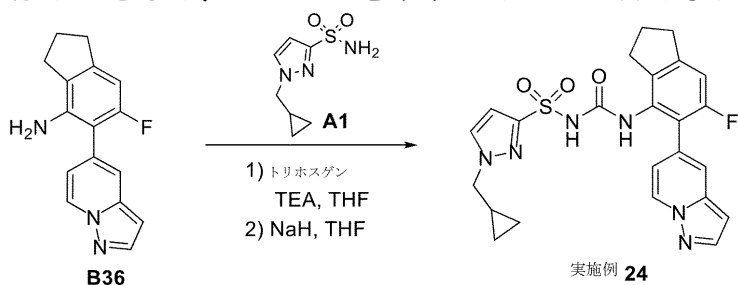
10

1-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A10）及び6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B7-2）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, J=32.6 Hz, 2H), 4.96-4.83 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.88 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 491 (M+H)⁺.

20

【0352】

実施例24：1-(シクロプロピルメチル)-N-((6-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30

1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A1）及び6-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B36）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.74 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 6.40 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.04 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 495 (M+H)⁺.

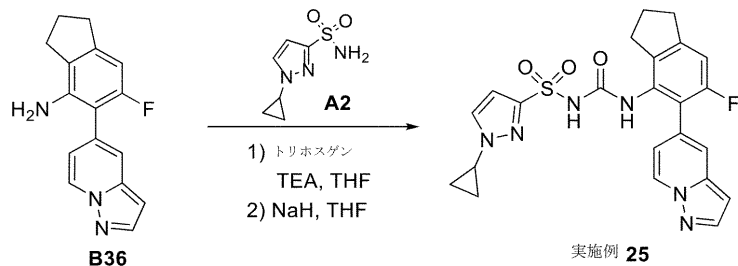
40

【0353】

実施例25：1-シクロプロピル-N-((6-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

50

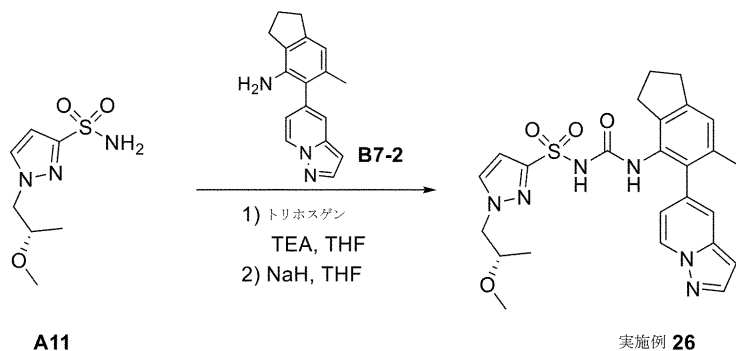
a] ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 2) 及び 6-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 36) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.57 (m, 1 H), 8.04-7.98 (m, 1 H), 7.73-7.63 (m, 2 H), 7.53-7.49 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 1 H), 6.67-6.56 (m, 2 H), 6.37-6.31 (m, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 2.94-2.86 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.02-1.98 (m, 2 H), 1.06-0.94 (m, 4 H). LC/MS (ESI) m/z: 481 (M+H)⁺.

【0354】

実施例 26: (S)-1-(2-メトキシプロピル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

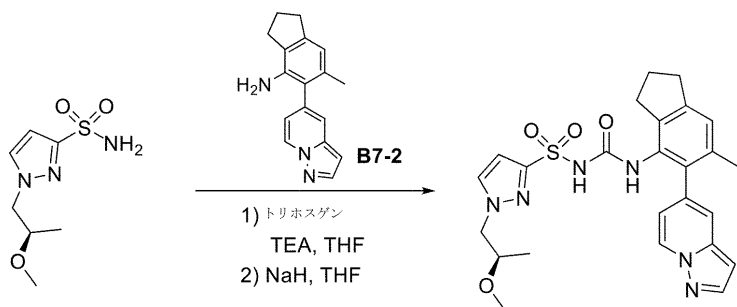


(S)-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 11) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.55-6.51 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 4.13 (d, J=3.7 Hz, 2 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.90-2.82 (m, 2 H), 2.67-2.58 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.96-1.89 (m, 2 H), 1.04 (d, J=6.2 Hz, 3 H). LC/MS (ESI) (m/z): 509 (M+H)⁺.

【0355】

実施例 27: (R)-1-(2-メトキシプロピル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-

イル) カルバモイル) - 1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



A12

実施例 27

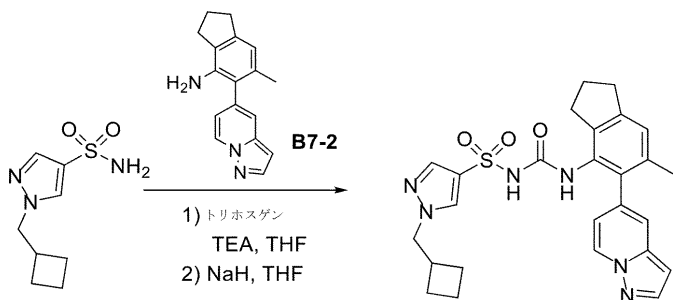
10

(R) - 1 - (2-メトキシプロピル) - 1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 12) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 509 (M+H)⁺.

20

【0356】

実施例 28: 1-(シクロブチルメチル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド



A13

実施例 28

30

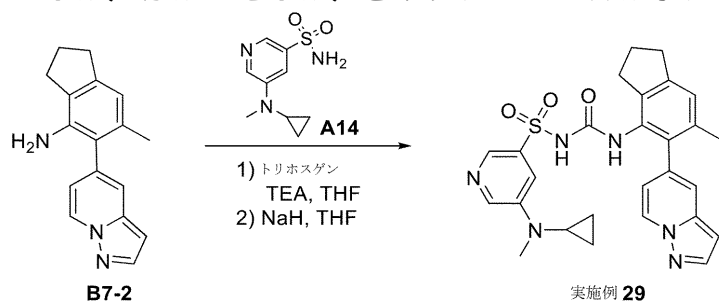
1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (中間体 A 29) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 1.85-1.72 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 505 (M+H)⁺.

40

【0357】

50

実施例 29：5-（シクロプロピル（メチル）アミノ）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）ピリジン-3-スルホンアミド



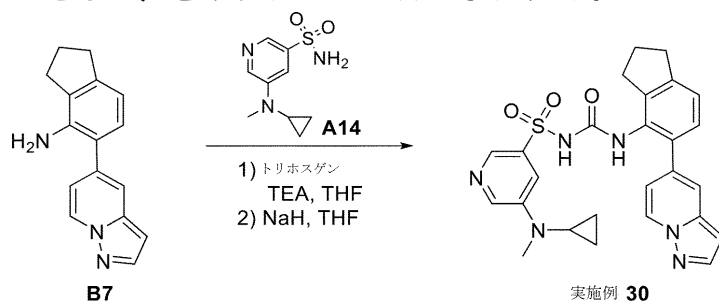
10

5-（シクロプロピル（メチル）アミノ）ピリジン-3-スルホンアミド（中間体 A 14）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.48（d, J = 6.8 Hz, 1H）, 8.37（s, 1H）, 8.22（s, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 7.31（s, 1H）, 7.00（s, 1H）, 6.56（s, 1H）, 6.44（s, 1H）, 2.96（s, 3H）, 2.86（d, J = 7.4 Hz, 2H）, 2.68（s, 2H）, 2.02（s, 3H）, 1.93（d, J = 5.8 Hz, 2H）, 1.24-1.23（m, 1H）, 0.87（d, J = 5.8 Hz, 2H）, 0.58-0.57（m, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：517（M+H）⁺。

20

【0358】

実施例 30：5-（シクロプロピル（メチル）アミノ）-N-（（5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）ピリジン-3-スルホンアミド



30

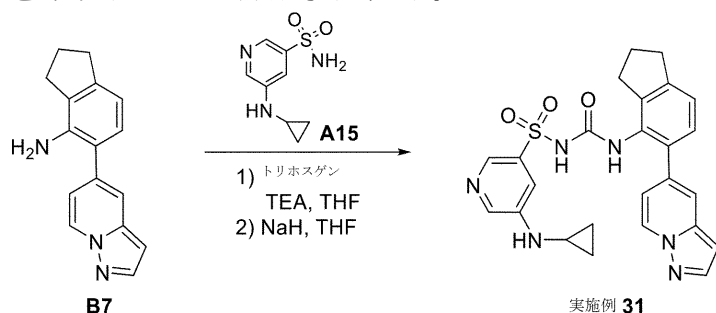
5-（シクロプロピル（メチル）アミノ）ピリジン-3-スルホンアミド（中間体 A 14）及び 5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.43（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 8.37（s, 1H）, 8.29（s, 1H）, 7.98（d, J = 2.1 Hz, 1H）, 7.59（s, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.11（d, J = 8.0 Hz, 2H）, 6.68（d, J = 7.3 Hz, 1H）, 6.55（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 2.96（s, 3H）, 2.90（t, J = 7.5 Hz, 2H）, 2.70（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 2.47（s, 1H）, 2.04-1.88（m, 2H）, 0.86（d, J = 5.0 Hz, 2H）, 0.58（d, J = 2.6 Hz, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：503（M+H）⁺。

40

【0359】

50

実施例 31：5-（シクロプロピルアミノ）-N-（（5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）ピリジン-3-スルホンアミド



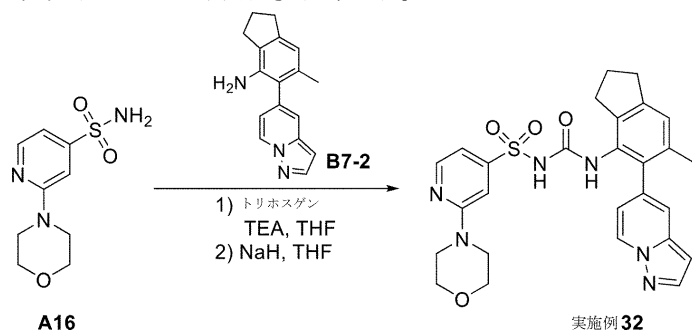
10

5-（シクロプロピルアミノ）ピリジン-3-スルホンアミド（中間体 A 15）及び 5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.48（d, J=7.2 Hz, 1H）, 8.18（d, J=13.8 Hz, 2H）, 7.99（d, J=2.1 Hz, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.43（s, 1H）, 7.15（d, J=5.3 Hz, 2H）, 6.64（d, J=6.3 Hz, 1H）, 6.58（d, J=1.7 Hz, 1H）, 2.90（d, J=4.4 Hz, 2H）, 2.69（d, J=7.6 Hz, 2H）, 2.38（s, 1H）, 2.01-1.95（m, 2H）, 0.73（m, J=6.2 Hz, 2H）, 0.42（d, J=2.7 Hz, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：489（M+H）⁺。

20

【0360】

実施例 32：N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-2-モルホリノピリジン-4-スルホンアミド



30

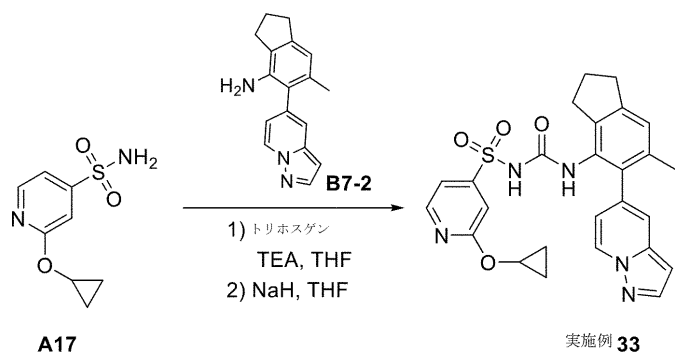
2-モルホリノピリジン-4-スルホンアミド（中間体 A 16）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.56（d, J=7.1 Hz, 1H）, 8.27（d, J=5.1 Hz, 1H）, 8.03（d, J=2.2 Hz, 1H）, 7.36（s, 1H）, 7.09（d, J=4.9 Hz, 2H）, 6.83（d, J=5.1 Hz, 1H）, 6.55（d, J=1.6 Hz, 1H）, 6.45（d, J=6.6 Hz, 1H）, 3.73-3.70（m, 4H）, 3.51-3.48（m, 6H）, 2.88（t, J=7.4 Hz, 2H）, 2.04（s, 3H）, 1.99-1.93（m, 2H）。LC/MS（ESI）（m/z）：533（M+H）⁺。

40

【0361】

50

実施例 33：2-シクロプロポキシ-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-4-スルホンアミド

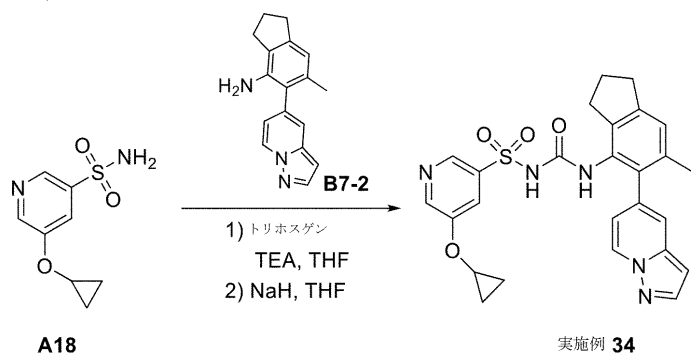


2-シクロプロポキシピリジン-4-スルホンアミド (中間体 A 17) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.19 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=13.2$ Hz, 2 H), 6.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 2.86 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.61 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.98–1.93 (m, 2 H), 0.82–0.78 (m, 2 H), 0.73–0.70 (m, 2 H). LC/MS (ESI) (m/z): 504 ($M+H$) $^+$.

【0362】

実施例 34：5-シクロプロポキシ-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-スルホンアミド

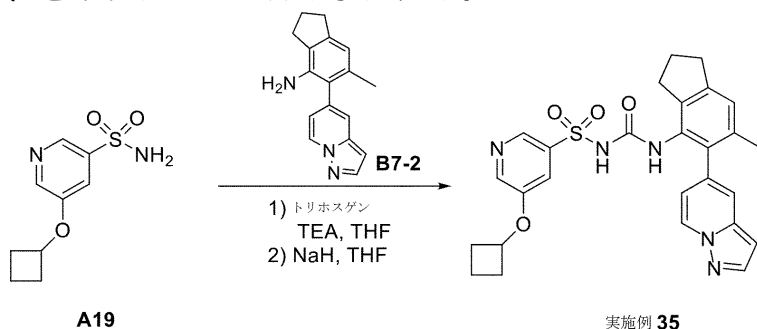


5-シクロプロポキシピリジン-3-スルホンアミド (中間体 A 18) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, $J=5.3$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.44 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 2.87 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.94 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 0.85 (d, $J=6.2$ Hz, 2 H), 0.73 (m, 2 H).

【0363】

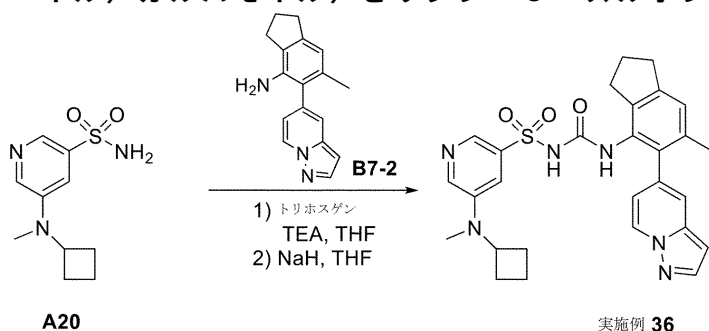
実施例 35：5-シクロブトキシ-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-スルホンアミド



5-シクロブトキシピリジン-3-スルホンアミド（中間体 A 19）及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.56 (d, J=3.6 Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.82 (d, J=10.2 Hz, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 518 (M+H)⁺.

【0364】

実施例 36：5-(シクロブチル(メチル)アミノ)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-スルホンアミド

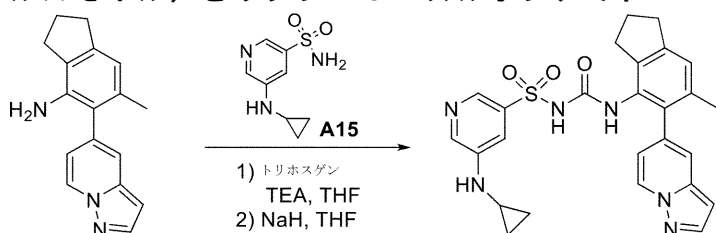


5-(シクロブチル(メチル)アミノ)ピリジン-3-スルホンアミド（中間体 A 20）及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.2 Hz, 1H), 2.89-2.83 (m, 5H), 2.57 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.

2.7-2.19 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 531 (M+H)⁺.

【0365】

実施例 37: 5-(シクロプロピルアミノ)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-スルホンアミド



B7-2

実施例 37

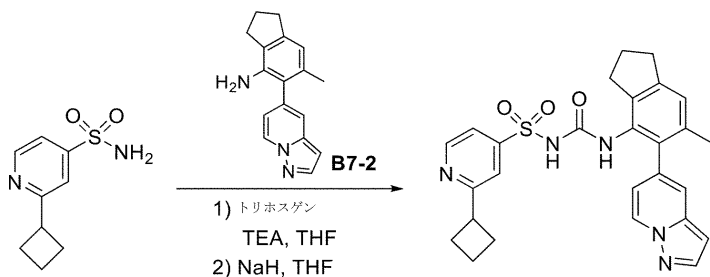
10

5-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド (中間体 A15) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 504 (M+H)⁺.

20

【0366】

実施例 38: 2-シクロブチル-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリジン-4-スルホンアミド



A21

実施例 38

30

2-シクロブチルピリジン-4-スルホンアミド (中間体 A21) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.04-7.34 (m, 2H), 7.21-7.05 (m, 2H), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 4H), 2.

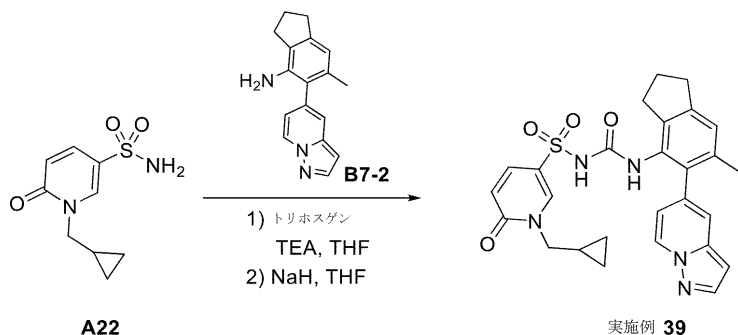
40

50

0.7–2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01–1.82 (m, 7H). LC/MS (ESI) m/z: 502 (M+H)⁺.

【0367】

実施例 39: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド



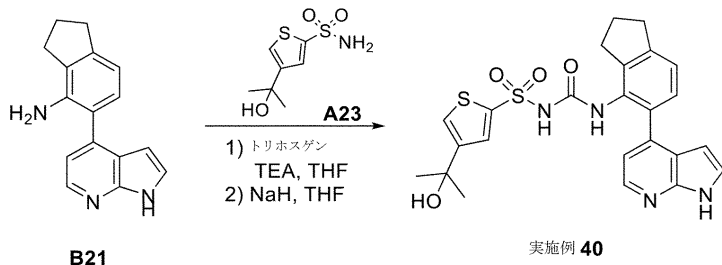
10

1-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド (中間体 A22) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.51–6.40 (m, 2H), 3.82 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.72–2.57 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96–1.91 (m, 2H), 0.90–0.78 (m, 1H), 0.53–0.42 (m, 2H), 0.36 (d, J=4.0 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 518 (M+H)⁺.

20

【0368】

実施例 40: N-((5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド



30

40

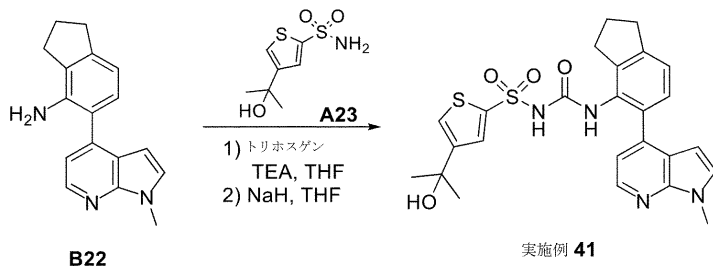
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B21) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.53 (dt, J=15.2, 9.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.32–4.95 (m, 1H), 2.94 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=6.9, 5.6 Hz, 2H), 1.9

50

8 (dd, $J=14.5, 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 497 (M+H)⁺.

【0369】

実施例 41: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド

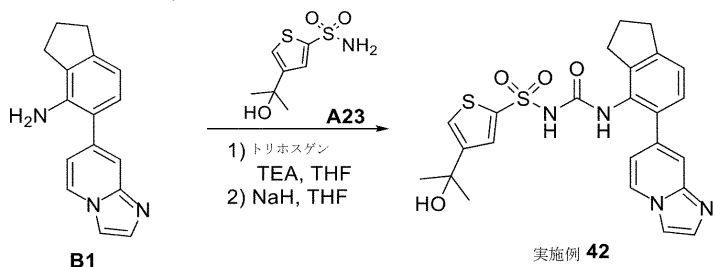


10

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B22) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 511 (M+H)⁺.

【0370】

実施例 42: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド



20

30

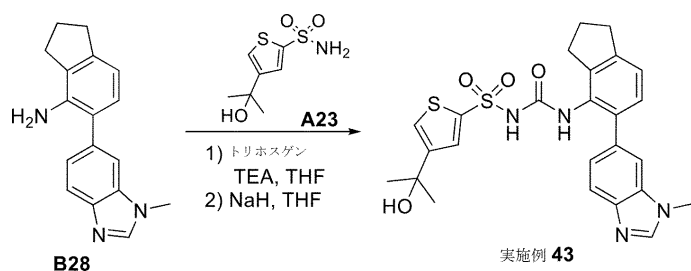
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B1) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 497 (M+H)⁺.

【0371】

実施例 43: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド

40

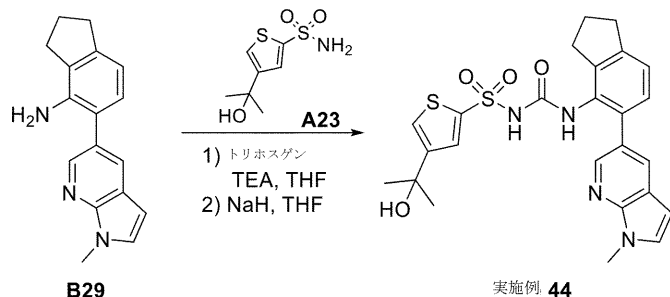
50



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 23)及び5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 28)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0372】

実施例 44: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 23)及び5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 29)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.43 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0373】

実施例 45: N-((5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド

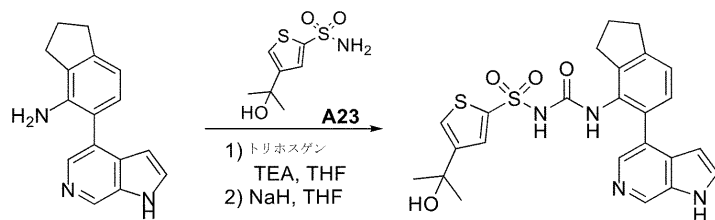
10

20

30

40

50



B30

実施例 45

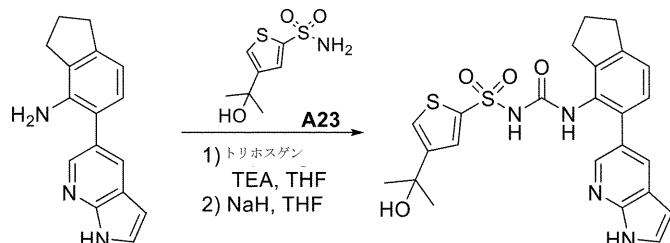
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B30)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.94 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

10

【0374】

20

実施例 46: N-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド



B31

実施例 46

30

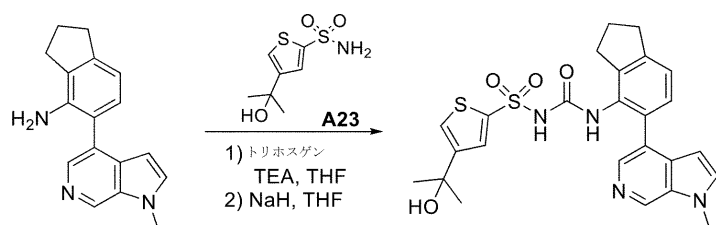
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B31)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.20 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.91 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

40

【0375】

実施例 47: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド

50



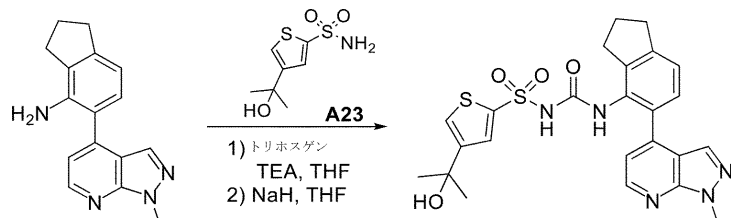
B32

実施例 47

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B32)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.43 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.45 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0376】

実施例 48: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



B33

実施例 48

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B33)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.03 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.71 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 512 (M+H)⁺.

【0377】

実施例 49: N-((5-(1-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド

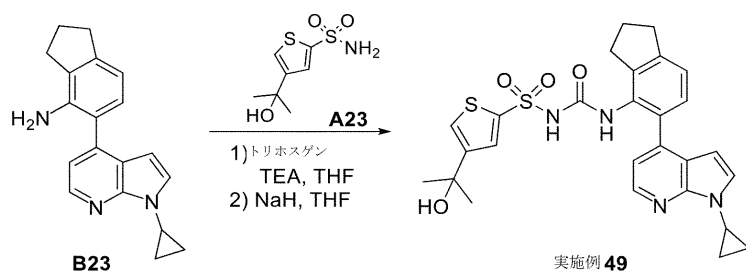
10

20

30

40

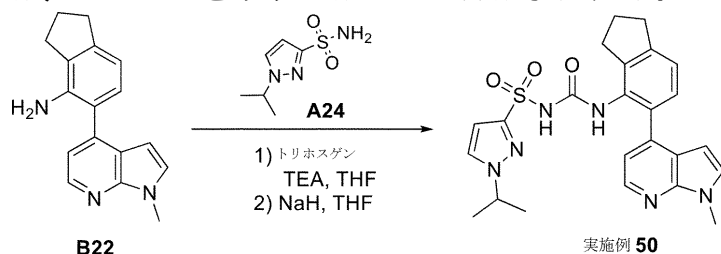
50



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 2 3)及び5-(1-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 2 3)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 H P L C によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.19 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.90 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.05-1.00 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺.

【0378】

実施例 50: 1-イソプロピル-N-((5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド(中間体 A 2 4)及び5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 2 2)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 H P L C によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.93 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺.

【0379】

実施例 51: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド

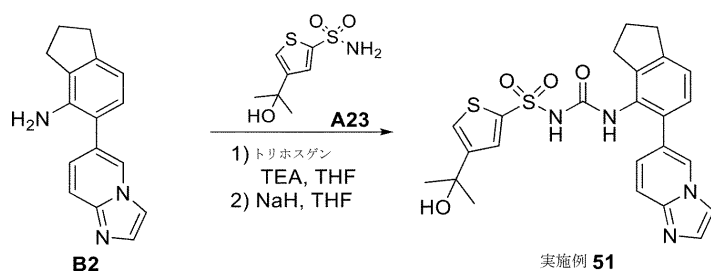
10

20

30

40

50



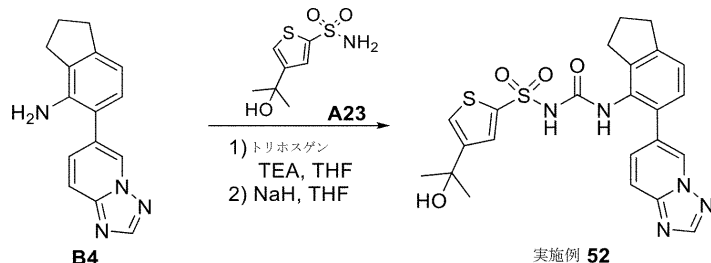
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 2 3) 及び 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.44 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=15.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

10

【0380】

実施例 52: N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド

20



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 2 3) 及び 5-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 4) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.12-6.86 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

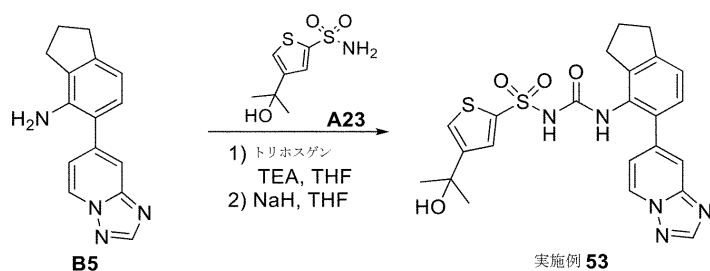
30

40

【0381】

実施例 53: N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド

50

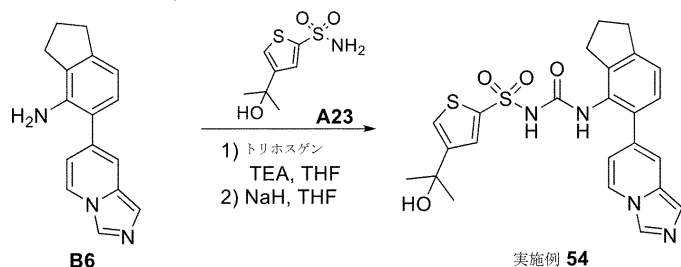


4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B5)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 2.93 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

10

【0382】

実施例54: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



20

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B6)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.69 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.67-6.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.93-2.89 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.68-2.64 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

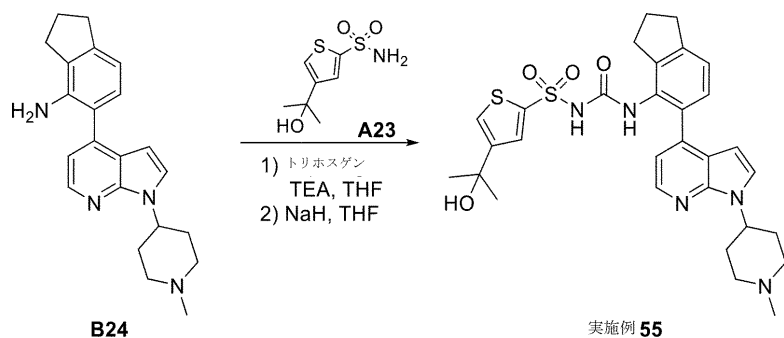
30

40

【0383】

実施例55: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド

50



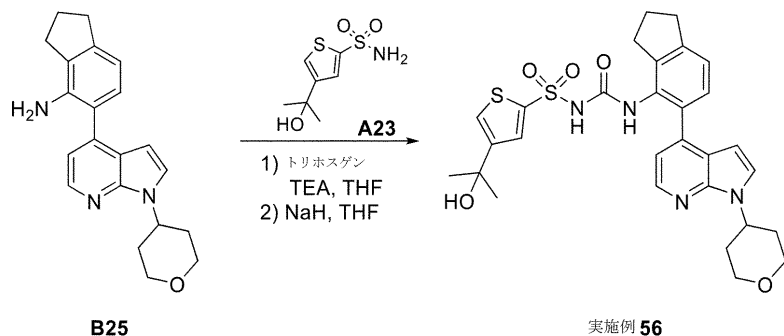
10

4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド(中間体 A 2 3)及び5-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 2 4)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 H P L C によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, J=5.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.92 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.73 (dd, J=21.0, 13.5 Hz, 4H), 2.20 (d, J=9.7 Hz, 2H), 2.01 (dt, J=14.9, 7.7 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 594 (M+H)⁺.

20

【0384】

実施例 56: 4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド



30

4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド(中間体 A 2 3)及び5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 2 5)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 H P L C によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.03 (dd, J=11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 6H). LC/M

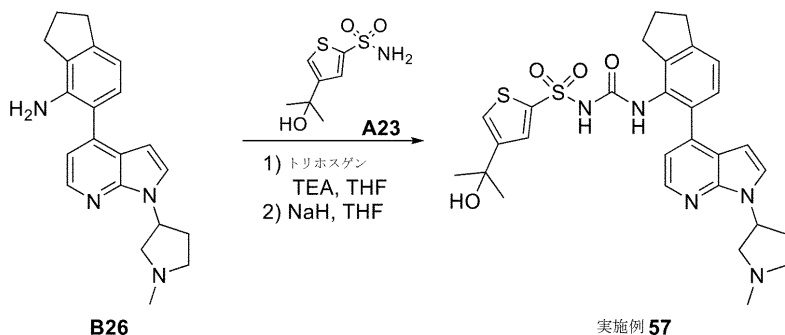
40

50

S (ESI) m/z : 581 (M+H) + .

【0385】

実施例 57 : 4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -N- ((5- (1- (1-メチルピロリジン-3-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) カルバモイル) チオフェン-2-スルホンアミド



10

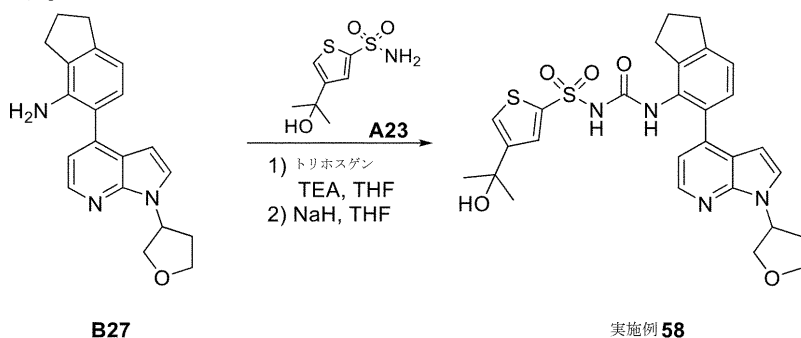
4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5- (1- (1-メチルピロリジン-3-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B26) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.20 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.94 (t, J=7.4 Hz, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.73 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.63 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.12 (dd, J=12.4, 3.8 Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.43 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 580 (M+H) + .

20

30

【0386】

実施例 58 : 4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -N- ((5- (1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) カルバモイル) チオフェン-2-スルホンアミド



40

4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5- (1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B27) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC

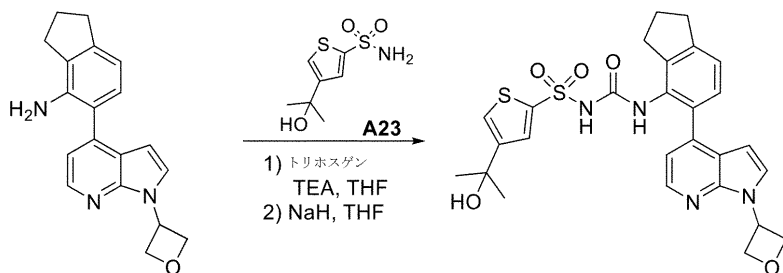
50

によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=18.8$, 7.6 Hz, 3H), 6.91 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.59–5.49 (m, 1H), 5.21 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=14.8$, 8.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=9.3$, 6.1 Hz, 1H), 3.87 (td, $J=8.5$, 5.0 Hz, 2H), 2.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.20–2.11 (m, 1H), 1.97 (dd, $J=14.9$, 7.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 567 ($M+H$) $^+$.

10

【0387】

実施例 59：4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



B27-1

実施例 59

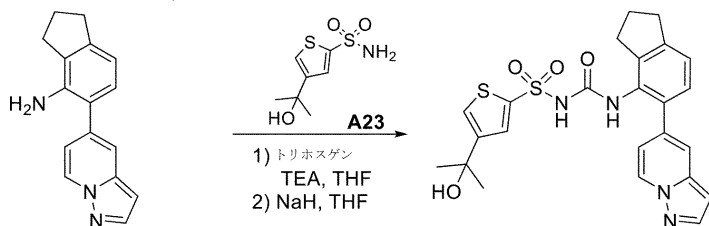
20

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B27-1) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 3H), 6.94 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.02–5.95 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.04–4.99 (m, 4H), 2.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.75–2.72 (m, 2H), 2.02–1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 553 ($M+H$) $^+$.

30

【0388】

実施例 60：4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



B7

実施例 60

40

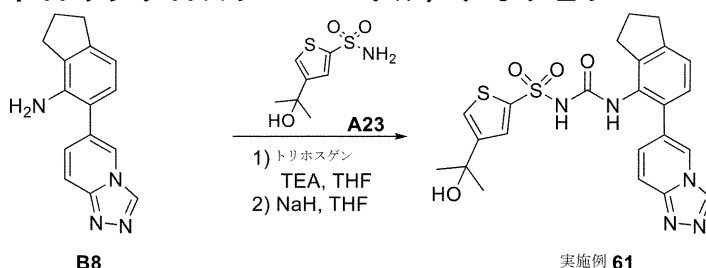
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7) から実施例 1 について記載したように表題化

50

合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (dd, J=22.4, 7.7 Hz, 2H), 6.63 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.93 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

【0389】

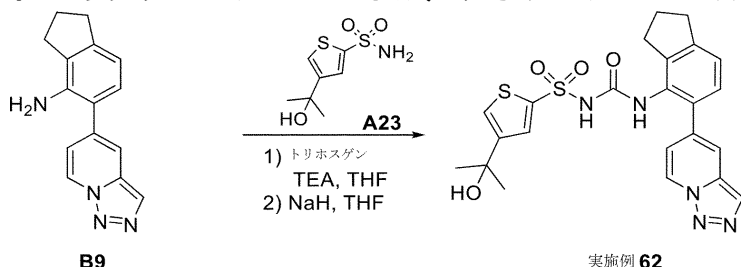
実施例61：N-((5-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B8) から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

【0390】

実施例62：N-((5-([1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド

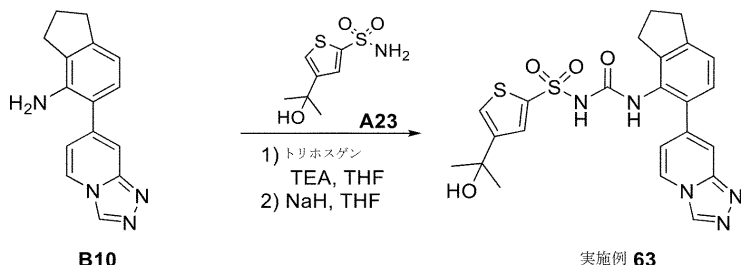


4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-([1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B9) から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=0.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.5 Hz, 1H)

), 7.25 (dd, $J=20.1$, 7.7 Hz, 2H), 6.93 (dd, $J=7.2$, 1.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.94 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 498 ($M+H$)⁺.

【0391】

実施例 63: N-((5-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド



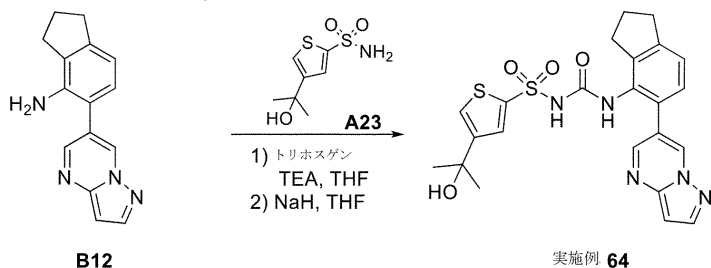
10

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B10) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.53 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71–7.66 (m, 2H), 7.61 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.26 (m, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J=7.1$, 1.3 Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 498 ($M+H$)⁺.

20

【0392】

実施例 64: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド



30

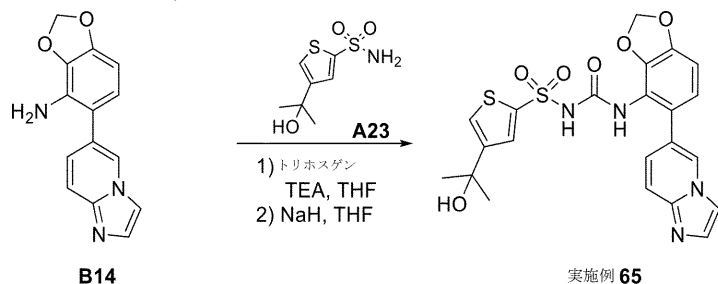
4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (中間体 A23) 及び 5-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B12) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=12.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15–7.11 (m, 2H), 6.72 (dd, $J=2.3$, 0.8 Hz, 1H), 2.91 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.02–1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 498 ($M+H$)⁺.

40

50

【0393】

実施例 65：4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-N-（（5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル）カルバモイル）チオフエン-2-スルホンアミド

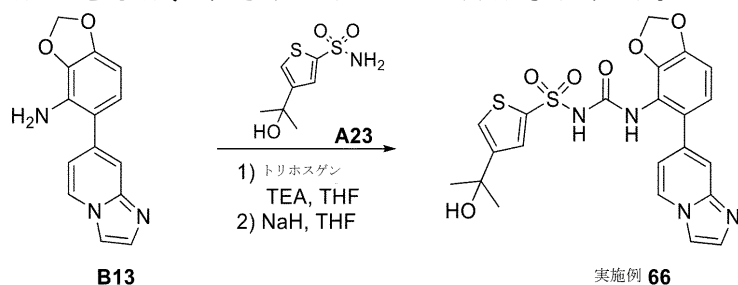


10

4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）チオフエン-2-スルホンアミド（中間体 A23）及び5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン（中間体 B14）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺。

【0394】

実施例 66：4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-N-（（5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル）カルバモイル）チオフエン-2-スルホンアミド



20

30

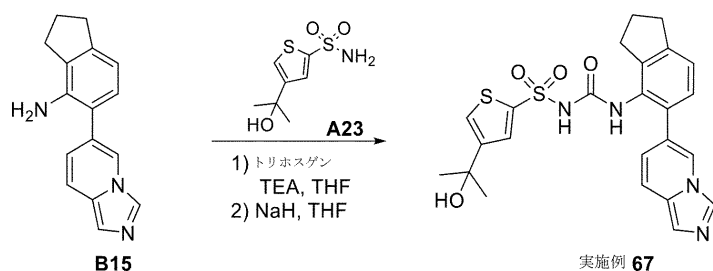
4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）チオフエン-2-スルホンアミド（中間体 A23）及び5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン（中間体 B13）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 1.39 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺。

40

【0395】

実施例 67：4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-N-（（5-（イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）チオフエン-2-スルホンアミド

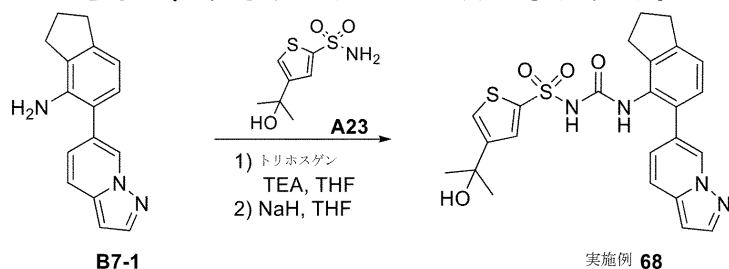
50



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B15)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=2.7 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.71 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.90 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.97 (p, J=7.5 Hz, 2H), 1.41 (d, J=4.5 Hz, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

【0396】

実施例 68: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B7-1)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.92 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

【0397】

実施例 69: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド

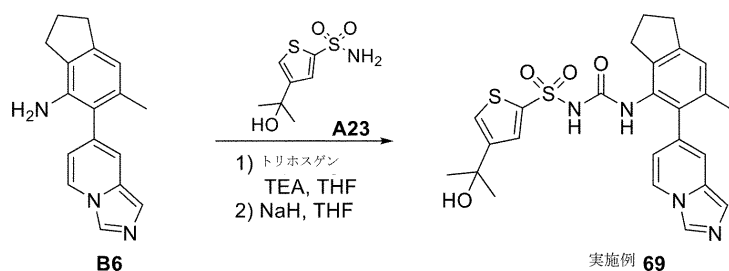
10

20

30

40

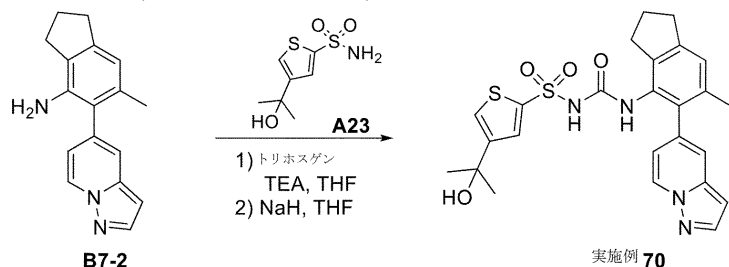
50



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B6)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.65-7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.26 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.24-5.11 (m, 1H), 2.86 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0398】

実施例70: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B7-2)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.55-6.52 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.85 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.40 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0399】

実施例71: N-((6-クロロ-5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド

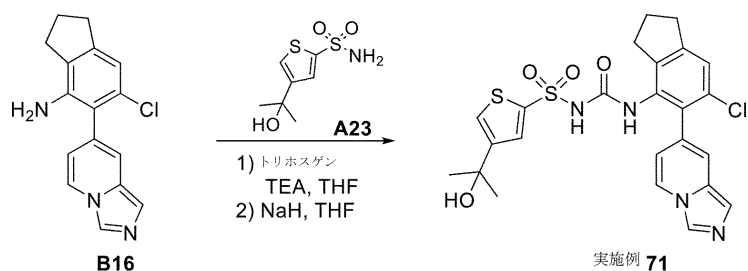
10

20

30

40

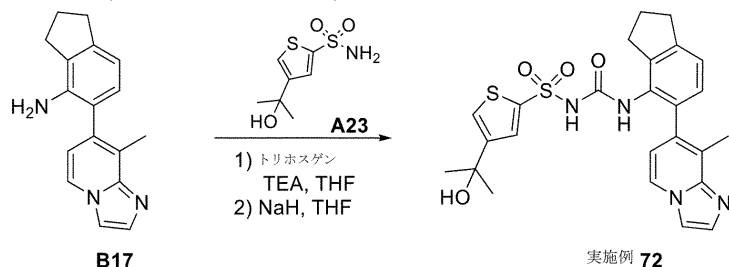
50



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 23)及び6-クロロ-5-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 16)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.30 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.91 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 531 (M+H)⁺.

【0400】

実施例 72: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A 23)及び5-(8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B 17)から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (dt, J=6.3, 5.3 Hz, 3H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.70 (dd, J=13.1, 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (dd, J=14.9, 10.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0401】

実施例 73: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド

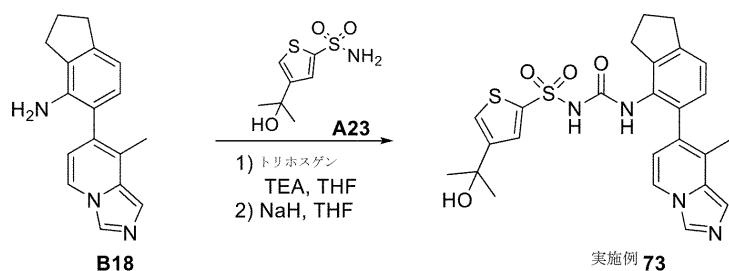
10

20

30

40

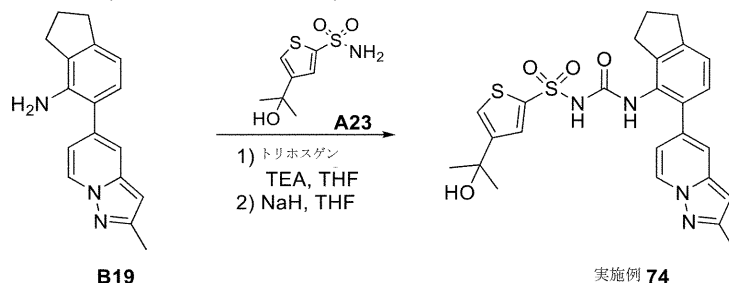
50



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B18)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.78 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0402】

実施例 74: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-((5-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)チオフエン-2-スルホンアミド



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド(中間体 A23)及び5-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(中間体 B19)から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.90 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 511 (M+H)⁺.

【0403】

実施例 75: 3-シクロプロポキシ-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-スルホンアミド

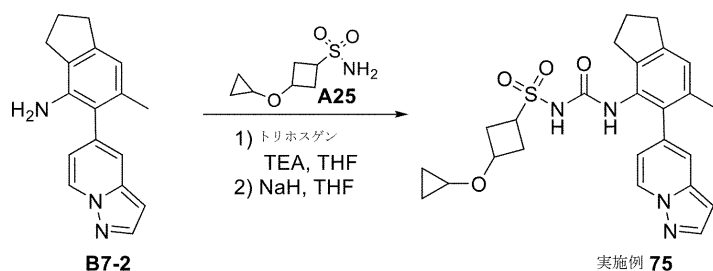
10

20

30

40

50



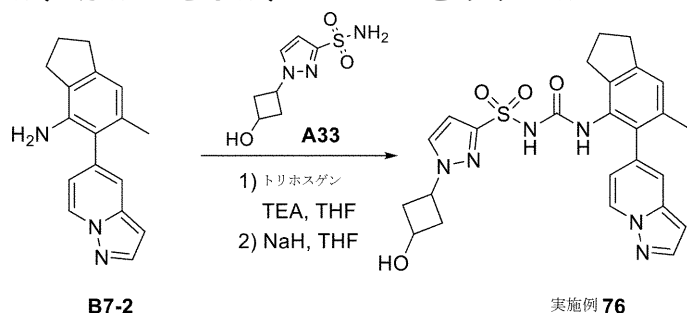
3-シクロプロポキシシクロブタン-1-スルホンアミド（中間体 A 2 5）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J=7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.61 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 4H), 0.47-0.39 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 481 (M+H)⁺.

10

20

【0404】

実施例 76: 1-（3-ヒドロキシシクロブチル）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



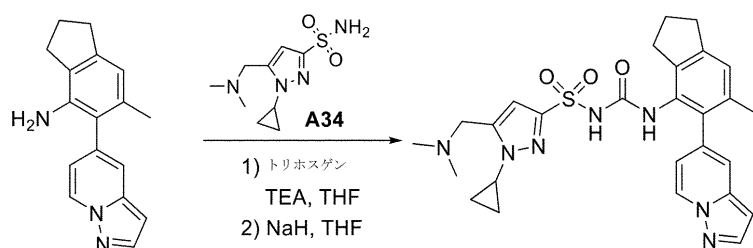
1-（3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体 A 3 3）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.61-6.46 (m, 3H), 5.31 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 507 (M+1)⁺.

40

【0405】

実施例 77: 1-シクロプロピル-5-（（ジメチルアミノ）メチル）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

50



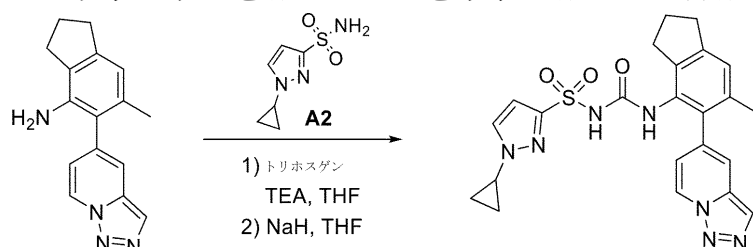
B7-2

実施例 77

1-シクロプロピル-5-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 3 4) 及び 6-メチル-5-([1, 5-a] ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 534 (M+H)⁺.

【0406】

実施例 78: N-((5-([1, 2, 3] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-5-イル)-6-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



B9-1

実施例 78

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 2) 及び 5-([1, 2, 3] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-5-イル)-6-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 9-1) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J=21.4 Hz, 1H), 2.89 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺.

【0407】

実施例 79: (R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N-((6-メチル-5-([1, 5-a] ピリジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

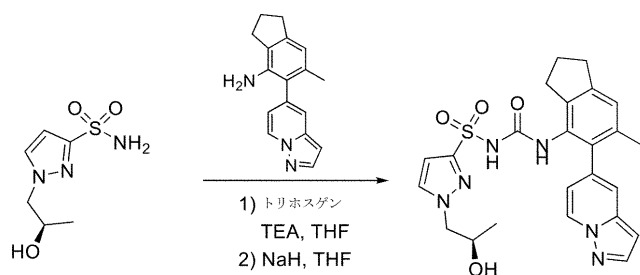
10

20

30

40

50



A26

実施例 79

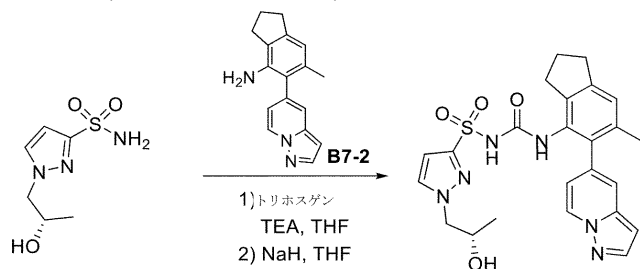
(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 2 6) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.03 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.86 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.62 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 495 (M+H)⁺.

10

20

【0408】

実施例 80: (S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



A27

実施例 80

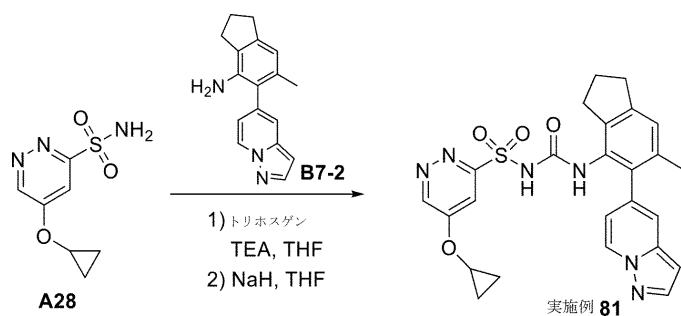
(S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 2 7) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.48 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.3 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 495 (M+H)⁺.

40

【0409】

実施例 81: 5-シクロプロポキシ-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)ピリダジン-3-スルホンアミド

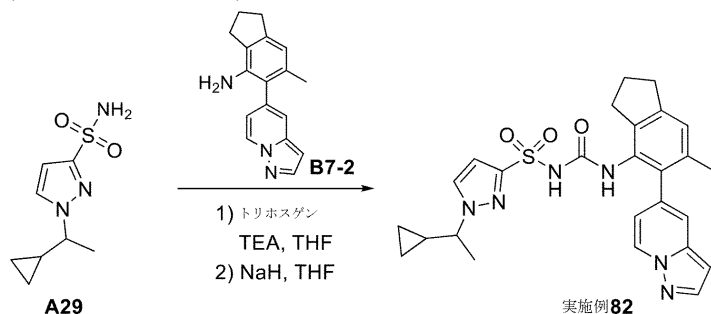
50



5-シクロプロポキシピリダジン-3-スルホンアミド（中間体 A 28）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.99（d, J=2.7 Hz, 1H）, 8.56（d, J=7.0 Hz, 1H）, 7.97（d, J=1.9 Hz, 1H）, 7.63（d, J=2.7 Hz, 1H）, 7.37（s, 1H）, 6.96（s, 1H）, 6.90-6.75（m, 1H）, 6.60（d, J=1.4 Hz, 1H）, 6.58-6.52（m, 1H）, 6.28-6.19（m, 1H）, 4.12-4.04（m, 1H）, 2.85（t, J=7.1 Hz, 2H）, 2.72-2.64（m, 2H）, 2.04（s, 3H）, 1.95-1.89（m, 2H）, 0.89-0.84（m, 2H）, 0.78-0.73（m, 2H）。LC/MS（ESI）m/z: 505（M+H）⁺。

【0410】

実施例 82: 1-（1-シクロプロピルエチル）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

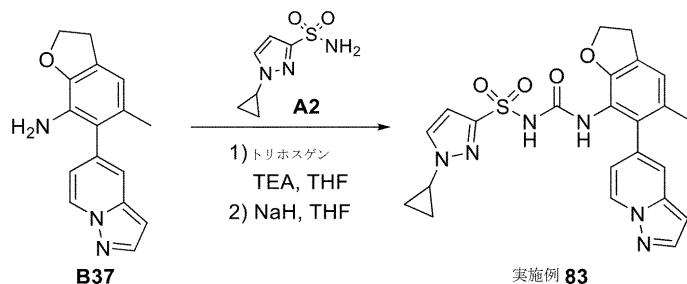


1-（1-シクロプロピルエチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体 A 29）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.41（s, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.21（s, 2H）, 7.06（s, 1H）, 6.95-6.79（m, 2H）, 6.41-6.34（m, 2H）, 4.02-3.91（m, 1H）, 2.75-2.65（s, 3H）, 2.54-2.47（m, 1H）, 1.84（s, 3H）, 1.78-1.72（m, 2H）, 1.12-1.09（m, 2H）, 1.08-1.03（m, 2H）, 0.38-0.29（m, 1H）, 0.18-0.09（m, 1H）, 0.05-0.00（m, 2H）。LC/MS（ESI）（m/z）: 505（M+H）⁺。

【0411】

実施例 83: 1-シクロプロピル-N-（（5-メチル-6-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）カルバモイル）-

1 H-ピラゾール-3-スルホンアミド



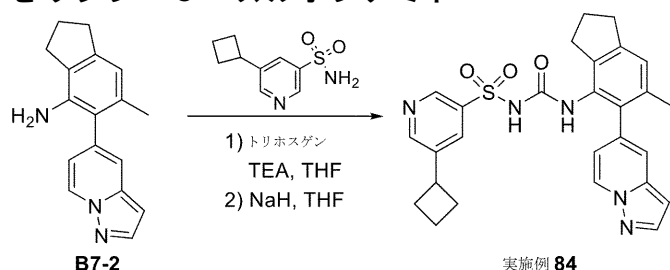
10

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体 A 2）及び 5-メチル-6-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン（中間体 B 3 7）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.55 (d, J=9.7 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.50 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 479 (M+H)⁺.

20

【0412】

実施例 8 4：5-シクロブチル-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）ピリジン-3-スルホンアミド



30

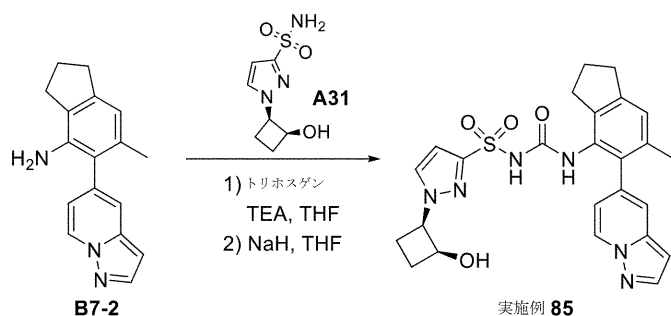
5-シクロブチルピリジン-3-スルホンアミド（中間体 A 3 0）及び 6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 7-2）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.35 (d, J=8.9 Hz, 3H), 2.16-2.04 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 509 (M+H)⁺.

40

【0413】

実施例 8 5：1-（rel-（1R, 2S）-2-ヒドロキシシクロブチル）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

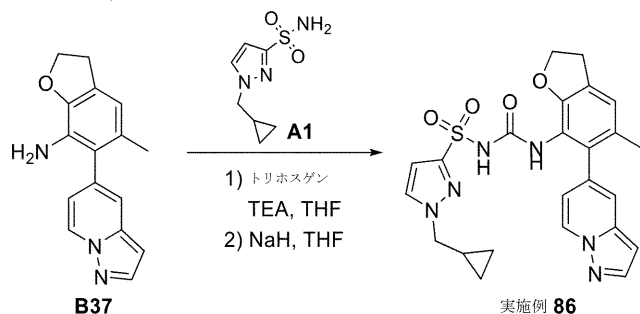
50



1- (rel- (1R, 2S) -2-ヒドロキシシクロブチル) -1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A31) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65-8.64 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.53 (m, 2H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

【0414】

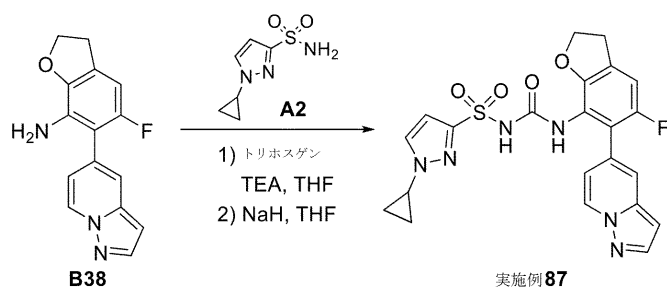
実施例 86: 1-(シクロプロピルメチル)-N-((5-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A1) 及び 5-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (中間体 B37) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.51 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.94 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.59-0.53 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 493 (M+H)⁺.

【0415】

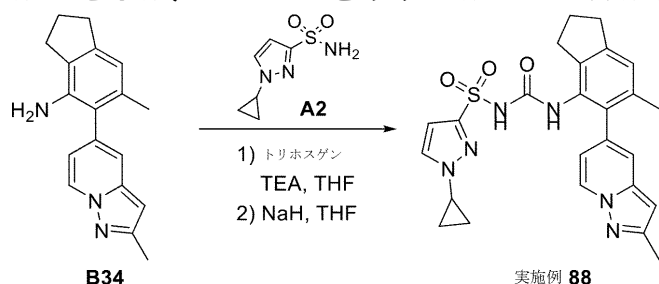
実施例 87: 1-シクロプロピル-N-((5-フルオロ-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A2）及び5-フルオロ-6-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン（中間体B38）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.55（d, J=7.2Hz, 1H）, 8.02（d, J=2.1Hz, 1H）, 7.66（s, 1H）, 7.50（s, 1H）, 7.15（d, J=8.0Hz, 1H）, 6.65（d, J=6.9Hz, 1H）, 6.58（d, J=1.7Hz, 1H）, 6.31（s, 1H）, 4.57（t, J=8.7Hz, 2H）, 3.267-3.25（m, 2H）, 2.03-1.97（m, 1H）, 1.02-1.00（m, 4H）。LC/MS（ESI）（m/z）: 483（M+H）⁺。

【0416】

実施例88：1-シクロプロピル-N-（（6-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A2）及び6-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B34）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.49（d, J=7.0Hz, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.47（s, 1H）, 7.23（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.50（s, 1H）, 6.40（d, J=7.0Hz, 1H）, 6.35（s, 1H）, 3.87-3.78（m, 1H）, 2.87（t, J=7.2Hz, 2H）, 2.61-2.54（m, 2H）, 2.41（s, 3H）, 2.03（s, 3H）, 1.97-1.91（m, 2H）, 1.10-1.00（m, 4H）。LC/MS（ESI）m/z: 491（M+H）⁺。

【0417】

実施例89：N-（（6-クロロ-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

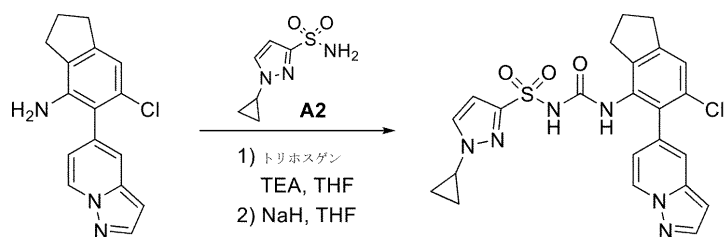
10

20

30

40

50



B35

実施例 89

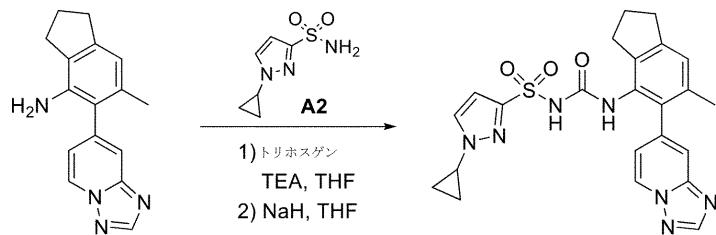
1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体 A 2）及び 6-クロロ-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 35）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.95-7.79 (m, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.48 (d, J=24.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.52-6.38 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.93 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

10

20

【0418】

実施例 90: N-((6-クロロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



B11

実施例 90

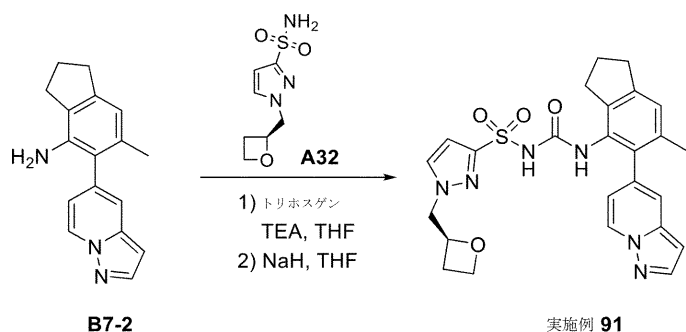
1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体 A 2）及び 5-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル）-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体 B 11）から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 2.88 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.80-1.93 (m, 2H), 1.02 (d, J=4.8 Hz, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

40

【0419】

実施例 91: (S)-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

50



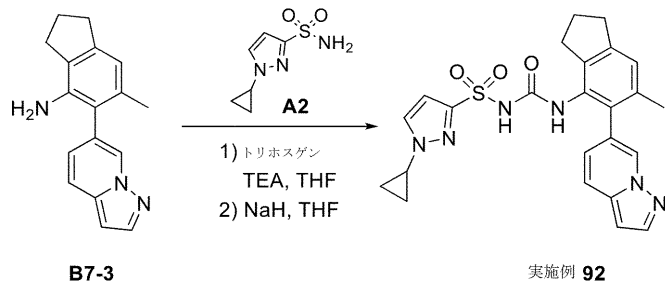
10

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 3 2) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-2) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53-6.43 (m, 2H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 507 (M+H)⁺.

20

【0420】

実施例 92: 1-シクロプロピル-N-((6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30

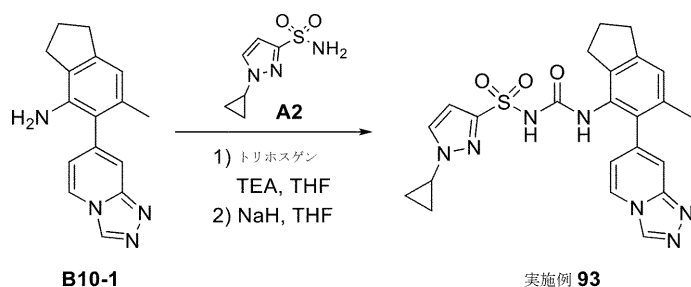
1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 2) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-3) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.88 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.80 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.06-1.01 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺.

40

【0421】

実施例 93: N-((5-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

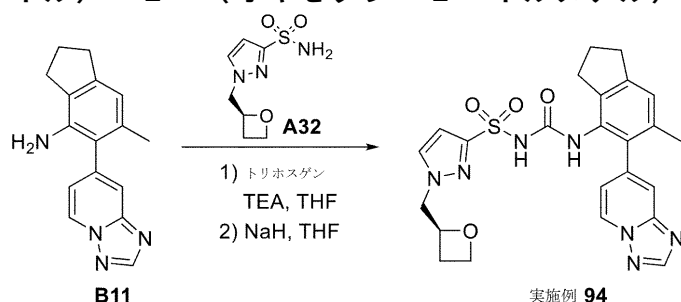
50



1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A2）及び5-（〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン-7-イル）-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B10-1）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.31（s, 1H）, 8.55（d, J=7.0Hz, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.65（s, 1H）, 7.47（s, 1H）, 7.11（s, 1H）, 6.63（d, J=7.0Hz, 1H）, 6.47（s, 1H）, 3.85-3.79（m, 1H）, 2.89（t, J=7.3Hz, 2H）, 2.61-5.57（m, 2H）, 2.06（s, 3H）, 2.02-1.95（m, 2H）, 1.06-0.99（m, 4H）。LC/MS（ESI）m/z：478（M+H）⁺。

【0422】

実施例94：（S）-N-（（5-（〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-7-イル）-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



（S）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A32）及び5-（〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-7-イル）-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B11）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.90（d, J=6.7Hz, 1H）, 8.54（s, 1H）, 7.73（s, 1H）, 7.47（s, 2H）, 7.09（s, 1H）, 6.85（d, J=6.8Hz, 1H）, 6.43（s, 1H）, 5.03-4.94（m, 1H）, 4.51-4.36（m, 3H）, 4.25-4.29（m, 2H）, 2.90-2.86（m, 2H）, 2.66-2.63（m, 2H）, 2.03（s, 3H）, 1.99-1.92（m, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：508（M+H）⁺。

【0423】

実施例95：（S）-N-（（6-メチル-5-（ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

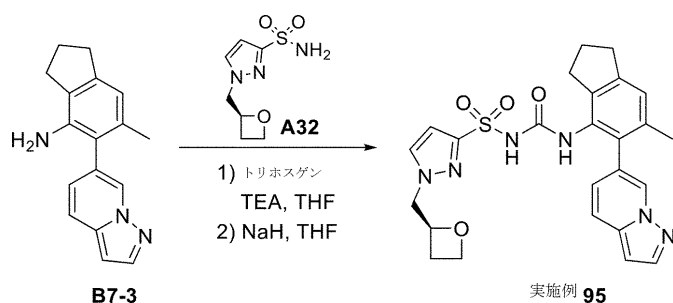
10

20

30

40

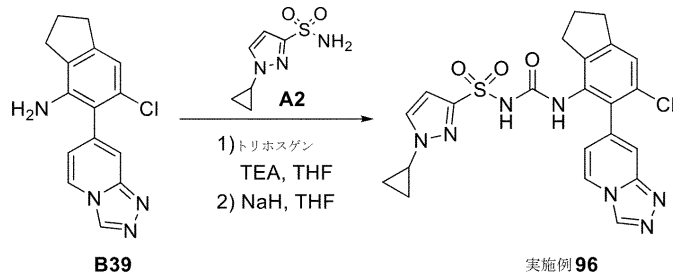
50



(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 3 2) 及び 6-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 7-3) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 3H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

【0424】

実施例 96: N-(5-([1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン-7-イル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (中間体 A 2) 及び 5-([1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン-7-イル)-6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン (中間体 B 3 9) から実施例 1 について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.92 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 498 (M+H)⁺.

【0425】

実施例 97: N-(5-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-6-イル)-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)カルバモイル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

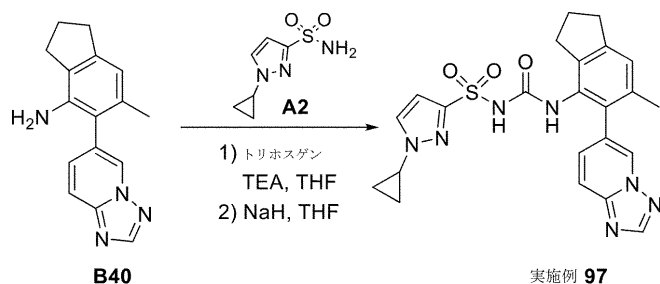
10

20

30

40

50



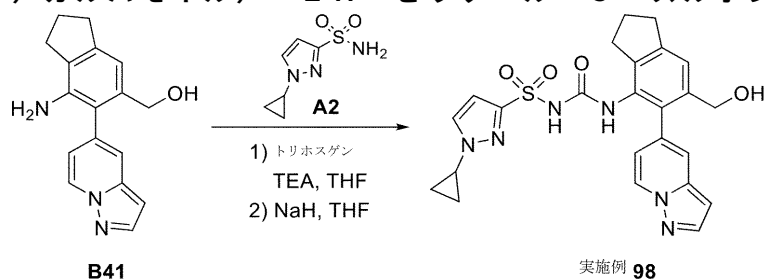
1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A2）及び5-（〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル）-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン（中間体B40）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.31（s, 1H）, 8.54（d, J=7.1Hz, 1H）, 7.71（s, 2H）, 7.51（s, 1H）, 7.38（s, 1H）, 7.32（s, 1H）, 6.66（d, J=5.6Hz, 1H）, 6.32（s, 1H）, 3.80-3.70（m, 1H）, 2.92（t, J=7.2Hz, 2H）, 2.70-2.65（m, 2H）, 2.04-1.97（m, 2H）, 1.03-0.98（m, 4H）。LC/MS（ESI）（m/z）：498（M+H）⁺。

10

20

【0426】

実施例98：1-シクロプロピル-N-（（6-（ヒドロキシメチル）-5-（ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド



30

1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド（中間体A2）及び（7-アミノ-6-（ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-5-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）メタノール（中間体B41）から実施例1について記載したように表題化合物を調製した。残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.59（d, J=7.0Hz, 1H）, 8.03（s, 1H）, 7.41-7.39（m, 2H）, 7.31（s, 1H）, 6.60（s, 1H）, 6.56-6.51（m, 2H）, 4.19（d, J=4.7Hz, 2H）, 2.93-2.90（m, 2H）, 2.03-1.96（m, 4H）, 1.31-1.27（m, 2H）, 1.08-1.04（m, 2H）, 0.88-0.84（m, 1H）。LC/MS（ESI）m/z：493（M+H）⁺。

40

【0427】

生物学的アッセイ

化合物のスクリーニングには、以下の方法を使用した。

1. 45 μLのRPMI 1640培地（FBSなし）中に1.0 μg/mLのLPS（SIGMA、L6529）を含有するTHP-1細胞（5.56×10⁵細胞/mL）を384ウェルプレート（Thermo Scientific、164688）に播種する。

2. 5 u Lの化合物（5 u Mから始まる10回用量、1：3希釈）又はビヒクル（培地

50

中の 0.05% DMSO) を適切なウェルに添加する。

3. プレートを 1000 rpm で 2 分間遠心分離し、37℃、5% CO₂ で 3 時間インキュベートする。

4. 5 µL のナイジェリシン (MEC、HY-100381) (最終濃度 5 µM) をサンプルウェル及び陽性対照ウェルに添加し、5 µL の RPMI 1640 培地を陰性対照ウェルに添加する。

5. プレートを 1000 rpm で 2 分間遠心分離し、37℃、5% CO₂ で 1 時間インキュベートする。

6. インキュベーション期間の終わりに、プレートを 1000 rpm で 6 分間遠心分離し、8 µL の上清を 384 ウェルアッセイプレート (PerkinElmer, 6008280) に移す。

7. 各ウェルに 8 µL の RPMI 1640 培地を加え、10 秒間スピンドウンする。

8. 説明書に従って、ヒト IL1β キット (PerkinElmer, 62HIL1BPEH) の標準溶液及び予め混合した IL1β 抗体溶液を調製する。

9. 16 µL の標準溶液を 384 ウェルアッセイプレートの透明ウェルに添加する。

10. サンプルウェル、陽性対照ウェル、陰性対照ウェル、及び標準溶液ウェルを含む全てのウェルに、4 µL の予め混合された IL1β 抗体溶液を添加する。

11. プレートを密封し、10 秒間スピンドウンし、室温で一晩インキュベートし、HTRF (登録商標) 互換性リーダー (BMG LABTECH、PHERAstar FS) で読み取る。

12. 処理されたウェルについての IL1β の濃度は、標準曲線によって計算される。

13. IC₅₀ データは、非ライナー回帰方程式 (対数阻害剤対応答-可変スロープ 4 パラメータ) に適合される。

【0428】

発熱アッセイの結果は、以下の表 2 に THP IC₅₀ として要約される。*

【0429】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例番号	THP IC ₅₀	実施例番号	THP IC ₅₀
1	A	50	C
2	A	51	A
3	B	52	A
4	B	53	A
5	A	54	A
6	A	55	C
7	A	56	B
8	A	57	C
9	A	58	B
10	A	59	B
11	A	60	A
12	A	61	C
13	A	62	B
14	A	63	A
15	B	64	D
16	A	65	B
17	A	66	A
18	A	67	B
19	A	68	A
20	B	69	A
21	A	70	A
22	E	71	A
23	A	72	B
24	A	73	B
25	A	74	A
26	A	75	B
27	A	76	A
28	A	77	B
29	B	78	A
30	B	79	A
31	A	80	A
32	A	81	A
33	A	82	C
34	A	83	B
35	A	84	A
36	B	85	E

10

20

30

40

50

37	A	86	B
38	B	87	C
39	B	88	A
40	A	89	A
41	A	90	A
42	A	91	A
43	C	92	B
44	B	93	A
45	C	94	B
46	B	95	B
47	C	96	A
48	B	97	A
49	B	98	B

* NLRP3 阻害活性 - THP IC₅₀ : A : $\leq 30 \text{ nM}$ 、B : $\geq 30 \text{ nM}$ 及び $\leq 300 \text{ nM}$ 、C : $> 300 \text{ nM}$ 及び $\leq 1 \text{ }\mu\text{M}$ 、D : $> 1 \text{ }\mu\text{M}$ 及び $\leq 2 \text{ }\mu\text{M}$ 、E : $> 2 \text{ }\mu\text{M}$ 。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61P3/00 A61P3/10 A61P19/00
A61P19/02 A61P19/06 A61P25/16 A61P25/28 A61P35/00
A61K31/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2019/034686 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 21 February 2019 (2019-02-21) abstract pages 31-34 * compounds *; pages 40-67 example 283 examples 1-323 claims 1-18	1-58
Y	WO 2020/035465 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 20 February 2020 (2020-02-20) abstract * compounds *; pages 25-32 examples 1-81 claims 1-22	1-58
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2022

Date of mailing of the international search report

03/01/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dunet, Guillaume

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/077120

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/035466 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 20 February 2020 (2020-02-20) abstract * compounds *; pages 30-33 examples 1-53 claims 1-25 -----	1-58
Y	WO 2019/092170 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 16 May 2019 (2019-05-16) abstract * compounds *; pages 58-67 examples 1-107 pages 49-52 claims 1-26 -----	1-58
Y	WO 2019/034692 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 21 February 2019 (2019-02-21) abstract pages 55-58 * compounds *; pages 62-76 examples 1-187 examples 1-27 -----	1-58
Y	WO 2019/008029 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 10 January 2019 (2019-01-10) abstract * compounds *; pages 19-29 * compounds *; pages 31-36 * compounds *; pages 41-43 * compounds *; pages 54-83 examples 1-60 examples 1-23 -----	1-58
Y	WO 2019/008025 A1 (INFLAZOME LTD [IE]) 10 January 2019 (2019-01-10) abstract * compounds *; pages 39-77 examples 1-195 claims 1-23 -----	1-58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/077120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019034686 A1	21-02-2019	AU 2018317794 A1	13-02-2020
		BR 112020002948 A2	11-08-2020
		CA 3071143 A1	21-02-2019
		CN 111132974 A	08-05-2020
		EP 3668861 A1	24-06-2020
		IL 272555 A	31-03-2020
		JP 2020531435 A	05-11-2020
		KR 20200041918 A	22-04-2020
		MA 49901 A	24-06-2020
		SG 112020011648 A	30-03-2020
		TW 201910314 A	16-03-2019
		US 2020361895 A1	19-11-2020
		UY 37845 A	30-06-2020
		WO 2019034686 A1	21-02-2019
WO 2020035465 A1	20-02-2020	AU 2018317798 A1	13-02-2020
		BR 112020003014 A2	28-07-2020
		CA 3071150 A1	21-02-2019
		CL 2020000367 A1	28-08-2020
		CN 111093773 A	01-05-2020
		CN 112789264 A	11-05-2021
		EP 3668599 A1	24-06-2020
		EP 3837242 A1	23-06-2021
		IL 272557 A	31-03-2020
		JP 2020531453 A	05-11-2020
		KR 20200041919 A	22-04-2020
		MA 49903 A	24-06-2020
		PE 20200758 A1	27-07-2020
		SG 11202001166R A	30-03-2020
		TW 201910316 A	16-03-2019
		US 2021130359 A1	06-05-2021
		US 2021163412 A1	03-06-2021
		UY 37847 A	29-03-2019
		WO 2019034690 A1	21-02-2019
		WO 2020035465 A1	20-02-2020
WO 2020035466 A1	20-02-2020	CN 112888675 A	01-06-2021
		EP 3837243 A1	23-06-2021
		JP 2021535098 A	16-12-2021
		US 2022106288 A1	07-04-2022
		WO 2020035466 A1	20-02-2020
WO 2019092170 A1	16-05-2019	AU 2018363771 A1	14-05-2020
		BR 112020008981 A2	17-11-2020
		CA 3078195 A1	16-05-2019
		CL 2020001212 A1	30-10-2020
		CN 111315733 A	19-06-2020
		EP 3707134 A1	16-09-2020
		IL 273786 A	31-05-2020
		JP 2021502364 A	28-01-2021
		KR 20200087759 A	21-07-2020
		MA 50567 A	16-09-2020
		PE 20210050 A1	08-01-2021
		RU 2020115098 A	10-12-2021
		SG 11202003984U A	28-05-2020
		US 2020317637 A1	08-10-2020
		WO 2019092170 A1	16-05-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/077120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019034692 A1	21-02-2019	EP 3668842 A1	24-06-2020
		TW 201910317 A	16-03-2019
		US 2021130329 A1	06-05-2021
		UY 37848 A	29-03-2019
		WO 2019034692 A1	21-02-2019
WO 2019008029 A1	10-01-2019	EP 3649112 A1	13-05-2020
		US 2020270227 A1	27-08-2020
		WO 2019008029 A1	10-01-2019
WO 2019008025 A1	10-01-2019	AU 2018297606 A1	16-01-2020
		AU 2022263464 A1	08-12-2022
		BR 112020000259 A2	14-07-2020
		CA 3067410 A1	10-01-2019
		CL 2020000029 A1	31-07-2020
		CN 110914256 A	24-03-2020
		DK 3661925 T3	28-02-2022
		EP 3661925 A1	10-06-2020
		EP 3978489 A1	06-04-2022
		ES 2906280 T3	18-04-2022
		HR P20220195 T1	15-04-2022
		HU E057414 T2	28-05-2022
		IL 271716 A	27-02-2020
		JP 2020526589 A	31-08-2020
		KR 20200024822 A	09-03-2020
		LT 3661925 T	10-03-2022
		MA 56075 A	06-04-2022
		PE 20212077 A1	28-10-2021
		PL 3661925 T3	28-02-2022
		PT 3661925 T	31-01-2022
		RS 62910 B1	31-03-2022
		SG 11201913636W A	30-01-2020
		SI 3661925 T1	29-04-2022
		TW 201906815 A	16-02-2019
		US 2020291003 A1	17-09-2020
		UY 37795 A	31-01-2019
		WO 2019008025 A1	10-01-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 29/00	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. S P A N

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 ジャン ホンジャン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州 プレインズボロ エルシー ドライブ 1 8

(72)発明者 チェン ピン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 1 シャンハイ シャンハイ ルイチン ロード ナンバー 5 2 8 ビル
ディング 9 エイ

(72)発明者 ジャン フェイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 8 シャンハイ シャンハイ ノース ジャンヤン ロード ナンバー 2 8 9 9

(72)発明者 スン ペイフワ

中華人民共和国 2 0 0 2 4 1 シャンハイ シャンハイ ジエンチュワン ロード ナンバー 1 3 9

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16

F ターム (参考)

ZA45 ZA96 ZB11 ZB26 ZC21 ZC31 ZC35 ZC41